



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 30 mei 2024

Aanpak van menopauze



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, A. BOURDA, E. BRUNEL, T. CHRISTIAENS, T. DE GROOTE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, L. DIRIX, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, A. KANFAOUI, S. MARIEN, J. MEEUS, F. MOERMAN, J. NORTIER, J. PEN, R. RADERMECKER, J. SAEVELS, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, S. TURIN, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: H. DEPYPERE, S. ROZENBERG

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Lid CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

RIZIV: L. GRYPDONCK, E. SOETE

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

L. AMERYCKX, H. DEPYPERE, A. FIRQUET, G. HANS, A. JORIS, G. LAEKEMAN, P. NEVEN, S. ROZENBERG, M. STRUYVEN, M. VAN DE CASTEELE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

Consensusvergadering

30 mei 2024

Aanpak van menopauze

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen, het juryrapport en de video-opnames kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galilleelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- o Virginie Bedoret (huisarts)
- o Liesje Eyckmans (huisarts)
- o Pascale Grandjean (gynaecologe) Vicevoorzitter
- o Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- o Michèle Leunen (gynaecologe)
- o Jean Vandromme (gynaecoloog)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- o Hélène Henry
- o Margot Van Geem

Vertegenwoordigers van de apothekers

- o Pieter-Jan Verhulst
- o Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- o Kristien Paridaens (verpleegkundige)
- o Gauthier Wagneur (verpleegkundige)

Vertegenwoordigers van het publiek

- o Ilse De Vooght

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN AFKORTINGEN	1
INLEIDING	3
i.1. Methodologie van de consensusvergadering	4
i.2. GRADE	5
i.3. Overzicht van de vragen	6
i.4. Definities	7
i.5. Overzicht van de specialiteiten	9
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury	10
i.7. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep (zie ook literatuurstudie: samenvatting)	11
i.7.1. Richtlijnen	11
i.7.2. Literatuurstudie	11
i.7.2.1. Behandeling van menopauzale symptomen	11
i.7.2.1.1. Populatie	11
i.7.2.1.2. Interventies	12
i.7.2.1.3. Uitkomstmaten	12
i.7.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen	13
i.7.2.2.1. De WHI-studies naar hormoontherapie	13
i.7.2.2.2. Beperkingen Gartlehner 2022	14
i.7.2.2.3. De timing-hypothese	14
i.7.2.2.4. Effect van dosis en afleveringswijze van hormoontherapie	15
i.7.2.3. Secundaire preventie van chronische aandoeningen: cardiovasculaire aandoeningen	16
i.7.2.4. Beperkingen literatuuronderzoek	16
i.8. Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie (Van de Castele 2024) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>)	17
i.8.1. Inleiding	17
i.8.2. Oestrogenen en menopauze	17
i.8.3. Oestroprogestagenen en menopauze	18
i.8.4. Tibolon	19
i.8.5. Prasteron	19
i.8.6. Associatie oestrogenen + bazedoxifeen	20
i.8.7. Medicamenten op basis van planten	20
i.8.8. Totaal medicamenten voor menopauze en hormonale substitutie	20
i.8.9. Bespreking en besluit	22
BESLUITEN	23
Deel 1. Algemene inleiding over menopauze	24
1.1. Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?	25
1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	25
1.1.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (<i>volledige tekst zie Sprekersbrochure</i>)	25
1.1.2.1. Natuurlijke menopauze	25
1.1.2.2. Geïnduceerde menopauze	25
1.1.2.3. Premature menopauze en vroege menopauze	25
1.1.2.4. Premenopauze	25
1.1.2.5. Postmenopauze	25
1.1.2.6. Perimenopauze	25
1.1.2.7. Menopauze transitie	26
1.1.3. Wat besluit de jury?	26
1.1.3.1. Natuurlijke menopauze	26
1.1.3.2. Geïnduceerde menopauze	26

1.1.3.3.	Premature menopauze en vroege menopauze	26
1.1.3.4.	Premenopauze	26
1.1.3.5.	Postmenopauze.....	26
1.1.3.6.	Perimenopauze	26
1.1.3.7.	Menopauze transitie	27
1.2.	<i>Hoe wordt de diagnose gesteld?</i>	27
1.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	27
1.2.2.	Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	27
1.2.2.1.	Klinisch	27
1.2.2.2.	Endocriene investigaties	27
1.2.2.2.1.	FSH en oestradiol (Figuur 5).....	27
1.2.2.2.2.	Schildkliertesten	28
1.2.2.2.3.	Prolactine.....	28
1.2.2.2.4.	Zwangerschapshormoon	28
1.2.3.	Wat besluit de jury?	30
1.2.3.1.	Klinisch	30
1.2.3.2.	Endocriene investigaties	30
1.2.3.2.1.	FSH en oestradiol	30
1.2.3.2.2.	Schildkliertesten	30
1.2.3.2.3.	Prolactine investigatie	30
1.2.3.2.4.	Zwangerschapshormoon	30
1.3.	<i>Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?</i>	31
1.3.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	31
1.3.2.	Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	31
1.3.2.1.	Vasomotorische symptomen: vapers en nachtzweeten (Gold 2006)	32
1.3.2.1.1.	Wat	32
1.3.2.1.2.	Frequentie.....	32
1.3.2.1.3.	Risicofactoren	32
1.3.2.1.4.	Duur	32
1.3.2.1.5.	Effect.....	33
1.3.2.1.6.	Link met gezondheid?	33
1.3.2.1.7.	Andere etiologie van hot flushes	33
1.3.2.2.	Stemmingswisselingen en depressie.....	34
1.3.2.3.	Slaapproblemen	34
1.3.2.4.	Concentratieproblemen, geheugenproblemen en brain fog	34
1.3.2.5.	Hoofdpijn en migraine.....	35
1.3.2.6.	Gewichtstoename, vetverdeling	35
1.3.2.7.	Musculoskeletale symptomen: spier- en gewrichtspijnen	35
1.3.2.8.	Genito-urinaire symptomen.....	35
1.3.2.8.1.	Vulvovaginale atrofie	35
1.3.2.8.2.	Urinaire klachten	36
1.3.2.9.	Subklinische uitingen gelinkt aan de menopauze transitie (niet aan leeftijd) (Thurston 2011, Rees 2022)	36
1.3.3.	Wat besluit de jury?	36
1.4.	<i>Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?</i>	39
1.4.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	39
1.4.2.	Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	39
1.4.3.	Wat besluit de jury?	39
1.5.	<i>Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?</i>	40
1.5.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	40
1.5.2.	Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	40
1.5.3.	Wat besluit de jury?	43

Deel 2. Farmacologische behandelingen.....	44
2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	45
2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	45
2.1.1.1. De verschillende hormoontherapieën, doseringen en toedieningsschema's	45
2.1.1.2. Behandeling van menopauzale symptomen	48
2.1.1.3. Opstart, stopzetting en controle van MHT.....	50
2.1.1.4. Bijwerkingen op korte termijn	52
2.1.1.5. Chronische aandoeningen.....	53
2.1.1.6. Effecten op de skeletspieren	53
2.1.1.7. Neurologische en psychische effecten	54
2.1.1.8. Cardiovasculaire risico's	54
2.1.1.9. Risico's op kanker	54
2.1.1.10. Metabole effecten.....	54
2.1.2. Wat zeggen de studies?	54
2.1.2.1. Hormoontherapie voor de behandeling van menopauzale symptomen	54
2.1.2.1.1. Oestrogeen versus placebo voor vasomotorische symptomen	54
2.1.2.1.2. Oestrogeen versus placebo voor de levenskwaliteit	56
2.1.2.1.3. Oestrogeen versus placebo voor algemeen psychisch welzijn	57
2.1.2.1.4. Oestrogeen versus placebo voor depressieve symptomen	58
2.1.2.1.5. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij perimenopauzale vrouwen	59
2.1.2.1.6. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij postmenopauzale vrouwen	60
2.1.2.1.7. Oestrogeen versus placebo voor urogenitale atrofie	60
2.1.2.1.8. Oestrogeen versus placebo voor dyspareunie.....	62
2.1.2.1.9. Oestrogeen versus placebo of geen interventie voor de seksuele functie	62
2.1.2.1.10. Oestrogeen + progestageen versus placebo of geen interventie voor de seksuele functie	63
2.1.2.1.11. Intravaginaal DHEA versus placebo bij postmenopauzale vrouwen met symptomen van vulvovaginale atrofie	64
2.1.2.1.12. Verschillende toedieningswijzen van oestrogenen voor de behandeling van menopauzale symptomen	65
2.1.2.1.13. Tibolon versus placebo bij postmenopauzale vrouwen	65
2.1.2.1.14. Tibolon versus oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen	67
2.1.2.1.15. Tibolon versus oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen.....	68
2.1.2.2. Hormoontherapie voor de primaire preventie van chronische aandoeningen	69
2.1.2.2.1. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo	69
2.1.2.2.1.1. Kanker	69
2.1.2.2.1.2. Cardiovasculaire aandoeningen	69
2.1.2.2.1.3. Cognitie en dementie.....	69
2.1.2.2.1.4. Fracturen.....	69
2.1.2.2.1.5. Diabetes	70
2.1.2.2.1.6. Aandoeningen aan de galblaas	70
2.1.2.2.1.7. Urine-incontinentie.....	70
2.1.2.2.1.8. Levenskwaliteit	71
2.1.2.2.1.9. Astma	71
2.1.2.2.1.10. COPD	72
2.1.2.2.1.11. Algemene mortaliteit	72
2.1.2.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen + progestageen versus placebo	72
2.1.2.2.2.1. Kanker	72
2.1.2.2.2.2. Cardiovasculaire aandoeningen	72
2.1.2.2.2.3. Cognitie en dementie.....	73
2.1.2.2.2.4. Fracturen.....	73
2.1.2.2.2.5. Diabetes	73
2.1.2.2.2.6. Aandoeningen aan de galblaas	73
2.1.2.2.2.7. Urine-incontinentie.....	74
2.1.2.2.2.8. Levenskwaliteit	74

2.1.2.2.2.9.	Astma	75
2.1.2.2.2.10.	COPD	75
2.1.2.2.2.11.	Algemene mortaliteit	75
2.1.2.2.3.	Niet-orale hormoontherapie	76
2.1.2.2.3.1.	Niet-orale hormoontherapie versus controle: veneuze trombo-embolie.....	76
2.1.2.2.3.2.	Niet-orale hormoontherapie versus orale hormoontherapie: veneuze trombo-embolie ..	76
2.1.2.2.4.	Intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft versus controle	77
2.1.2.2.5.	Tibolon versus placebo bij postmenopauzale vrouwen.....	78
2.1.2.2.6.	Tibolon versus oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen.....	78
2.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen	78
2.1.3.1.	Oestrogenen.....	78
2.1.3.1.1.	Contra-indicaties.....	78
2.1.3.1.2.	Bijwerkingen	79
2.1.3.1.3.	Interacties	79
2.1.3.1.4.	Bijzondere voorzorgen.....	80
2.1.3.2.	Combinaties van oestrogeen en progestageen.....	81
2.1.3.2.1.	Contra-indicaties.....	81
2.1.3.2.2.	Bijwerkingen	81
2.1.3.2.3.	Interacties	82
2.1.3.2.4.	Bijzondere voorzorgen.....	82
2.1.3.3.	Combinatie van bazedoxifeen + geconjugeerd oestrogeen	83
2.1.3.3.1.	Bazedoxifeen.....	83
2.1.3.3.1.1.	Contra-indicaties	83
2.1.3.3.1.2.	Bijwerkingen	83
2.1.3.3.1.3.	Bijzondere voorzorgen	83
2.1.3.3.2.	Geconjugeerde oestrogenen	83
2.1.3.4.	Tibolon	84
2.1.3.4.1.	Contra-indicaties.....	84
2.1.3.4.2.	Bijwerkingen	84
2.1.3.4.3.	Interacties	84
2.1.3.4.4.	Bijzondere voorzorgen.....	84
2.1.3.5.	Levonorgestrel bevattend IUD	85
2.1.3.5.1.	Contra-indicaties.....	85
2.1.3.5.2.	Bijwerkingen	85
2.1.3.5.3.	Interacties	85
2.1.3.5.4.	Bijzondere voorzorgen.....	85
2.1.3.6.	Vaginaal prasteron (DHEA).....	85
2.1.3.6.1.	Contra-indicaties.....	86
2.1.3.6.2.	Bijwerkingen	86
2.1.3.6.3.	Bijzondere voorzorgen.....	86
2.2.	Wat zegt de expert? (Firquet 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	86
2.2.1.	Inleiding	86
2.2.2.	Advies en expertise	87
2.2.2.1.	Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?	87
2.2.2.1.1.	Bibliografiegroep	87
2.2.2.1.2.	Advies expert	88
2.2.2.2.	Wat zijn de verschillende toedieningsvormen van MHT (voor- en nadelen)?	89
2.2.2.2.1.	Bibliografiegroep	89
2.2.2.2.2.	Advies expert	89
2.2.2.3.	Wat zijn de ongewenste effecten van de verschillende toedieningsvormen van MHT?.....	90
2.2.2.3.1.	Bibliografiegroep	90
2.2.2.3.2.	Advies expert	91
2.2.2.4.	Wat zijn de indicaties voor het starten van MHT bij vrouwen met of zonder klachten?	91
2.2.2.4.1.	Bibliografiegroep.....	91
2.2.2.4.2.	Advies expert	91

2.2.2.5.	Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?	93
2.2.2.5.1.	Bibliografiegroep	93
2.2.2.5.2.	Advies expert	93
2.2.2.6.	Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?	94
2.2.2.6.1.	Bibliografiegroep	94
2.2.2.6.2.	Advies expert	94
2.2.3.	Besluit van de expert	94
2.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	95
2.3.1.	Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?	95
2.3.2.	Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?	97
2.3.3.	Welke zijn hun ongewenste effecten?	98
2.3.4.	Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?	98
2.3.5.	Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?	100
2.3.6.	Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?	100
2.3.7.	Besluit	100
Deel 3.	Invloed van MHT op het bewegingsstelsel	101
3.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	102
3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	102
3.1.2.	Wat zeggen de studies?	103
3.1.2.1.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo - Fracturen	103
3.1.2.2.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo - Fracturen	104
3.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen	105
3.2.	<i>Wat zegt de expert? (Joris 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	105
3.2.1.	Inleiding	105
3.2.2.	Osteoporose	105
3.2.2.1.	Bibliografiegroep	105
3.2.2.2.	Commentaar	106
3.2.2.3.	Bij vrouwen met risicofactoren voor osteoporose?	106
3.2.2.4.	Screening op botmineraaldichtheid	106
3.2.2.5.	Bijzondere populatie: MHT bij vrouwen met een vroege menopauze (vóór de leeftijd van 45 jaar) of met premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de leeftijd van 40 jaar)	107
3.2.3.	Sarcopenie	107
3.2.3.1.	Bibliografiegroep	107
3.2.3.2.	Commentaar	107
3.2.4.	Artralgie	107
3.2.4.1.	Bibliografiegroep	107
3.2.4.2.	Commentaar	107
3.2.5.	Algemene conclusies	108
3.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	108
3.3.1.	Osteoporose	108
3.3.2.	Sarcopenie	110
3.3.3.	Artralgie	110
Deel 4.	Invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen	111
4.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	112
4.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	112
4.1.2.	Wat zeggen de studies?	113
4.1.2.1.	Hormoontherapie voor de behandeling van menopauzale symptomen	113
4.1.2.1.1.	Oestrogeen versus placebo voor algemeen psychisch welzijn	113
4.1.2.1.2.	Oestrogeen versus placebo voor depressieve symptomen	113
4.1.2.1.3.	Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij perimenopauzale vrouwen	114
4.1.2.1.4.	Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij postmenopauzale vrouwen	115

4.1.2.2.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo – Cognitie en dementie	116
4.1.2.2.1.	Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis	116
4.1.2.2.2.	Algemene cognitieve functie	117
4.1.2.2.3.	Andere maatstaven voor cognitie	117
4.1.2.3.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo – Cognitie en dementie	117
4.1.2.3.1.	Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis	117
4.1.2.3.2.	Algemene cognitieve functie	118
4.1.2.3.2.	Andere maatstaven voor cognitie	119
4.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen	119
4.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Depypere 2023) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)</i>	119
4.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	122
Deel 5.	Invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen	123
5.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	124
5.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	124
5.1.2.	Wat zeggen de studies?	127
5.1.2.1.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo – Cardiovasculaire aandoeningen	127
5.1.2.1.1.	Coronaire hartziekte	127
5.1.2.1.2.	Veneuze trombo-embolie	128
5.1.2.1.3.	Beroerte	128
5.1.2.1.4.	Perifeer arterieel vaatlijden	129
5.1.2.2.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen + progestageen versus placebo – Maladies cardiovasculaires	129
5.1.2.2.1.	Coronaire hartziekte	129
5.1.2.2.2.	Veneuze trombo-embolie	130
5.1.2.2.3.	Beroerte	131
5.1.2.2.4.	Perifeer arterieel vaatlijden	132
5.1.2.3.	Niet-orale hormoontherapie	132
5.1.2.3.1.	Niet-orale hormoontherapie versus controle: veneuze trombo-embolie	132
5.1.2.3.2.	Niet-orale hormoontherapie versus orale hormoontherapie: veneuze trombo-embolie	132
5.1.2.4.	Hormoontherapie voor de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte	133
5.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen	134
5.2.	<i>Wat zegt de expert? (Rozenberg 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	134
5.2.1.	Inleiding	134
5.2.2.	Coronaire hartziekte (CHD)	135
5.2.2.1.	Bibliografiegroep	135
5.2.2.2.	Commentaar	135
5.2.2.3.	Timing-hypothese	136
5.2.2.4.	Bij vrouwen met vasomotorische symptomen (VMS)?	137
5.2.2.5.	Bij vrouwen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVD)?	137
5.2.2.6.	Conclusie	137
5.2.2.7.	Het bijzondere geval van menopauze op jonge leeftijd en CHD	138
5.2.3.	Beroerte	138
5.2.3.1.	Bibliografiegroep	138
5.2.3.2.	Commentaar	138
5.2.3.3.	Bij vrouwen met vasomotorische symptomen?	138
5.2.3.4.	Bij vrouwen met risicofactoren voor een beroerte	139
5.2.4.	Veneuze trombo-embolie (VTE)	139
5.2.4.1.	Bibliografiegroep	139
5.2.4.2.	Commentaar	139
5.2.4.3.	Vrouwen met VMS	139
5.2.4.4.	Vrouwen met risico op trombose	139
5.2.4.5.	Conclusie	140

5.2.5.	Samenvatting (Abramson 2021)	140
5.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	141
Deel 6.	Invloed van MHT op het risico op kanker	143
6.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	144
6.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	144
6.1.2.	Wat zeggen de studies?	148
6.1.2.1.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo - Kanker ...	148
6.1.2.1.1.	Borstkanker	148
6.1.2.1.2.	Colorectale kanker	149
6.1.2.1.3.	Cervixkanker	150
6.1.2.1.4.	Endometriumkanker	150
6.1.2.1.5.	Ovariumkanker	150
6.1.2.1.6.	Longkanker	150
6.1.2.1.7.	Non-hodgkinlymfoom	151
6.1.2.1.8.	Totale mortaliteit door kanker	151
6.1.2.2.	Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo - kanker	151
6.1.2.2.1.	Borstkanker	151
6.1.2.2.2.	Colorectale kanker	152
6.1.2.2.3.	Cervixkanker	153
6.1.2.2.4.	Endometriumkanker	153
6.1.2.2.5.	Ovariumkanker	154
6.1.2.2.6.	Longkanker	154
6.1.2.2.7.	Non-hodgkinlymfoom	154
6.1.2.2.8.	Totale mortaliteit door kanker	155
6.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen	155
6.2.	<i>Wat zegt de expert? (Neven 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)</i>	155
6.2.1.	Inleiding	155
6.2.2.	MHT en borstcarcinooma	156
6.2.2.1.	Algemene principes	156
6.2.2.2.	Risico op bijzondere subtypes van borstkanker	157
6.2.2.3.	Patiënten met genetisch risico	158
6.2.2.4.	Patiënten met voorgeschiedenis van borstkanker	158
6.2.3.	MHT en endometriumcarcinooma	158
6.2.3.1.	Algemene principes	158
6.2.3.2.	Patiënten met voorgeschiedenis van endometriumcarcinooma	159
6.2.4.	MHT en ovariumcarcinooma	160
6.2.4.1.	Algemene principes	160
6.2.4.2.	Patiënten met voorgeschiedenis van ovariumcarcinooma	160
6.2.5.	MHT en coloncarcinooma	161
6.2.5.1.	Algemene principes	161
6.2.5.2.	Patiënten met voorgeschiedenis van coloncarcinooma	161
6.2.6.	Discussie	161
6.2.7.	Bijkomende informatie van de expert ontvangen op 6/6/2024 (via é-mail)	162
6.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	162
6.3.1.	Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét klachten?	162
6.3.2.	Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder klachten?	162
6.3.3.	Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét risicofactoren?	162
6.3.3.1.	Borstkanker	162
6.3.3.2.	Familiaal genetisch belast (BRCA1)	164
6.3.3.3.	Ovariumkanker	164
6.3.3.4.	Endometriumkanker	164
6.3.3.5.	Colorectale kanker	164
6.3.3.6.	Andere gastro-intestinale kankers	164
6.3.4.	Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder risicofactoren?	164

6.3.4.1.	Algemeen	164
6.3.4.2.	Borstkanker	165
6.3.4.3.	Endometriumkanker	165
6.3.4.4.	Bij hysterectomie	165
6.3.4.5.	Ovariumkanker	166
6.3.4.6.	MHT verlaagt risico op colorectale kanker	166
6.3.4.7.	Longkanker	166
6.3.4.8.	Cervixkanker	166
6.3.4.9.	Non-hodgkinlymfoom	166
6.3.5.	Algemeen	166
Deel 7.	Risicopopulaties voor MHT	168
7.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	169
7.2.	<i>Wat zegt de expert? (Struyven 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)</i>	169
7.2.1.	Behandeling van de menopauze in hoog-risicopatiënten?	169
7.2.2.	Welke vrouwen dragen de hoogste risico's van de gevolgen van Oestrogeen (Progestageen)-tekort en zouden dus sterke aanbeveling tot behandeling moeten krijgen?	169
7.2.3.	Wie zijn dan de hoog-risico patiënten?	170
7.2.3.1.	Beslisboom en behandeling ter preventie	170
7.2.3.1.1.	Gedetailleerde gezondheidsevaluatie	170
7.2.3.1.2.	Begrijp de timing en duur	171
7.2.3.1.3.	Beeoordeel potentiële voordelen	171
7.2.3.1.4.	Evalueer de risico's	171
7.2.3.1.5.	Overweeg alternatieven en beschouw ze niet als exclusief, maar als te combineren	172
7.2.3.1.6.	Regelmatige controle en bijsturing	172
7.2.3.1.7.	Overleg en gedeelde besluitvorming	172
7.2.3.2.	Risicopopulatie toch behandelen naargelang evenwicht met lange termijncomplicaties?	172
7.2.3.2.1.	Risico-classificatie van MHT op basis van relatieve en absolute maatstaven	172
7.2.3.2.2.	Premature Menopauze	175
7.2.3.2.3.	Vrouwen met een voorgeschiedenis van kanker	176
7.2.3.2.4.	Vrouwen met cardiovasculaire problemen (atheromatose, hartinfarct, cardiomyopathie...)	182
7.2.3.2.5.	Vrouwen met Metabool syndroom - Diabetes Mellitus – Obesitas	184
7.2.3.2.6.	Vrouwen met voorgeschiedenis van thrombose, embolen, CVA, beroerte of voorbijaande ischemische aanvallen (TIA) of andere trombo-embolische aandoeningen	184
7.2.3.2.7.	Vrouwen met hoog-risico op cognitieve aandoeningen	185
7.2.3.2.8.	Vrouwen met een leverziekte of Risico op Colorectale Kanker	185
7.2.3.2.9.	Vrouwen met een Auto-Immuunziekte	185
7.2.3.2.10.	Vrouwen met een risico op osteoporose	186
7.2.3.2.11.	Andere Co-Morbiditeiten in rekening te brengen	186
7.2.4.	Algemene behandelingsrichtlijnen en – beperkingen bij hoog-risico-patiënten	186
7.2.4.1.	Voortijdige menopauze	186
7.2.4.2.	Timing van de MHT-start	187
7.2.4.3.	Voorkeursbehandeling, bij risicopatiënten	187
7.2.4.4.	Relatieve aandachtspunten bij voorschrift van MHT	188
7.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	188
7.3.1.	Wie zijn dan de risicopopulaties waarbij men met extra voorzichtigheid MHT kan overwegen op te starten?	189
7.3.2.	Hoe ermee omgaan?	190
7.3.3.	Relatieve en absolute risico's van MHT	192
Deel 8.	Niet-hormonale behandelingen	193
8.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	194
8.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	194
8.1.2.	Wat zeggen de studies?	198
8.1.2.1.	Zwarte zilverkaars versus placebo voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen	198

8.1.2.1.	Zwarte zilverkaars versus MHT voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen	199
8.1.3.	Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen.....	200
8.2.	Wat zegt de expert? (Laekeman 2023) (volledige tekst zie Sprekersbrochure).....	201
8.2.1.	Situering	201
8.2.2.	Europese dimensie.....	201
8.2.3.	Zilverkaars of <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	201
8.2.3.1.	Evidentie voor klinische werkzaamheid volgens de uitgebreide literatuurstudie.....	203
8.2.3.2.	Commentaar op de literatuurstudie: therapeutische doeltreffendheid	204
8.2.3.3.	Evidentie voor de veiligheid van zilverkaars volgens de uitgebreide literatuurstudie	206
8.2.3.4.	Commentaar op de literatuurstudie aspect veiligheid	207
8.2.4.	Soja of <i>Glycine max</i> (L.) Merr	208
8.2.4.1.	Gegevens in de literatuurstudie	208
8.2.4.2.	Commentaar expert	208
8.2.5.	Rode klaver of <i>Trifolium pratense</i> L.	210
8.2.5.1.	Gegevens uit de literatuurstudie.....	210
8.2.5.2.	Commentaar expert	210
8.2.6.	Lijnzaad of <i>Linum usitatissimum</i> L.	211
8.2.6.1.	Gegevens in de literatuurstudie	211
8.2.6.2.	Commentaar expert	211
8.2.7.	Ginseng of <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.....	211
8.2.7.1.	Gegevens in de literatuurstudie	211
8.2.7.2.	Commentaar expert	211
8.2.8.	Teunisbloemolie – <i>Oenothera biennis</i> L.	212
8.2.8.1.	Gegevens in de literatuurstudie	212
8.2.8.2.	Commentaar expert	212
8.2.9.	<i>Rheum raphonticum</i> L.	212
8.2.9.1.	Gegevens in de literatuurstudie	212
8.2.9.2.	Commentaar expert	212
8.2.10.	Hop of <i>Humulus lupulus</i> L.....	212
8.2.10.1.	Gegevens in de literatuurstudie	212
8.2.10.2.	Commentaar van de expert.....	212
8.2.11.	Salie of <i>Salvia officinalis</i> L.....	213
8.2.11.1.	Aanvullingen vanwege de expert	213
8.2.12.	Maca of <i>Lepidium meyenii</i> Walp.	213
8.2.12.1.	Aanvullingen vanwege de expert	213
8.2.13.	Tribulus of <i>Tribulus terrestris</i> L.....	213
8.2.13.1.	Aanvullingen expert	213
8.3.	Wat besluit de jury?	214

ALGEMEEN BESLUIT.....	216
------------------------------	------------

BIBLIOGRAFIE	219
---------------------------	------------



Lijst van afkortingen

AD	Alzheimer's dementie (Alzheimer's Disease)
AIMSS	Aromatase-inhibitoren-geïnduceerd musculoskeletaal syndroom (Aromatase-inhibitor associated musculoskeletal syndrome)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval (Confidence Interval)
BMD	Botmineraaldichtheid
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronaire hartziekte (Coronary artery disease)
CBT	Cognitieve gedragstherapie (Cognitive behavior therapy)
CEE	Geconjugeerde paardenoestrogenen (Conjugated equine estrogens)
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CHD	Coronaire hartziekte (Coronary heart disease)
CIMT	Carotid Intima-Media Thickness
cm	Centimeter (10^{-2} m)
COC	Combined oral contraceptive pill
COPD	Chronisch obstructief longlijden (chronic obstructive pulmonary disease)
CR	Cimicifuga racemosa
CT	Computertomografie
CVA	Cerebrovasculair accident
CVD	Cardiovasculaire aandoeningen (Cardiovascular diseases)
DCIS	Ductaal carcinoma in situ
DDD	Defined Daily Dose
DER	Drug Extract Ratio
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
DHEA	Dehydro-epiandrosteron
dL	Deciliter
DVT	Diepe Veneuze Trombose
E2	Oestradiol
E3	Oestriol
E4	Oestetrol
EBM	Evidence Based Medicine
EEG	Elektro-encefalografie
EMA	European Medicines Agency
EOC	Epitheliaal ovariumcarcinoom
EPT	Oestro-progestatieve behandeling (estrogen-progestin therapy)
ET	Oestrogeentherapie (estrogen therapy)
FAVV	Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen
FSH	Follikelstimulerend hormoon
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Humaan choriongonadotrofine
HMPC	Herbal Medicinal Product Committee
HPV	Humaan papillomavirus
HR	Hazard ratio



HRT	Hormone replacement therapy (=MHT: Menopauzale hormoontherapie)
HST	Hormonale substitutietherapie (=MHT: Menopauzale hormoontherapie)
IBC-NST	Invasief carcinoma van niet-speciaal type (Invasive breast carcinoma of no special type)
iCR	Isopropanol extract van Cimicifuga racemosa
IE	Internationale eenheden
ILC	Invasief lobulair carcinoma (Invasive Lobular Carcinoma)
IU	International units (internationale eenheden (IE))
KB	Koninklijk Besluit
kg	Kilogram
L	Liter
LNG-IUD	Levonorgestrel-releasing intrauterine device
LNG-IUS	Levonorgestrel-releasing intrauterine system
m ²	Vierkante meter
µg	Microgram (10 ⁻⁶ g)
mg	Milligram (10 ⁻³ g)
MHT	Menopauzale hormoontherapie
mL	Milliliter (10 ⁻³ L)
mmol	Millimol (10 ⁻³ mol)
MPA	Medroxyprogesteronacetaat
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
ng	Nanogram (10 ⁻⁹ g)
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKB	Neurokinine B
nmol	Nanomol (10 ⁻⁹ mol)
PMS	Premenstrueel syndroom
POI	Premature ovariële insufficiëntie
POP	Progestative only pill
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studies (Randomized Controlled Trials)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relatief risico
SERM	Selectieve oestrogeenreceptor-modulator (Selective Estrogen Receptor Modulator)
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SLE	Systemische lupus erythematoses
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil
SNRI	Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor
SOI	Seksueel overdraagbare infectie
SR	Systematische review
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
T4	Levothyroxine
TIA	Transient Ischemic Attack
TSEC	Tissue-selective estrogen complex
TSH	Thyroidstimulerend hormoon (Thyroid stimulating hormone)
TU	Traditional Use
VMS	Vasomotorische symptomen
VTE	Veneuze trombo-embolie
V/V	Volume per Volume
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study



Inleiding

Op donderdag 30 mei 2024 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de aanpak van menopauze.

Deze consensusvergadering is de 45^e in de reeks.

Dit onderwerp werd voorgesteld door de leden van het CEG, zich baserend op toch een aantal controversen die rond dit onderwerp heersen in de klinische praktijk. De aanpak van menopauze heeft betrekking op een groot aantal vrouwen, van uiteenlopende leeftijd en omvat heel wat diverse behandelingsmogelijkheden. Maar ook ondersteunende maatregelen zijn hierbij van groot belang. Het belang van het onderwerp wordt ook nog verder onderstreept door het feit dat ook vanuit het federaal parlement een oproep werd gelanceerd om het probleem van menopauze beter bekend te maken, de wetenschappelijke bestudering van het probleem te intensifiëren en de aanpak te rationaliseren. Al deze onderwerpen komen uitvoerig aan bod tijdens deze consensusvergadering.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod zal komen. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht zullen worden. We zijn blij hiervoor een beroep te kunnen doen op zeer hoogwaardige sprekers. Ik wil hierbij ook een woord van dank richten aan de experten die meewerkten in het Organisatiecomité, voor hun inzet tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. gynaecologen maar ook neurologen, geriateren en anderen.

Zoals al voorheen aangehaald zullen de sprekers tijdens hun respectievelijke uiteenzettingen sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun eigen beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de allerrecentste publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).



i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (CEG). Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De [deskundigen](#) hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 30 mei 2024. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Expert advies/expert opinion

Sommige aanbevelingen uit Richtlijnen zijn gebaseerd op "expert advies/expert opinion". Voor bepaalde punten of aanbevelingen in de tekst zijn de juryleden overeengekomen om het advies van de voor de vraag gevraagde expert te volgen. In dat geval wordt de aanbeveling ook gevolgd door de vermelding "expert advies/expert opinion".

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



i.3. Overzicht van de vragen

(ctrl + click op de vraag om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

1. [Beschrijving klinisch beeld en diagnose](#)

- a. Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?
- b. Hoe wordt de diagnose gesteld?
- c. Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?
- d. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?
- e. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?

2. [Farmacologische behandelingen](#)

- a. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelmogelijkheden?
- b. Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?
- c. Welke zijn hun ongewenste effecten?
- d. Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?
- e. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?
- f. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?

3. [Wat is de invloed van MHT op het bewegingsstelsel \(osteoporose, spieraandoeningen, artralgie, ...\)?](#)

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren

4. [Wat is de invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen \(zoals Alzheimer, depressie, brain fog, ...\)?](#)

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren

5. [Wat is de invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen \(ischemische hart- en vaatziekten, veneuze trombo-embolie, ...\)?](#)

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren

6. [Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker?](#)

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren

7. [Welke zijn de risicopopulaties voor MHT?](#)

- a. Hoe ermee omgaan?
- b. Wat zijn de relatieve en absolute contra-indicaties voor MHT in dergelijke populaties?

8. [Welke zijn bestaande niet-hormonale behandelingen in het kader van de menopauze?](#)

- a. Wat is hun wetenschappelijk aangetoond/bewezen effect?
- b. Wat zijn hun ongewenste effecten en risico's?



i.4. Definities

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe ziekten of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe ziekten in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000

Prevalentie

De prevalentie is het aantal ziekten of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal ziekten of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times Dm$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip “**doeltreffendheid**” of “**effectiviteit**” (“**effectiveness**”) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een



interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie” of “doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.



i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

MHT – HST

De jury stelt een evolutie vast in de gebruikte terminologie. In de plaats van 'Hormonale substitutietherapie' (HST) wordt meer en meer 'Menopauzale hormoontherapie' (MHT) gebruikt.

De jury kiest ervoor de term **MHT** te gebruiken.

Oestradiol/estradiol (E2), oestriol/estriol (E3), oestetrol/estetrol (E4)

De jury stelt vast dat beide schrijfwijzen correct gebruikt kunnen worden en opteert voor het gebruik van **oestradiol, oestriol en oestetrol**.

i.7. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#))

i.7.1. Richtlijnen

De bibliografiegroep heeft een zoekopdracht uitgevoerd naar richtlijnen die de voorbije 5 jaar gepubliceerd zijn over hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen. De bibliografiegroep wil er graag op wijzen dat hij alleen richtlijnen geselecteerd heeft die niveaus van bewijzen vermelden in hun aanbevelingen en die gebaseerd zijn op een goede systematische zoekopdracht en studie van de literatuur. Er werden alleen algemene richtlijnen over de menopauze geselecteerd; richtlijnen over specifieke onderwerpen zoals osteoporose en kanker werden niet geselecteerd.

De focus in dit rapport ligt op de eerstelijnszorg. Patiënten met ernstige comorbiditeiten, patiënten met een voorgeschiedenis van kanker of patiënten met een verhoogd risico op borstkanker werden niet opgenomen in de vragen aan de jury. Voor de geïnteresseerde lezer werden verklaringen en aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen echter vermeld in de samenvatting van de richtlijnen.

De organiserende commissie heeft niet aan de bibliografiegroep gevraagd om specifiek aandacht te besteden aan aanbevelingen over de verschillende hormonale behandelingen, over het opstarten, de duur en de follow-up van de behandeling of over de bijwerkingen op korte termijn. Om meer context te geven, heeft de bibliografiegroep die gegevens echter opgenomen in het rapport.

i.7.2. Literatuurstudie

i.7.2.1. Behandeling van menopauzale symptomen

i.7.2.1.1. Populatie

Een eerste moeilijkheid bestaat erin om de te bestuderen populatie te definiëren: vrouwen die peri- of postmenopauzaal zijn en die symptomen hebben die toe te schrijven zijn aan de overgang naar de menopauze.

Die periode kan heel wat jaren overspannen, en verschillende studies gebruiken verschillende definities en inclusie- en exclusiecriteria om hun populaties te selecteren. De studiepopulaties verschillen op het vlak van leeftijd, menopauzale status (perimenopauzaal, vroeg postmenopauzaal, laat postmenopauzaal), baarmoederstatus enz. In de systematische review die de bibliografiegroep als bronmateriaal gebruikt heeft (Grant 2015), werden al die studies samengevoegd.

Het is ook niet altijd eenvoudig om menopauzale symptomen te definiëren. Ze omvatten typische klachten als vasomotorische symptomen (warmteopwellingen) en symptomen die samenhangen met atrofie van de vulva. Die symptomen zijn vrij goed bestudeerd, en MHT lijkt duidelijk werkzaam te zijn als behandeling van die symptomen. Ook de levenskwaliteit is vrij goed onderzocht, en MHT lijkt die te verbeteren. De richtlijnen zijn het erover eens dat MHT aanbevolen kan worden bij vrouwen met vasomotorische symptomen of symptomen van vulvovaginale atrofie die hun levenskwaliteit aantasten.

De effecten van MHT op andere, complexere symptomen die eveneens met de menopauze samenhangen, zijn echter minder duidelijk. Die symptomen omvatten onder meer een sombere stemming, slaapproblemen, 'brain fog', een gestoorde seksuele functie, burn-out en andere. Ze kunnen multifactorieel zijn en beïnvloed worden door hormonale, psychische, sociale en maatschappelijke factoren. Hoewel uit sommige studies blijkt dat MHT die symptomen verbetert, zijn



ze minder goed bestudeerd en lijkt MHT hierop minder of zelfs geen effect te hebben. De risicobatenverhouding is hier minder duidelijk.

i.7.2.1.2. Interventies

De taak van de bibliografiegroep bestond erin de werkzaamheid van MHT te evalueren. Hormonale behandelingen verschillen op het vlak van het gebruikte preparaat, het type en de wijze van toediening.

Veel van de studies zijn vrij oud, en sommige formuleringen die in de studies gebruikt worden zijn niet of niet meer verkrijgbaar in België. Het is niet duidelijk in welke mate de verschillende formuleringen van oestrogenen (en van progestagenen als die toegevoegd zijn) van elkaar verschillen op het vlak van werkzaamheid en veiligheid.

In de systematische review van het AHRQ (Grant 2015) werden alle verschillende oestrogenen (+/progestagenen) samengevoegd. De werkzaamheid en/of veiligheid van de verschillende vormen kunnen wel degelijk verschillen.

Voor zover ons bekend, zijn er zeer weinig RCT's uitgevoerd waarin de verschillende formuleringen van oestrogenen rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn. In de paar studies waarin verschillende wijzen van toediening (transdermaal versus oraal) rechtstreeks met elkaar vergeleken werden, waren er geen verschillen wat de werkzaamheid betreft.

Er bestaan tal van supplementen en verschillende formuleringen van supplementen, maar die zijn niet allemaal beschikbaar in België. Het was voor dit rapport niet mogelijk om een systematische review van de supplementen uit te voeren. De bibliografiegroep heeft zijn literatuuronderzoek beperkt tot zwarte zilverkaars, aangezien dat het enige in België geregistreerde supplement voor menopauzale symptomen is. Aanbevelingen over het gebruik van andere supplementen zijn te vinden in de samenvatting van de richtlijnen.

i.7.2.1.3. Uitkomstmaten

Met het oog op de haalbaarheid, werd een beperkt aantal te rapporteren uitkomstmaten geselecteerd (zie 2.3.3 van de [Samenvatting van het literatuuronderzoek](#)). Voor sommige uitkomstmaten heeft de bibliografiegroep geen studies gevonden waarin die geëvalueerd werden.

In studies naar menopauzale symptomen worden voor de meeste uitkomstmaten symptoomschalen gebruikt. In de meta-analyses die de bibliografiegroep gerapporteerd heeft, werden verschillende schalen samengevoegd, waardoor de resultaten uitgedrukt moesten worden in SMD.

Een SMD-waarde van 0,2 wordt als klein beschouwd, een waarde van 0,5 als matig en van 0,8 als groot. Dit is echter een erg ruwe manier om de grootte van een effect uit te drukken, en dat maakt het moeilijk om de echte klinische relevantie van de resultaten te evalueren.

Bijwerkingen op korte termijn werden niet gerapporteerd op basis van de studies, maar worden beschreven in hoofdstuk 10 van de [Samenvatting van het literatuuronderzoek](#).

De risico's op lange termijn worden beschreven in hoofdstuk 8 van de [Samenvatting van het literatuuronderzoek](#). Die risico's zijn echter vooral berekend op basis van studies bij postmenopauzale vrouwen bij wie menopauzale symptomen niet de hoofdreden waren waarom MHT opgestart werd. Er kan niet uitgesloten worden dat de risico's op lange termijn anders zijn bij vrouwen die langdurig MHT nemen wegens menopauzale symptomen.

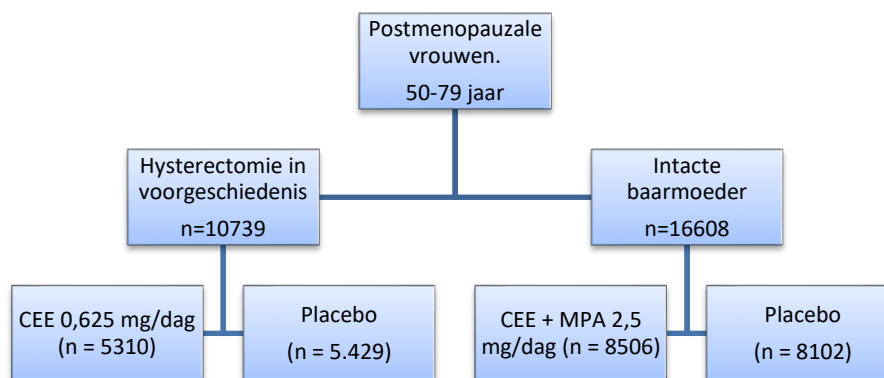
i.7.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen

Om de voor- en nadelen van hormoontherapie als primaire preventie van chronische aandoeningen te evalueren, heeft de bibliografiegroep de systematische review en meta-analyse van Gartlehner 2022 geselecteerd, die door de US Preventive Services Task Force gebruikt wordt voor zijn aanbevelingen.

Het AHRQ-report van Gartlehner 2022 was gebaseerd op een zoekopdracht naar RCT's. Voor uitkomsten waarvoor geen bewijzen gevonden werden, werden grote cohortstudies opgenomen. Er werden nagenoeg geen gegevens gevonden voor de hormoonschema's die vandaag bij menopauzale vrouwen gebruikt worden in België. Bijna alle bewijzen zijn gebaseerd op de veelbesproken Women's Health initiative (WHI)-studies, waarin CEE en MPA geëvalueerd werden bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 63 jaar) die ongeveer 10 jaar ouder waren dan de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen de menopauze doormaken. Gezien het gebrek aan RCT's met de huidige hormoonpreparaten heeft de bibliografiegroep de resultaten van de WHI-studies opgenomen in dit rapport.

i.7.2.2.1. De WHI-studies naar hormoontherapie

De "WHI" bestond uit twee gerandomiseerde studies in de VS.



Bij het evalueren van deze studie (studieopzet, uitkomsten, etc.) moet rekening worden gehouden met de periode waarin deze studie werd gestart, omdat nu andere onderzoeksvragen (zie bijvoorbeeld de timinghypothese verderop in de tekst) moeten worden beantwoord dan die welke in de WHI-studie aan de orde kwamen. De WHI-studie werd uitgevoerd in een tijd waarin hormoontherapie in de VS op grote schaal werd gebruikt bij vrouwen in de menopauze (niet alleen voor menopauzale symptomen). Toen werd op basis van observationele gegevens aangenomen dat hormoontherapie gunstige cardiovasculaire effecten had. Het WHI-onderzoek concludeerde echter dat hormoontherapie niet zou moeten worden gestart voor de primaire preventie van coronaire hartziekten (CHD). Gezien de resultaten van de WHI-studie wordt soms naar deze studie verwezen als voorbeeld voor de noodzaak om resultaten op basis van observationele gegevens te bevestigen met gerandomiseerde gecontroleerde studies.

De primaire eindpunten voor werkzaamheid en veiligheid in die twee studies waren respectievelijk coronaire hartziekte (CHD) en invasieve borstkanker. De behandeling met CEE + MPA werd in juli 2002 **vroegtijdig stopgezet** na een (mediane) interventie van 5,6 jaar omdat er een stijging van de incidentie van borstkanker en gezondheidsrisico's waargenomen werd die de gezondheidsvoordelen teniet deed, terwijl ook de behandeling met CEE in februari 2004 **vroegtijdig stopgezet** werd na een (mediane) interventie van 7,2 jaar, gedeeltelijk wegens een stijging van het risico op beroerte van

een vergelijkbare grootteorde als wat met CEE + MPA gezien werd. De postinterventie follow-up loopt al 20 jaar.

De **percentages uitval** in de WHI-studie naar oestrogeen + progesteron en de WHI-studie naar oestrogeen alleen waren laag, respectievelijk 3,5% en 5,2%. Na stopzetting van de studie-interventies en opheffing van de blinding van de toegewezen behandelingen, bleek minder dan 4% van de deelnemers na de interventie systemische hormonen te gebruiken voor de menopauze.

i.7.2.2.2. Beperkingen Gartlehner 2022

In Gartlehner 2022 worden meerdere beperkingen van hun review besproken. Voor sommige uitkomsten, zoals ovariumkanker, cervixkanker en endometriumkanker, waren de **event rates laag** in de WHI-studie naar oestrogeen plus progestageen, waardoor de betrouwbaarheid van de resultaten beperkt is. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van die resultaten. Zo wordt voor ovariumkanker in veel epidemiologische studies een hoger risico op ovariumkanker waargenomen bij vrouwen die hormoontherapie gebruikt hebben, in tegenstelling tot wat in de WHI-studie naar oestrogeen plus progestageen het geval was.

Sommige uitkomsten die gebaseerd waren op **zelfrapportering** (bijv. diabetes en urine-incontinentie) kunnen beïnvloed zijn door mogelijke vertekeningen of beperkt door een uiteenlopende mate van naleving (bijv. cognitieve functie) (WHIMS: respectievelijk 61,4% versus 32,3% voor placebo versus oestrogeen plus progestageen). In de studies werden vaak verschillende uitkomstmaten gebruikt, wat vergelijkingen tussen de studies beperkt. Voor de cognitieve functie was WHIMS bijvoorbeeld de enige studie waarin een grondige evaluatieprocedure uitgevoerd werd naar waarschijnlijke dementie en lichte cognitieve achteruitgang, terwijl in andere studies een reeks cognitieve tests gebruikt werd.

De meeste studies hadden een **hoog uitvalpercentage** of een **lage therapietrouw** voor de geneesmiddelen. Dat gold zelfs voor de WHI, waarin 40 tot 50% van de deelnemers in de loop van de studie met de medicatie stopte. Toch waren secundaire analyses van de WHI die beperkt waren tot vrouwen die de behandeling goed volgden over het algemeen vergelijkbaar met de resultaten van de analyse met intentie-tot-behandelen, maar met uitgesprokener resultaten.

De auteurs wijzen erop dat **de gemiddelde leeftijd** van de vrouwen in de opgenomen studies varieerde tussen 50 en 79 jaar, wat ouder is dan de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen de menopauze doormaken (51 jaar). In de WHI bijvoorbeeld, was de gemiddelde leeftijd van de vrouwen 64 jaar, was ongeveer 30 procent van de vrouwen tussen 50 en 59 jaar oud bij inclusie, en was 12,5% tussen 50 en 54 jaar oud, de leeftijdsklasse waarin de meeste vrouwen wellicht een hormoontherapie zullen overwegen als behandeling voor hun menopauzale symptomen.

De meeste resultaten waren afkomstig van de WHI-studie, waarin per studie slechts **een dosis, formulering, en wijze van toediening** van een hormoontherapie onderzocht werd. De PEPI-studie was de enige studie waarin verschillende formuleringen van combinaties van oestrogeen en progestageen rechtstreeks met elkaar vergeleken werden. **Tot dusver zijn er echter onvoldoende bewijzen over het effect van verschillende formuleringen, dosissen en afleveringswijzen op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken.**

i.7.2.2.3. De timing-hypothese

Gartlehner 2022 heeft ook analyses uitgevoerd naar de verschillen in behandel-effecten tussen de verschillende subgroepen (leeftijd, ras en al dan niet post-ovariëctomie) en naar de verschillen in behandel-effecten op basis van de timing van de interventie (de 'timing-hypothese'). De timing-hypothese stelt dat een behandeling met oestrogenen gunstigere effecten heeft bij jongere vrouwen **die de menopauze recenter doorgemaakt hebben** dan bij oudere vrouwen, vooral wat de effecten

op hartziekte betreft. Zo wordt gesteld dat een vroege hormoontherapie de mortaliteit verlaagt, het risico op dementie vermindert en de cognitie verbetert. De meeste van die claims zijn gebaseerd op observationele studies, en ook uit de post-hoc subgroepanalyses van de WHI is gebleken dat een vroeg begin van de hormoontherapie voordelen had, al waren de meeste verschillen niet statistisch significant. De timing-hypothese was geen onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie. Meer details hierover vindt u in Gartlehner 2022.

i.7.2.2.4. Effect van dosis en afleveringswijze van hormoontherapie

Met uitzondering van de geïnccludeerde meta-analyse van Rovinski 2018 (zie verder) waarin niet-orale hormoontherapie werd vergeleken met orale hormoontherapie voor het risico op VTE, werden in dit rapport geen studies geïnccludeerd waarin het effect van de toedieningswijze van hormoontherapie werd geëvalueerd. In de zoektocht van de bibliografiegroep naar studies over de behandeling van menopauzale symptomen werden studies uitgesloten waarin verschillende doses oestrogeen of verschillende doses progesteron werden vergeleken.

Een van de experts van het organisatiecomité wees erop dat verschillende observationele studies suggereren dat lagere doses oestrogeen geassocieerd zijn met lagere risico's op beroertes en dat lagere risico's (DVT, borstkanker, enz.) worden waargenomen met sommige progestativa. Aangezien Gartlehner 2022 een belangrijke bron was voor dit rapport, vermeldt de bibliografiegroep hier informatie en conclusies over dit onderwerp die zij in hun publicatie hebben gegeven.

Tot dusver zijn er nog altijd **onvoldoende** bewijzen over het effect van de dosis en de afleveringswijze op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken (Gartlehner 2022). De progestagenen en natuurlijke progesteronen die in behandelingsstudies gebruikt worden, verschillen op het vlak van hun metabole werking en hun risico op bijwerkingen op bloedvetten, gevoelige borsten en hoofdpijn. **Er blijft onduidelijkheid over de risico-batenprofielen van de verschillende types van progestagenen en progesteronen die gebruikt worden in hormoontherapie.** In de systematische review van Gartlehner 2022 was de PEPI-studie de enige in aanmerking komende studie waarin verschillende types (klassieke synthetische en gemicroniseerde progestagenen) en schema's van progestagenen (continue en sequentiële progestageenschema's) gebruikt werden in dezelfde studie. Uit de resultaten bleek dat de verschillende types en schema's niet tot verschillen in voordelen en bijwerkingen leidden. De steekproefgrootte van de PEPI-studie (n=875) was te klein om potentiële verschillen in uitkomsten waar te nemen die nuttig zijn voor de preventie van chronische ziekten. Alle andere studies die opgenomen werden in de review uit Gartlehner 2022 gebruikten continue progestageenschema's.

Hoewel observationele studies erop wijzen dat het risico op **veneuze trombo-embolie (VTE)** lager is met transdermaal dan met oraal oestrogeen, werden er in Gartlehner 2022 geen studies met transdermaal oestrogeen gevonden die in aanmerking kwamen. De bibliografiegroep heeft in dit rapport echter de systematische review en meta-analyse van Rovinski 2018 opgenomen. Daarin werd op basis van observationele gegevens (ook zij vonden geen RCT's die in aanmerking kwamen) geconcludeerd dat het risico op VTE lager was met **niet-orale hormoontherapie** dan met orale hormoontherapie. Er werd geen afzonderlijke analyse uitgevoerd voor pleisters of gels. De matige heterogeniteit ($I^2=58\%$) in de meta-analyse is volgens de auteurs mogelijk toe te schrijven aan verschillen in het type en de dosis progestageen in de groep die de orale hormoontherapie kreeg. Verder werd in deze review geen verschil in risico op VTE gevonden tussen niet-orale vormen van oestrogeen alleen of oestrogeen in combinatie met progestageen en controles. De auteurs hebben in de review alleen studies opgenomen die uitgevoerd werden bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die hun risico op VTE konden verhogen.



i.7.2.3. Secundaire preventie van chronische aandoeningen: cardiovasculaire aandoeningen

In de Cochrane review van Boardman 2015 werden de effecten van hormoontherapie op de preventie van **cardiovasculaire aandoeningen** bij postmenopauzale vrouwen onderzocht. De auteurs zochten naar RCT's waarin **orale hormoontherapie** vergeleken werd met een placebo/controle en waarvoor de follow-up ≥ 6 maanden bedroeg. In de review werden zowel analyses voor primaire preventie, secundaire preventie als voor beide opgenomen. In dit rapport heeft de bibliografiegroep alleen de gegevens van Boardman 2015 over secundaire preventie opgenomen. De preventie van cardiovasculaire aandoeningen en andere uitkomsten werd al besproken op basis van de AHRQ-review van Gartlehner 2022.

Op basis van meta-analyses werd geconcludeerd dat bij postmenopauzale vrouwen met een bevestigde cardiovasculaire aandoening het risico op **veneuze trombo-embolie** hoger was bij orale hormoontherapie dan met een placebo, maar dat er **geen verschillen waren voor andere uitkomstmaten** zoals mortaliteit, beroerte en longembolie. De meeste studies werden uitgevoerd met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE). Een beperking van de Boardman 2015-review is dat er geen stratificatie gebeurde tussen hormoontherapie met alleen oestrogeen en een combinatietherapie.

In Boardman 2015 werd ook de timing-hypothese geëvalueerd. De resultaten van de subgroepanalyse (begin van de behandeling < 10 of ≥ 10 jaar na de menopauze) leken de timing-hypothese enigszins te ondersteunen. Dat was het geval voor de uitkomsten algemene sterfte en coronaire hartziekte, maar niet voor de uitkomsten beroerte en veneuze trombo-embolie. In deze subgroepanalyse werden zowel studies naar primaire als naar secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte opgenomen. De timing-hypothese was geen onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie. Meer details hierover vindt u in Boardman 2015.

i.7.2.4. Beperkingen literatuuronderzoek

Vanwege de beperkte tijd waarin de bibliografiegroep dit literatuuronderzoek uitvoert en de veelheid aan klinische vragen, is de bibliografiegroep genooddaakt om een stapsgewijze aanpak te volgen bij het zoeken naar literatuur. De bibliografiegroep zoekt één of meer brondocumenten, die systematisch zijn waarvan de zoekvragen zo goed mogelijk overeenkomen met die van de bibliografiegroep, en in een tweede stap voert de bibliografiegroep een search uit in Pubmed om de artikelen te vinden die gepubliceerd zijn na de zoekdatum van het brondocument.

Een beperking van deze strategie is dat de brondocumenten soms een zoekstrategie of inclusie-/exclusiecriteria gebruiken die (enigszins) afwijken van die van de bibliografiegroep. Hierdoor is het mogelijk dat sommige artikelen (gepubliceerd vóór de startdatum van onze zoekopdracht) die relevant zijn voor de zoekopdracht van de bibliografiegroep niet zijn gevonden; of dat sommige uitkomsten niet zijn gerapporteerd voor een specifieke interventie of vergelijking van interventies.

i.8. Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie (Van de Castele 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

i.8.1. Inleiding

De classificatie van medicamenten volgens het Gecommentarieerd Repertorium van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie wordt hier gevolgd. Het gaat om hoofdstuk 6.3. Menopauze en hormonale substitutie.

Noteer dat verschillende medicamenten méér dan een indicatie hebben; hiervoor kan niet gecorrigeerd worden in de bestanden. Voor de door het RIZIV vergoede medicamenten werd de databank Farmanet-RIZIV geconsulteerd voor de jaren 2021 – 2022 – 2023; voor het jaar 2023 werden de eerste 8 maanden geëxtrapoleerd naar 12 maanden. Voor niet-vergoede en vergoede medicamenten samen werd de databank LMPB van Iqvia geraadpleegd; het gaat om de verkoopsdata van de jaren 2021 – 2022 – 2023 in de publieke apotheken van België.

i.8.2. Oestrogenen en menopauze

OESTROGEL®, VAGIFEM®, FEMINOVA®, SYSTEM®, ESTROFEM®, REWELLFEM®, DERMESTRIL®, PROGYNOVA®, LENZETTO®, ZUMENON®

Tabel 1. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Per os	2,1	2,0	1,8
Transdermaal	3,2	3,2	3,8
Vaginaal	3,5	3,7	4,0
TOTAAL	8,8	8,9	9,6

Tabel 2. Volumina uitgedrukt in stuks bijv. aantal tabletten, crèmedoses, pleisterdoses enz.

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Per os	12,2	12,1	10,6
Transdermaal	24,0	24,6	29,0
Vaginaal	3,9	4,0	4,4
TOTAAL	40,1	40,7	44,0

Waaronder vergoed :

Tabel 3. RIZIV-uitgaven, remgelden, counting units, aantal patiënten

	2021	2022	2023
RIZIV-uitgaven (EURO)			
AACIFEMINE® oestriol	416.452	398.594	388.234
PROGYNOVA® oestradiol	534.550	617.402	636.971
OESTROGEL® oestradiol	1.688.242	1.733.182	1.974.680
Remgelden (EURO)			
AACIFEMINE® oestriol	70.915	66.966	62.422
PROGYNOVA® oestradiol	98.227	110.551	109.128
OESTROGEL® oestradiol	562.706	568.455	633.371
Counting units			
AACIFEMINE® oestriol	1.720.610	1.629.926	1.012.761
PROGYNOVA® oestradiol	5.855.578	6.721.689	6.647.711
OESTROGEL® oestradiol	20.375.104	20.731.264	23.093.568
Aantal patiënten			
AACIFEMINE® oestriol	10.711	9.600	/
PROGYNOVA® oestradiol	25.056	24.956	/
OESTROGEL® oestradiol	63.392	66.021	/

i.8.3. Oestroprogestagenen en menopauze

FEMOSTON®, KLIMEDIX®, ANGELIQ®, TRISEQUENS®, BIJUVA®, ACTIVELLE®, LACLIMELLA®, VELBIENNE®, KLIOGEST®

Tabel 4. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Per os	10,1	9,8	11,0

Tabel 5. Volumina uitgedrukt in aantal tabletten

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Per os	20,2	19,8	21,9

Waaronder vergoed:

Tabel 6. RIZIV-uitgaven, Remgelden, Counting units, Aantal patiënten

	2021	2022	2023
RIZIV-uitgaven (EURO)			
TRISEQUENS® oestradiol, norethisteron	57.804	62.340	59.502
Remgelden (EURO)			
TRISEQUENS® oestradiol, norethisteron	15.780	16.575	15.531
Counting units			
TRISEQUENS® oestradiol, norethisteron	386.316	406.392	382.914
Aantal patiënten			
TRISEQUENS® oestradiol, norethisteron	1.643	1.671	/

i.8.4. Tibolon

HERIA®, LIVIAL®, SEMPRELUNA®

Tabel 7. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Per os	2,9	2,6	2,6

Tabel 8. Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Per os	6,7	6,2	6,2

i.8.5. Prasteron

INTRAROSA®

Tabel 9. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Vaginaal	0,2	0,2	0,2

Tabel 10. Volumina uitgedrukt in aantallen ovulen

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Vaginaal	0,2	0,2	0,2

i.8.6. Associatie oestrogenen + bazedoxifeen

DUAVIVE®

Tabel 11. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Per os	0	0	< 0,0

Tabel 12. Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Per os	0	0	< 0,0

i.8.7. Medicamenten op basis van planten

Cimicifuga racemosa DONNAFYTA MENO®

Tabel 13. Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

miljoen EURO	2021	2022	2023
Per os	0,2	0,2	0,1

Tabel 14. Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Per os	0,5	0,4	0,3

i.8.8. Totaal medicamenten voor menopauze en hormonale substitutie

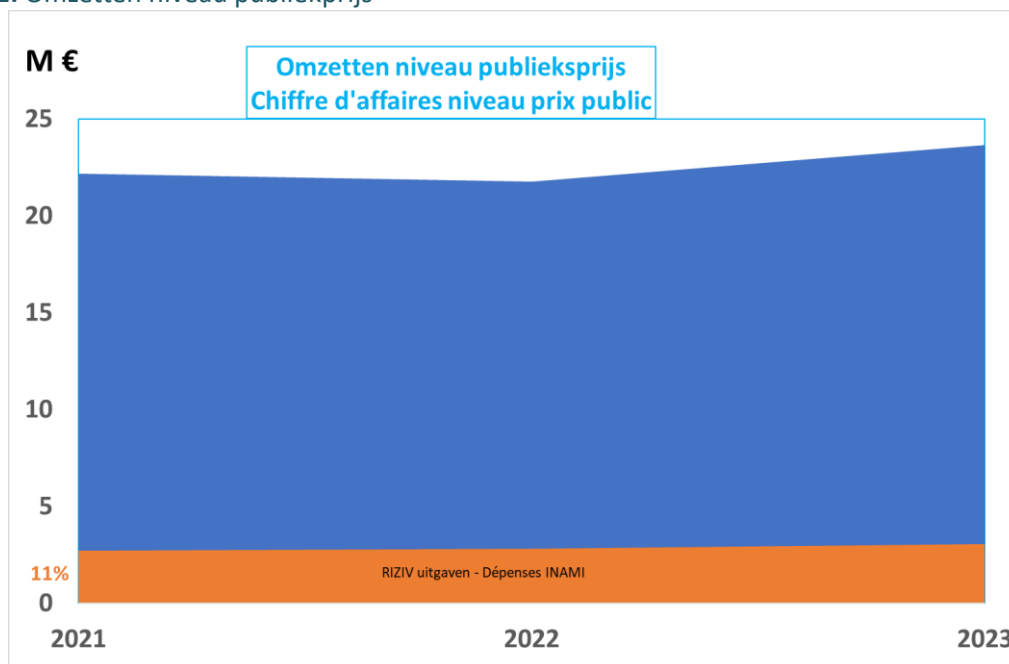
= optelsom van de data in alle vorige tabellen

Tabel 15. Totale zakencijfers uitgedrukt in publieksprijzen

miljoen EURO	2021	2022	2023
Alle toedieningswijzen	22,2	21,7	23,7

Waarvan 11% vergoed:

Figuur 1. Omzetten niveau publiekprijs



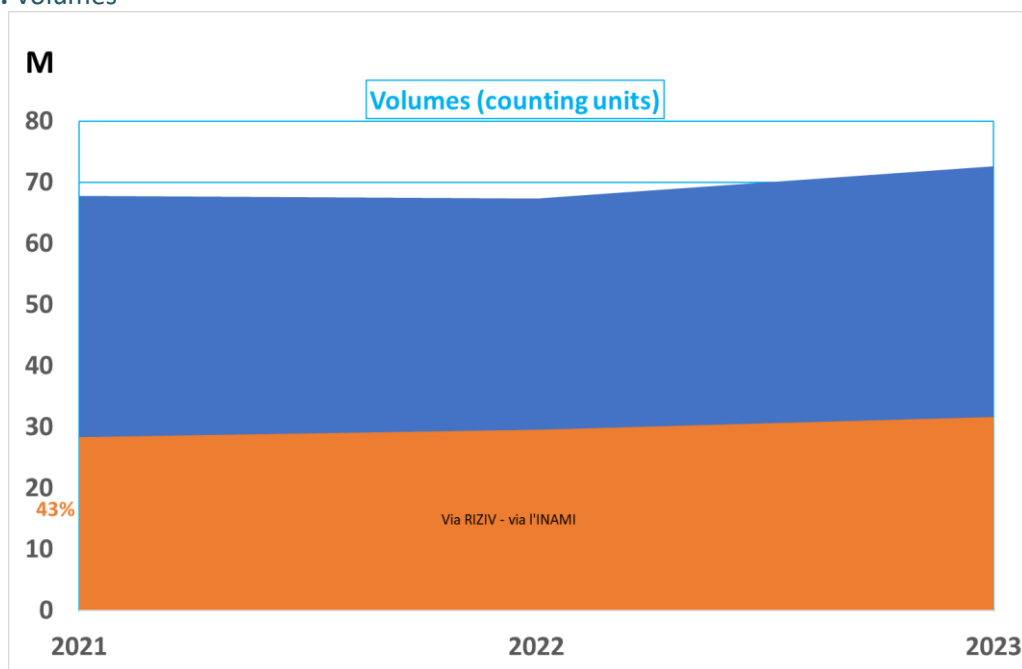
M €: miljoen EURO

Tabel 16. Totale volumina uitgedrukt in stuks

miljoen eenheden	2021	2022	2023
Alle toedieningswijzen	67,7	67,4	72,6

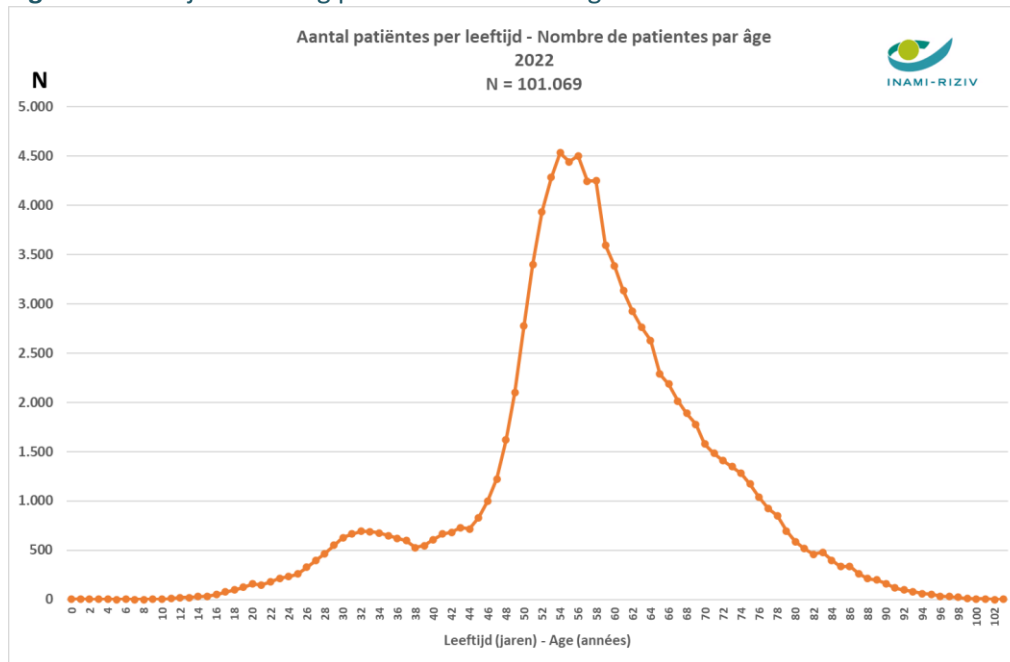
Waarvan 43% vergoed:

Figuur 2. Volumes

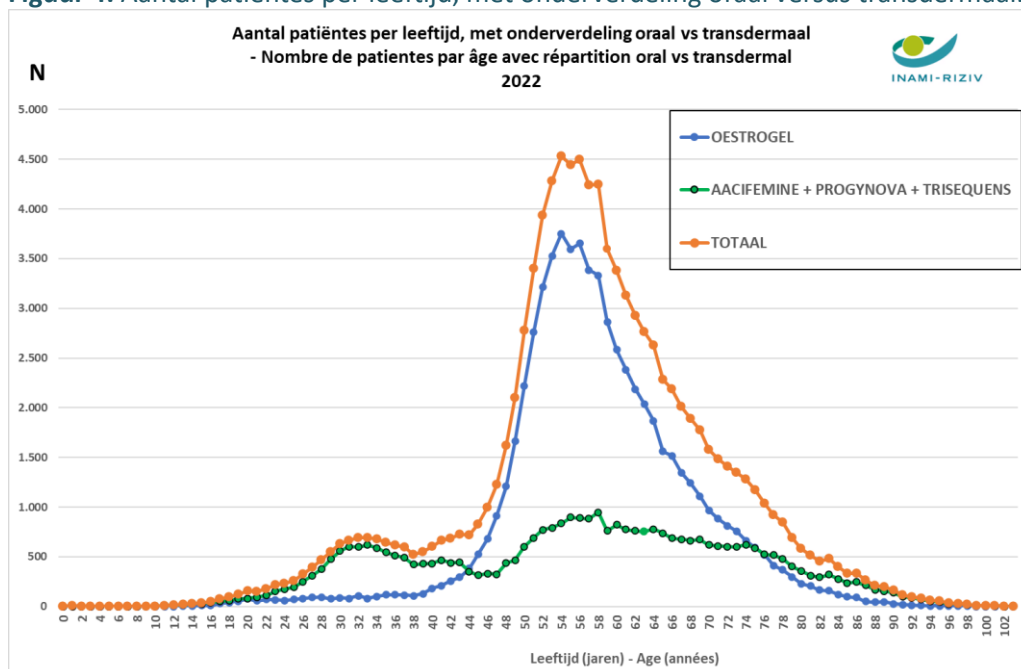


M: miljoen eenheden

Figuur 3. Leeftijdsverdeling patiëntes die een vergoedbaar medicament namen in 2022



Figuur 4. Aantal patiëntes per leeftijd, met onderverdeling oraal versus transdermaal.



i.8.9. Bespreking en besluit

1. De farmacologische classificatie van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie is hier gevolgd.
2. In deze klasse wordt het merendeel der medicamenten buiten de ziekteverzekering gebruikt: 89% in omzet uitgedrukt en 57% in volume uitgedrukt. Hieruit valt af te leiden dat de duurdere oestroprogestagene associaties een belangrijk aandeel hebben buiten de ziekteverzekering.
3. Binnen de ziekteverzekering is OESTROGEL® transdermale gel het meest gebruikt. Buiten de ziekteverzekering is FEMOSTON® tabletten, een oestroprogestageen, het meest gebruikt.
4. Worden weinig gebruikt: prasteron of dehydro-epiandrosteron; de associatie oestrogenen + bazedoxifeen; het droog extract van de wortel van Cimicifuga racemosa of zilverkaars.



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 30 mei 2024 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.



Deel 1. Algemene inleiding over menopauze

Juryvragen:

Beschrijving klinisch beeld en diagnose

- a. Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?
- b. Hoe wordt de diagnose gesteld?
- c. Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?
- d. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?
- e. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?





1.1. Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

1.1.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

1.1.2.1. Natuurlijke menopauze

Het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden als gevolg van verlies van ovariële folliculaire activiteit zonder pathologische of fysiologische oorzaak. Menopauze heeft betrekking op de laatste menstruatie. De diagnose wordt aldus retrospectief gesteld, één jaar later. De gemiddelde leeftijd is 51 jaar.

1.1.2.2. Geïnduceerde menopauze

Het uitblijven van de menstruatie ten gevolge van heelkundige verwijdering van beide ovaria of een iatrogene destructie van ovariële activiteit (o.a. na chemotherapie of radiotherapie).

1.1.2.3. Premature menopauze en vroege menopauze

Menopauze die veel vroeger intreedt dan de gemiddelde leeftijd van 51 jaar. Menopauze voor de leeftijd van 40 jaar is dus premature menopauze. POI of 'premature ovariële insufficiëntie' is echter een betere term om het vroegtijdig 'verlies' van ovariële functie te beschrijven i.p.v. definitief ovarieel falen. Het komt voor bij +/- 1% vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar en bij 0,1% onder de 30 jaar. Menopauze die intreedt tussen de leeftijd van 40 en 45 jaar is 'vroege' menopauze. Deze groep vrouwen verdient bijzondere aandacht gezien de hogere morbiditeit door vroegtijdig optreden van cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose, cognitieve achteruitgang en seksuele dysfunctie. Er bestaat sterke consensus om, bij afwezigheid van contra-indicaties, hormonale substitutie te starten tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze (51 jaar).

1.1.2.4. Premenopauze

De reproductieve periode vanaf de menarche tot de laatste menstruatie.

1.1.2.5. Postmenopauze

De periode vanaf de laatste menstruatie of sinds het chirurgisch verwijderen van de eierstokken.

1.1.2.6. Perimenopauze

De periode vanaf het optreden van de eerste klinische, biologische en endocrinologische veranderingen in een spontane cyclus tot een jaar na de laatste menstruatie. De periode kenmerkt zich door optreden van onregelmatige regels en het ontstaan van vasomotorische klachten. Ze wordt gevolgd door een spontane menopauze.



1.1.2.7. Menopauze transitie

De periode voor de laatste menstruatie waarbij de menstruele cyclus steeds onregelmatiger wordt en climacterische klachten vaker optreden. Deze transitie periode wordt opgedeeld in een 'vroege' transitie waarbij de cyclus nog vrij regelmatig is maar korter of langer dan voorheen. In de 'late' transitieperiode zijn de cycli erg onregelmatig met vaak langere periodes van amenorroe vaak gevolgd door hevige of aanhoudende menstruatie. Deze worden afgewisseld met kort op elkaar volgende menstruaties. Het volume en patroon van de bloedingen varieert sterk tussen de cycli. (Rees 2022)

1.1.3. Wat besluit de jury?

1.1.3.1. Natuurlijke menopauze

Het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden als gevolg van verlies van ovariële folliculaire activiteit zonder pathologische of fysiologische oorzaak. De term menopauze heeft betrekking op de laatste menstruatie. De diagnose wordt aldus retrospectief gesteld, één jaar later. De gemiddelde leeftijd is 51 jaar.

1.1.3.2. Geïnduceerde menopauze

Het uitblijven van de menstruatie ten gevolge van heelkundige verwijdering van beide ovaria of een iatrogene destructie van ovariële activiteit (o.a. na chemotherapie of radiotherapie).

1.1.3.3. Premature menopauze en vroege menopauze

Menopauze die veel vroeger intreedt dan de gemiddelde leeftijd van 51 jaar. Menopauze voor de leeftijd van 40 jaar is dus premature menopauze. POI (premature ovariële insufficiëntie) is echter een betere term om het vroegtijdig 'verlies' van ovariële functie te beschrijven. Het komt voor bij ongeveer 1% vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar en bij 0,1% onder de 30 jaar. Menopauze die intreedt tussen de leeftijd van 40 en 45 jaar is 'vroege' menopauze.

1.1.3.4. Premenopauze

De reproductieve periode vanaf de menarche tot de laatste menstruatie.

1.1.3.5. Postmenopauze

De periode vanaf de laatste menstruatie of sinds het chirurgisch verwijderen van de eierstokken/iatrogene beëindiging van ovariële activiteit.

1.1.3.6. Perimenopauze

De periode vanaf het optreden van de eerste klinische, biologische en endocrinologische veranderingen in een spontane cyclus tot een jaar na de laatste menstruatie. De periode kenmerkt zich o.a. door optreden van onregelmatige menstruatie en het ontstaan van vasomotorische klachten. Ze wordt gevolgd door een spontane menopauze.



1.1.3.7. Menopauze transitie

De periode voor de laatste menstruatie waarbij de menstruele cyclus steeds onregelmatiger wordt en vasomotorische of andere climacterische klachten vaker optreden. Deze transitie periode wordt opgedeeld in een 'vroeg' transitie waarbij de cyclus nog vrij regelmatig is maar korter of langer dan voorheen. In de 'late' transitieperiode zijn de cycli erg onregelmatig met vaak langere periodes van amenorroe vaak gevolgd door hevige of aanhoudende menstruatie. Deze worden afgewisseld met kort op elkaar volgende menstruaties. Het volume en patroon van de bloedingen varieert sterk tussen de cycli.

1.2. Hoe wordt de diagnose gesteld?

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

1.2.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Hoe wordt de diagnose gesteld? (Rees 2022)

1.2.2.1. Klinisch

In de eerste plaats wordt de diagnose klinisch gesteld bij een gezonde vrouw (die geen anticonceptie gebruikt) boven de leeftijd van 45 jaar met:

- 1 jaar amenorroe : 'menopauze'
- onregelmatige regels en eventuele vasomotorische klachten: 'perimenopauze'.
- na hysterectomie of met LNG-IUD met vasomotorische klachten : 'perimenopauze of menopauze'.

1.2.2.2. Endocriene investigaties

1.2.2.2.1. FSH en oestradiol (Figuur 5)

1. FSH-waarden stijgen en oestradiolwaarden dalen sterk en permanent in de 'menopauze'.
2. In de 'perimenopauze' echter kunnen deze waarden sterk variëren van cyclus tot cyclus en zelfs binnen eenzelfde cyclus. FSH-waarden stijgen gradueel en zijn een merker van follikel depletie. Echter kan FSH postmenopauzale waarden tonen in een toch nog ovulatoire cyclus (Hale 2009). Oestradiol-waarden schommelen tussen hypo- maar ook hyper-oestrogene waarden. Ze zijn daarom niet bruikbaar in diagnosestelling van de perimenopauze.
3. Het is dan ook niet aangewezen systematisch FSH en oestradiol te bepalen bij vrouwen > 45 jaar.
4. De test is eveneens zinloos bij vrouwen die de gecombineerde anticonceptiepillen gebruiken, de minipil of een hoog gedoseerd progestageenpreparaat.
5. Indicatie FSH en oestradiol investigatie:
 - a. Vrouwen < 45 jaar met vasomotorische klachten en veranderingen in menstruele cyclus of LNG-IUD



- b. Vrouwen < 40 jaar: minimaal 2x bepalen met interval van 4-6 weken
- 6. Indien testing van FSH en oestradiol:
 - a. Minstens 1 maand zonder anticonceptie
 - b. Minstens 2 bloednames met 4-6 weken tussen
 - c. FSH moet > 40 IU/mL en oestradiol moet < 25 IU/mL → indien meermaals deze waarde: bevestiging menopauze

1.2.2.2.2. Schildkliertesten

TSH en T4 : schildklierdysfunctie kan symptomen van menopauze nabootsen alsook oorzaak zijn van onregelmatige menstruatie.

Indicatie TSH en T4 investigatie bij labo bij opstart MHT:

1. wanneer relevante symptomen aanwezig zijn
2. wanneer de klachten niet verbeteren bij behandeling met MHT.
3. Vrouwen < 45 jaar met vasomotorische klachten en/of veranderingen in menstruele cyclus.

1.2.2.2.3. Prolactine

Indicatie investigatie:

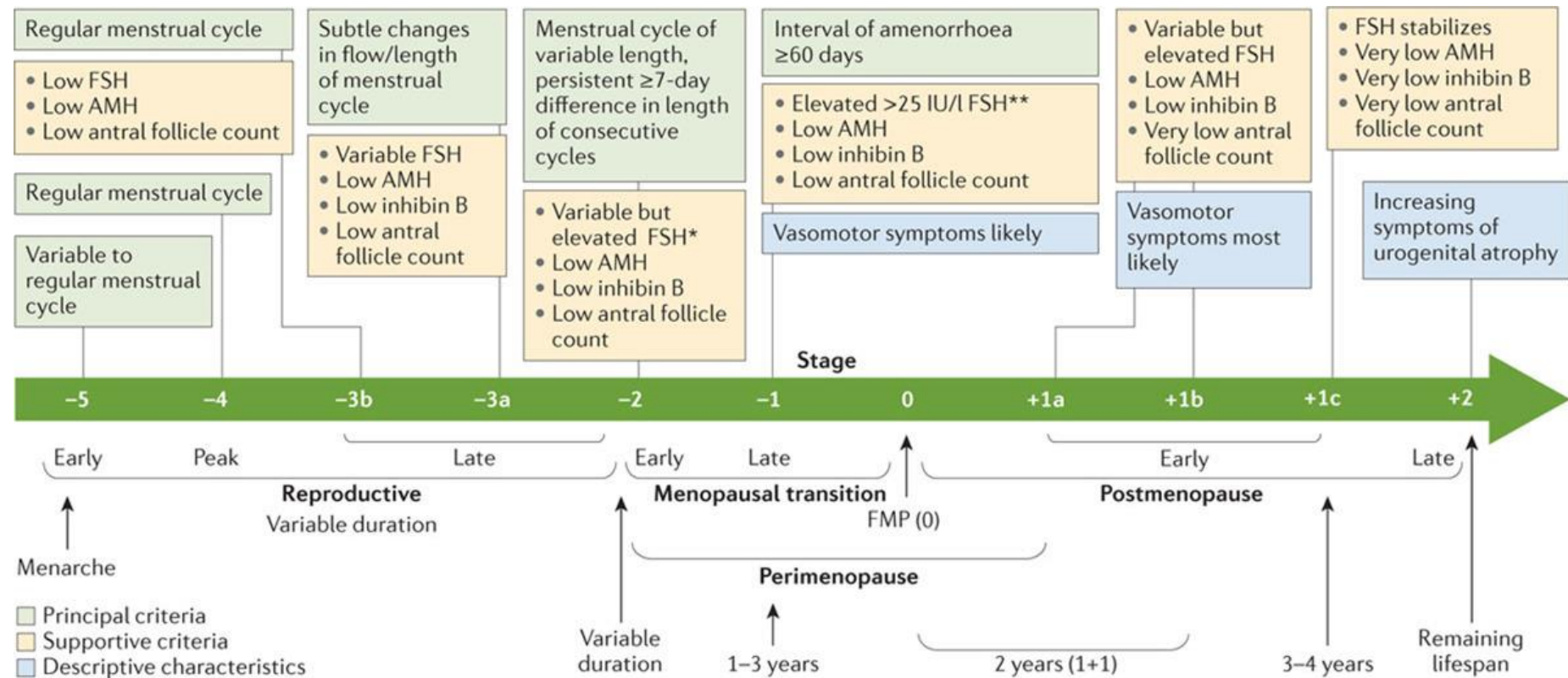
1. Relevante klachten: o.a. bilaterale melkafscheiding
2. Vrouwen < 45 jaar met veranderingen in de menstruele cyclus

1.2.2.2.4. Zwangerschapshormoon

HCG (Humaan choriongonadotrofine).



Figuur 5.





1.2.3. Wat besluit de jury?

1.2.3.1. Klinisch

In de eerste plaats wordt de diagnose klinisch gesteld bij een gezonde vrouw (die geen anticonceptie gebruikt) boven de leeftijd van 45 jaar met:

- 1 jaar amenorroe: 'menopauze'
- Onregelmatige menstruatie en eventuele vasomotorische klachten: 'perimenopauze'.
- na hysterectomie of met LNG-IUD met vasomotorische klachten : 'perimenopauze of menopauze'.

1.2.3.2. Endocriene investigaties

1.2.3.2.1. FSH en oestradiol

FSH en oestradiol enkel testen bij:

- Vrouwen < 45 jaar met vasomotorische klachten en veranderingen in menstruele cyclus of LNG-IUD
- Vrouwen < 40 jaar: minimaal 2x bepalen met interval van 4-6 weken

Indien testing van FSH en oestradiol:

- Minstens 1 maand zonder anticonceptie
- Minstens 2 bloednames met 4-6 weken tussen
- FSH moet > 40 IU/mL en oestradiol moet < 25 IU/mL → indien meermaals deze waarde: bevestiging menopauze

1.2.3.2.2. Schildkliertesten

TSH en T4: schildklierdysfunctie kan symptomen van menopauze nabootsen alsook oorzaak zijn van onregelmatige menstruatie.²

1.2.3.2.3. Prolactine investigatie

Indicatie investigatie:

- Relevante klachten: o.a. bilaterale melkafscheiding
- Vrouwen < 45 jaar met veranderingen in de menstruele cyclus

1.2.3.2.4. Zwangerschapshormoon

HCG (Humaan choriongonadotrofine).

² De jury verwijst hier graag naar de sterke aanbevelingen uit de consensusvergadering "Aanpak van hypothyroïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen" dd 24/11/22

https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20221124.pdf, waar te lezen staat:

De jury stelt voor om de NICE-aanbeveling van 2019 te volgen die erin bestaat om alleen de TSH te meten en vervolgens als een verhoogde waarde wordt vastgesteld, in hetzelfde monster het vrije T4 te bepalen. In het geval van een verlaagde TSH-spiegel moeten vrij T4 en T3 aan het monster worden toegevoegd om centrale hypothyroïdie of hyperthyroïdie op te sporen (Sterke aanbeveling). Het vrije T4 moet onmiddellijk worden bepaald bij een vermoeden van centrale hypothyroïdie (Expert opinion, sterke aanbeveling).



1.3. Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?

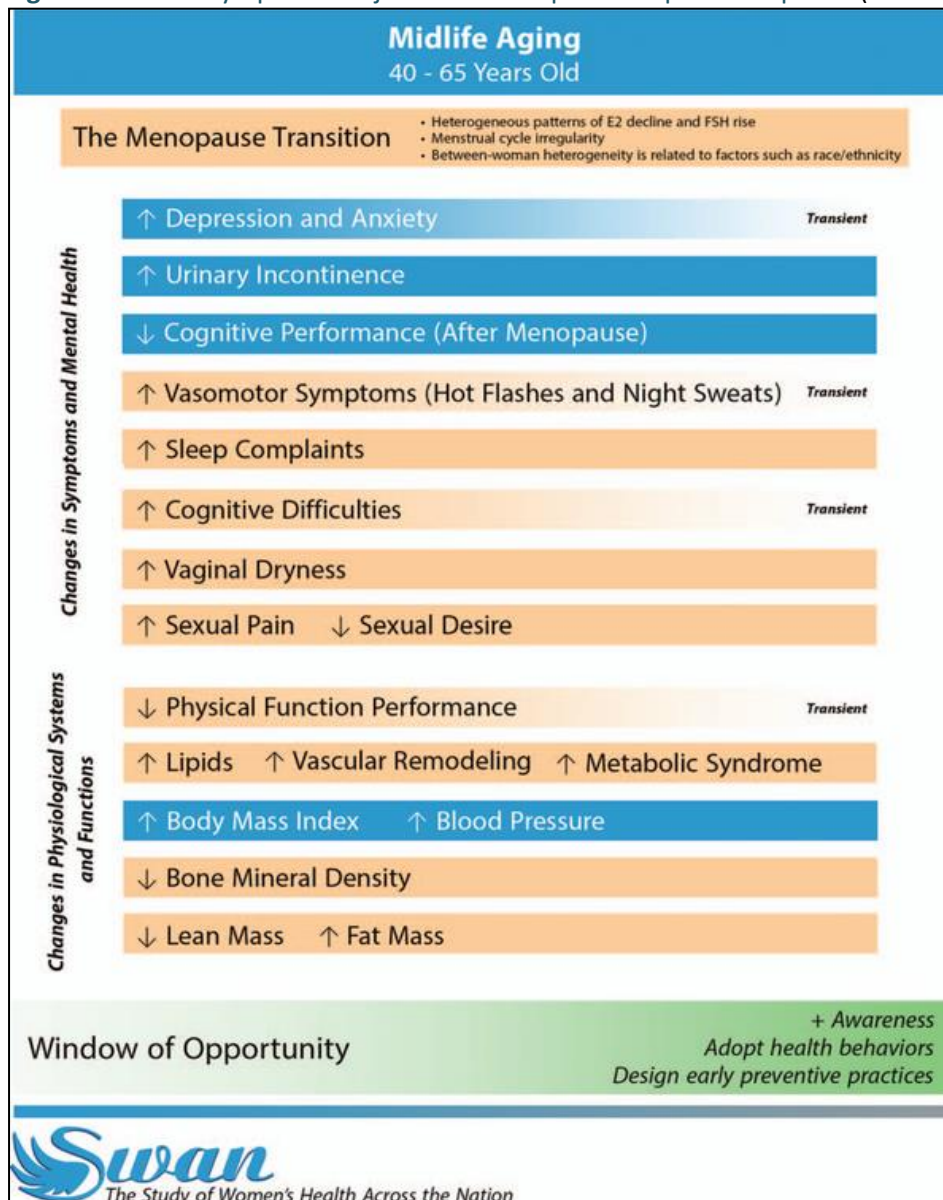
1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

1.3.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Klinische uitingen van de menopauze en epidemiologisch patroon: (figuur 6)

Figuur 6. SWAN: symptomen tijdens de menopauze en perimenopauze (El Khoudary 2019)





1.3.2.1. Vasomotorische symptomen: vapers en nachtzweeten (Gold 2006)

1.3.2.1.1. Wat

Plots gevoel van warmte, meestal in bovenlichaam en gelaat. Vaak gaat dit gepaard met (intens) zweten, hartkloppingen en gevoel van angst. De warmteopwelling duurt meestal enkele minuten. Een vaper die 's nachts optreedt gaat vaak gepaard met nachtzweeten en/of ontwaken.

1.3.2.1.2. Frequentie

60-80% vrouwen in de (peri)menopauze ervaren vasomotorische klachten. Ongeveer 1/3 van deze groep ervaart ernstige klachten.

1.3.2.1.3. Risicofactoren

Late perimenopauze en vroege postmenopauze, Afrikaanse etniciteit, roken, obesitas, depressieve gemoedstoestand (bidirectioneel effect) .

1.3.2.1.4. Duur

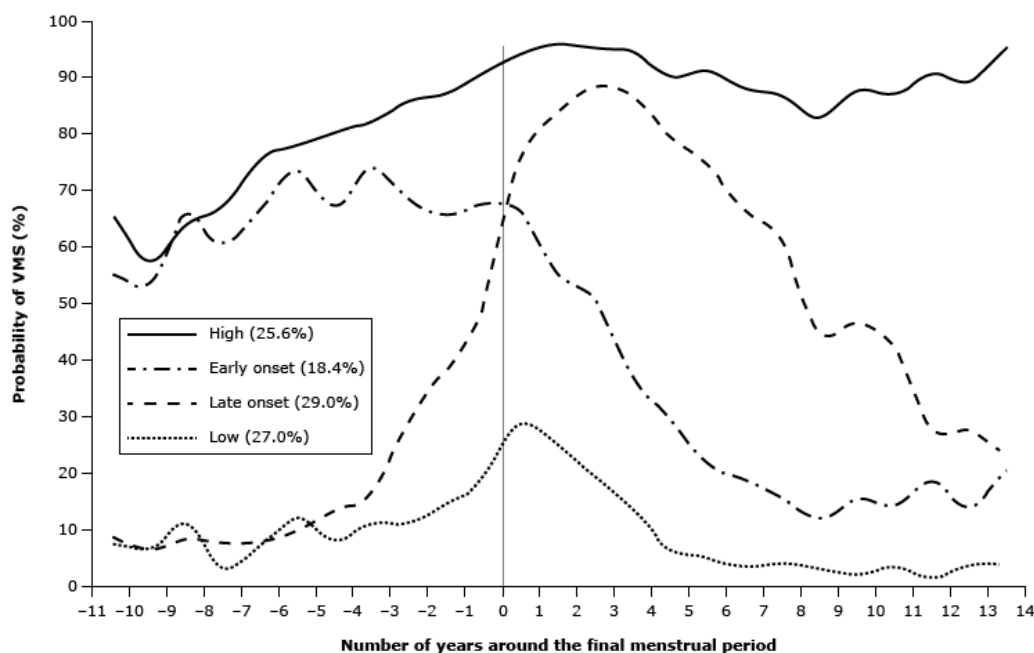
Starten vaak reeds tijdens de perimenopauze en persisteren gemiddeld 7,4 jaar, maar kunnen veel langer aanhouden bij ongeveer 20% van de vrouwen. De timing en frequentie van vasomotorische symptomen variëren gedurende de menopauze transitie, waarbij 4 patronen zijn geïdentificeerd (figuur 7):

- a. vroeg begin van vasomotorische symptomen 11 jaar voor laatste menstruatie met een afname snel nadien, "vroege flushers",
- b. begin nabij de laatste menstruatie met een latere afname,
- c. vroeg begin van frequente vasomotorische symptomen in de perimenopauze en aanhoudend tot laat in de postmenopauze "super flushers" (meer kans op dit patroon bij bijv. roken, obesitas, aanwezigheid depressie...)
- d. aanhoudend lage frequentie van vasomotorische klachten. (Gold 2006)



Figuur 7. Trajecten van vasomotorische symptomen gedurende de menopauze transitie

Trajectories of vasomotor symptoms over the menopause transition



Probability of VMS represents the average observed probability of VMS at each time point within each trajectory subgroup. No factors were included in the model.

VMS: vasomotor symptoms.

From: Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016 23:1067. DOI: [10.1097/GME.0000000000000676](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000676). Copyright © 2016 The North American Menopause Society. Reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.

UpToDate®

1.3.2.1.5. Effect

Onderbroken nachtrust, vermoeidheid, concentratiestoornissen, depressieve gevoelens en angsten, verminderde levenskwaliteit. Ze gaan vaak gepaard met hartpalpaties.

1.3.2.1.6. Link met gezondheid?

Meer en meer studies (WHI, HERS, SWAN) vinden een associatie tussen frequentie en persisterend karakter van hot flashes en aanwezigheid van onderliggende cardiovasculaire risicofactoren (endotheel dysfunctie, aorta calcificaties, hogere intima media dikte, hypertensie). Hot flashes zijn mogelijk een uiting van een onderliggende negatieve verandering van de bloedvaten. Vooral vroege en super flushers hebben dus een verhoogd cardiovasculair risico. Daarnaast zien we een lagere botdensiteit en hogere botturnover bij vrouwen die vaker vasomotorische klachten hebben. (Thurston 2011)

1.3.2.1.7. Andere etiologie van hot flushes

Schildklierdysfunctie (hypo- of hyperthyroïdie); hypo- of hyperglycemie; hypo- of hypertensie; kanker; mastocytose.



1.3.2.2. Stemningswisselingen en depressie

De perimenopauze en de vroege menopauze is een periode waarin vrouwen kwetsbaarder zijn voor het ervaren van depressieve symptomen alsook voor het ontwikkelen van klinische depressie. (2-5x hoger risico). Zowel depressie- als angstsymptomen hebben de neiging om af te nemen na de menopauze.

Vrouwen met een voorgeschiedenis van PMS-klachten, postnatale depressie of depressie blijken extra gevoelig voor een nieuwe depressie.

De oorzaak van deze verhoogde kwetsbaarheid is eerder multifactorieel. Lichamelijke ongemakken geassocieerd aan de transitie (vnl. vasomotorische klachten, slapeloosheid) spelen een belangrijke rol, maar ook psychosociale stressoren, onvoldoende sociale ondersteuning, levensstijl, sociaal demografische karakteristieken en voorgeschiedenis van depressie of angststoornissen zijn belangrijke factoren. Het is aannemelijk dat het gewijzigde oestrogeen- en progesteronmilieu bijdragen aan het risico op depressie in deze levensfase, mogelijk via indirect effect op de serotonine-, noradrenaline- en neurotransmitter systemen, gelinkt aan de etiologie van depressie. De gegevens echter die dit ondersteunen zijn grotendeels indirect en schaars. (Joyce 2011)

Mood swings en depressie op zich zijn geen indicatie voor MHT-opstart. MHT kan wel nuttig zijn bij stemningswisselingen uitgelokt voor vasomotorische klachten. MHT kan er ook toe bijdragen dat SSRI vlotter kunnen afgebouwd worden bij een depressie. (expert opinion)

1.3.2.3. Slaapproblemen

Een frequent vermelde klacht tijdens de perimenopauzale transitie. Moeilijk inslapen, maar vooral frequenter wakker worden tijdens de nacht of ruim voor het geplande uur. Longitudinale gegevens van SWAN (n=1.258 vrouwen van middelbare leeftijd) toonden aan dat slechts 15% van de vrouwen van middelbare leeftijd een toename van slaapklachten (vaak wakker worden) rapporteert tijdens de perimenopauze, en de rest ervaart een stabiele toename in slaapklachten consistent met een veroudering gerelateerde toename van slaapproblemen die niet specifiek zijn voor de menopauze. Slaapproblemen gaan vaak gepaard met nachtzweeten en nachtelijke vapeurs doch komen ook voor onafhankelijk van het optreden van vasomotorische klachten. Opmerkelijk is dat objectieve metingen tijdens de overgang geen verslechtering tonen van slaapduur of diepe slaap. Sommige EEG-metingen tonen zelfs diepere en langere slaap maar tonen wel tekens van hersenhyperactiviteit tijdens de non REM slaap. Een patroon dat ook wordt waargenomen bij mensen met insomnia. Vaak bestaat dan ook het gevoel geen kwaliteitsvolle recupererende slaap te hebben. (Kravitz 2017) Er bestaan significante associaties tussen objectieve en subjectieve maten van slechtere slaapkwaliteit en cardiovasculaire gezondheid bij postmenopauzale vrouwen. (metabool syndroom, carotis- en aortaplaques, hogere arteriële stijfheid)

1.3.2.4. Concentratieproblemen, geheugenproblemen en brain fog

Ongeveer 60% vrouwen van middelbare leeftijd melden geheugenproblemen tijdens de transitieperiode. Longitudinale analyses tonen een tijdelijke, subtiele afname van cognitieve prestaties tijdens de perimenopauze die meestal herstelt in de postmenopauze. Men merkt voornamelijk een afname in verwerkingsnelheid en verbaal episodisch geheugen. In het bijzonder vrouwen met depressieve symptomen of angststoornissen scoren respectievelijk slechter op deze testen. Leeftijdsgelateerde achteruitgang van cognitieve functies start later na de menopauze en is gelinkt eerder aan leeftijd dan aan de tijd sinds de laatste menstruatie. (El Khoudary 2019)



1.3.2.5. Hoofdpijn en migraine

Komen frequenter voor en/of verergeren vaak in de perimenopauze, een periode met belangrijke fluctuaties in hormoonspiegels. Na intrede van de natuurlijke menopauze zal de 'hormonale' migraine geleidelijk verbeteren. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)

1.3.2.6. Gewichtstoename, vetverdeling

Gewichtstoename op middelbare leeftijd, die vaak gepaard gaat met een verminderd energieverbruik, kan grotendeels worden verklaard door veranderingen in de chronologische leeftijd en niet door reproductieve veroudering.

Lichaamssamenstelling: de transitieperiode is onafhankelijk geassocieerd met nadelige veranderingen in lichaamssamenstelling. Een versnelde toename van vetmassa, verlies van vetvrije massa en toename van visceraal vetweefsel.

1.3.2.7. Musculoskeletale symptomen: spier- en gewrichtspijnen

De prevalentie van musculoskeletale pijnen, gewrichtspijnen en artritis neemt toe met de leeftijd maar wordt verergerd door de menopauze. Rond de periode van de menopauze vermelden tot 50% vrouwen musculoskeletale pijnen, vnl. gewrichtspijnen, pijnen in de kleine gewrichten. Het is het dominante symptoom bij +/- 20% vrouwen in de overgang. Menopauze geassocieerde gewrichtspijnen zijn vaak zelfreducerend en dus tijdelijk. Osteoartritis komt voor bij 47% van de vrouwen tijdens hun leven. De initiërende processen zijn onduidelijk maar starten vaak rond de periode van de menopauze. De vermoedelijke impact van sex hormonen op de pathogenese dient nog verder te worden onderzocht. Ook reumatoïde artritis kent een verhoogde prevalentie rond de transitieperiode. Het causale verband met hormonen is nog onduidelijk. (Watt 2018)

1.3.2.8. Genito-urinaire symptomen

Het genito-urinair syndroom van de menopauze zijn symptomen geassocieerd aan de gevolgen van oestrogeen deficiëntie ter hoogte van de labia, vagina, urethra, blaas, bekkenbodemspieren, ligamenten en fascia. (El Khoudary 2019)

1.3.2.8.1. Vulvovaginale atrofie

Vulvovaginale atrofie is een chronische en progressieve aandoening die ontstaat als gevolg van dalende oestrogenen. Dit resulteert in vermindering van bindweefsels collageen en elastine, dunner worden van het vaginaal epitheel, veranderingen in de gladde spiercellen en verminderen van de hoeveelheid bloedvaten. Deze veranderingen verminderen de elasticiteit van de vagina, verhogen de zuurtegraad en veranderen de flora. Vulvovaginale atrofie komt voor bij 50-65% van alle postmenopauzale vrouwen.

Symptomen zijn:

1. Vaginale droogte door verminderde lubricatie (~ 19% in vroege perimenopauze ~ 34% tijdens de postmenopauze)
2. Vaginale branderigheid en irritatie
3. Oppervlakkige dyspareunie
4. Verminderd libido door bovenvermelde klachten alsook dalende testosteron waarden. (~ 64%)



5. Gevoeligheid voor vaginale infecties door verstoring van de vaginale PH en het vaginale microbiom.

1.3.2.8.2. Urinaire klachten

1. Urine-incontinentie is een vaak gemeld symptoom bij vrouwen op middelbare leeftijd, desondanks de correlatie kan geen duidelijk verband worden gezien met de menopauze of daling van de oestradiolwaarden. (68%). Daarentegen verhoogden leeftijd, overgewicht, gewichtstoename en incidentele diabetes het risico op het ontwikkelen van urine-incontinentie. (Russo 2021)

2. Pollakisurie, nycturie en urge zijn symptomen die deel uitmaken van het 'overactieve blaassyndroom' en zijn te wijten aan onwillekeurige samentrekkingen van de detrusorspier van de blaas tijdens de vulfase van de mictie. (~ 5% in midlife en ~20% na de leeftijd van 65 jaar) Er is meer bewijs nodig om een verband aan te tonen tussen oestrogeendeficiëntie en overactieve blaas na de menopauze. Het positieve effect van lokale vaginale oestrogenen werd duidelijk aangetoond. (Russo 2021)

3. Recurrente urineweginfecties treffen vrouwen in de postmenopauze disproportioneel vaker dan in de premenopauze. (15-20% vrouwen tussen 75-80 jaar heeft bacteriurie). Een veranderend urobioom en vaginaal microbiom verminderen de natuurlijke defensie tegen zowel vaginale als urineweginfecties. Bij oudere postmenopauzale dames heeft een veranderende anatomie (cystocele met urineresidu) en eventuele diabetes tevens een bevorderend effect.

1.3.2.9. Subklinische uitingen gelinkt aan de menopauze transitie (niet aan leeftijd) (Thurston 2011, Rees 2022)

1. Verschillende lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-C en apolipoproteïne B-niveaus) stijgen dramatisch tijdens de late transitieperiode.
2. Toename incidentie metabool syndroom
3. Vasculaire gezondheid: meer arteriosclerose van de carotide arteries alsook toename van vasculaire stijfheid.
4. Het verlies van botmineraaldichtheid begint een paar jaar voor de laatste menstruatie, dus tijdens de overgang van de menopauze. Na de menopauze vertraagt het botverlies, doch het stopt niet.

1.3.3. Wat besluit de jury?

Uit de uiteenzetting van de expert over mogelijke klinische uitingen en epidemiologisch patroon, onthoudt de jury vooral de volgende punten:

1. Vasomotorische symptomen: vapers en nachtzweeten (Gold 2006)
2. Stemningswisselingen en depressie: de perimenopauze en de vroege menopauze is een periode waarin vrouwen kwetsbaarder zijn voor het ervaren van depressieve symptomen alsook voor het ontwikkelen van klinische depressie. (2-5x hoger risico).
3. Slaapproblemen: een frequent vermelde klacht tijdens de perimenopauzale transitie. Moeilijk inslapen, maar vooral frequenter wakker worden (15%).
4. Concentratieproblemen, geheugenproblemen en brain fog: ongeveer 60% vrouwen van middelbare leeftijd melden geheugenproblemen tijdens de transitie periode.

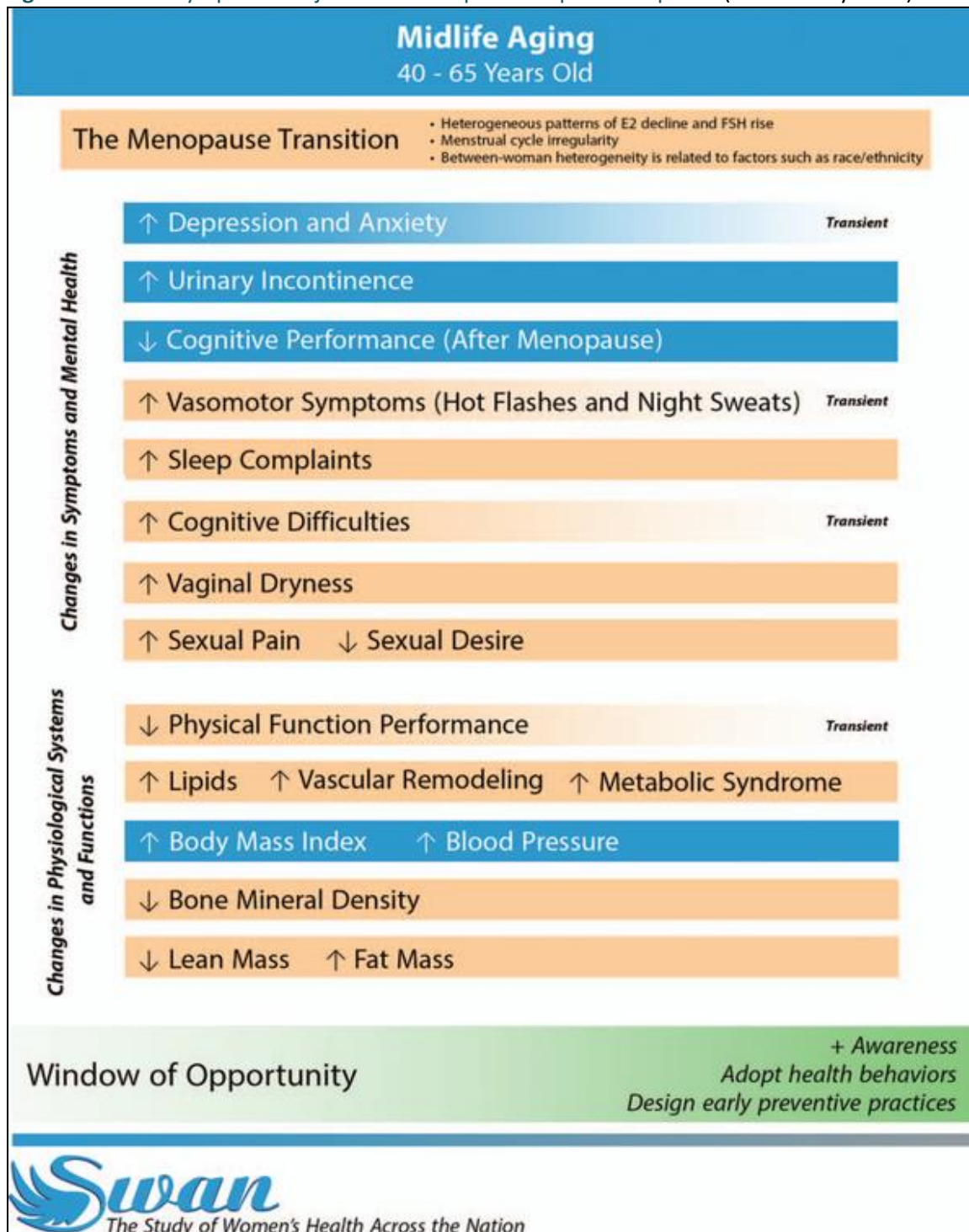


5. Hoofdpijn en migraine: komen frequenter voor en/of verergeren vaak in de perimenopauze. Na intrede van de natuurlijke menopauze verbetert de 'hormonale' migraine geleidelijk. (El Khoudary 2019, MacGregor 2020)
6. Gewichtstoename en veranderende vetverdeling.
7. Musculoskeletale symptomen: spier- en gewrichtspijnen. Rond de periode van de menopauze vermelden tot 50% vrouwen musculoskeletale pijnen. Het is het dominante symptoom bij +/- 20% vrouwen in de overgang.
8. Genito-urinaire symptomen: het genito-urinair syndroom van de menopauze zijn symptomen geassocieerd aan de gevolgen van oestrogeen deficiëntie ter hoogte van de labia, vagina, urethra, blaas, bekkenbodemspieren, ligamenten en fascia. (El Khoudary 2019)
 - 8.1. Vulvovaginale atrofie komt voor bij 50-65% van alle postmenopauzale vrouwen.
 - 8.2. Urinaire klachten:
 - Urine-incontinentie is een vaak gemeld symptoom bij vrouwen op middelbare leeftijd, desondanks de correlatie kan geen duidelijk verband worden gezien met de menopauze of daling van de oestradiolwaarden. (68%).
 - 'overactieve blaassyndroom' (~5% in midlife en ~20% na de leeftijd van 65 jaar) Er is meer bewijs om een verband aan te tonen tussen oestrogeendeficiëntie en overactieve blaas na de menopauze. (Russo 2021)
 - Recurrente urineweginfecties (15-20% vrouwen tussen 75-80 jaar heeft bacteriurie).
9. Subklinische uitingen gelinkt aan de menopauze transitie (niet aan leeftijd): (Thurston 2011, Rees 2022)
 - 9.1. Verschillende lipidenparameters stijgen tijdens de late transitieperiode.
 - 9.2. Toename incidentie metabool syndroom
 - 9.3. Afname vasculaire gezondheid
 - 9.4. Het verlies van botmineraaldichtheid begint een paar jaar voor de laatste menstruatie



Figuur 6, aangebracht door de expert, geeft een mooi overzicht van deze klinische uitingen van de menopauze.

Figuur 6. SWAN: symptomen tijdens de menopauze en perimenopauze (El Khoudary 2019)





1.4. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?

1.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

1.4.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De menopauze is het 'moment' van de laatste menstruatie. Het betekent de definitieve stopzetting van de eierstokfunctie en de overgang van een reproductieve naar een niet-reproductieve levensfase. De voorraad eicellen is volledig uitgeput waardoor de hormonen oestrogeen en progesteron niet meer worden aangemaakt. Ook het testosteron gehalte daalt.

De menopauze en de perimenopauze markeert een kritieke fase die wordt gekenmerkt door opmerkelijke veranderingen in hormonale en menstruatiepatronen alsook fysiologische en psychosociale symptomen. Het is een belangrijke mijlpaal voor de gezondheidstoestand van de vrouw. De 'klachten' die hiermee gepaard gaan starten vaak reeds in de overgangsfase en kunnen bij sommige vrouwen blijven duren tot laat in de postmenopauze. Het vroeg en frequent optreden van vasomotorische klachten tijdens de transitieperiode alsook het persisteren ervan na de menopauze wordt geassocieerd met negatieve impact op de cardiovasculaire gezondheid. (Thurston 2011) De effecten op het lichaam door dit veranderende hormonale milieu, in combinatie met ouder worden, zijn vaak blijvend en cumulatief. De negatieve effecten op markers van cardiovasculaire gezondheid (lipiden, vasculaire remodelling en lichaamsvetcompositie), bot remodelling en seksuele dysfunctie, zijn een direct gevolg van de transitie. Andere effecten zijn eerder tijdelijk en vooral prevalent tijdens de overgangsfase en de eerste fase van de postmenopauze, zoals de effecten op gemoed, slaap, cognitieve moeilijkheden en gewrichtspijnen. Deze levensfase is een opportuniteit om vrouwen te informeren van de impact op het lichaam en het belang een gezonde levensstijl te implementeren alsook preventieve strategieën.

1.4.3. Wat besluit de jury?

De jury gaat akkoord met de expert.

De menopauze is het 'moment' van de laatste menstruatie. Het betekent de definitieve stopzetting van de eierstokfunctie en de overgang van een reproductieve naar een niet-reproductieve levensfase. De voorraad eicellen is volledig uitgeput waardoor de hormonen oestrogeen en progesteron niet meer worden aangemaakt. Ook het testosteron gehalte daalt.

De menopauze en de perimenopauze markeert een kritieke fase die wordt gekenmerkt door opmerkelijke veranderingen in hormonale en menstruatiepatronen alsook fysiologische en psychosociale symptomen. Het is een belangrijke mijlpaal voor de gezondheidstoestand van de vrouw. De 'klachten' die hiermee gepaard gaan, starten vaak reeds in de overgangsfase en kunnen bij sommige



vrouwen blijven duren tot laat in de postmenopauze. Het vroeg en frequent optreden van vasomotorische klachten tijdens de transitieperiode alsook het persisteren ervan na de menopauze wordt geassocieerd met negatieve impact op de cardiovasculaire gezondheid. (Thurston 2011) De effecten op het lichaam door dit veranderende hormonale milieu, in combinatie met ouder worden, zijn vaak blijvend en cumulatief. De negatieve effecten op markers van cardiovasculaire gezondheid (lipiden, vasculaire remodelling en lichaamsvetcompositie), bot remodelling en seksuele dysfunctie, zijn een direct gevolg van de transitie. Andere effecten zijn eerder tijdelijk en vooral prevalent tijdens de overgangsfase en de eerste fase van de postmenopauze, zoals de effecten op gemoed, slaap, cognitieve moeilijkheden en gewrichtspijnen. Deze levensfase is een opportuniteit om vrouwen te informeren over de impact op het lichaam en het belang een gezonde levensstijl te implementeren alsook preventieve strategieën.

1.5. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?

1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

1.5.2. Wat zegt de expert? (Ameryckx 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

1. De menopauze transitie en postmenopauze brengen veranderingen in het hormonale milieu, het fysisch en psychologisch welzijn alsook heel wat metabole veranderingen ter hoogte van o.a. lipiden en suikermetabolisme, hart- en bloedvaten, het botmetabolisme. Deze negatieve veranderingen hebben een impact op ontstaan van chronische aandoening in het latere leven van de vrouw. Het is het ideale moment voor counseling rond preventie hiervan. (El Khoudary 2020)
2. Levensstijladvies : aanpak van levensstijlfactoren heeft een positief effect op menopauze symptomen en de algemene gezondheid. Het is een belangrijke hoeksteen van het menopauze beleid!
 - 2.1. Nastreven van een gezond gewicht. Vermijden van abdominale obesitas. Viscerale adipositas is geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte, zelfs bij mensen met een normale BMI.
 - 2.2. Evenwichtig en gezond dieet: de energie-inname moet in balans zijn met het energieverbruik.
 - 2.2.1. Het traditionele mediterrane dieet wordt aanzien als evenwichtig en bevat veel groenten, fruit, volle granen, noten, zaden, gezonde onverzadigde vetten (olijfolie), matige inname van vis en gevogelte, lage inname van rood vlees, vleeswaren, zuivelproducten en snoep. (Canoa 2020) Lage consumptie van simpele koolhydraten, alcohol, verzadigde vetten en bewerkte voedingsproducten. Implementeren van deze gezonde voedingswijze op 'lange' termijn kan
 - het cardiovasculaire risico verminderen alsook de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en overlijden hierdoor
 - leiden tot een gunstiger lichaamssamenstelling
 - de botmineraaldichtheid handhaven of verbeteren bij vrouwen met osteoporose
 - helpen cognitieve achteruitgang te voorkomen



- het risico op borstkanker te verminderen
- het risico op sterfte door alle oorzaken te verminderen

Op 'korte' termijn kan dit voedingspatroon:

- vasomotorische symptomen verbeteren
- Cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk, cholesterol en bloedglucosewaarden verbeteren
- de stemming verbeteren en symptomen van depressie

2.2.2. Adequate calciuminname: een totale calciuminname via de voeding van 1.200 mg/dag wordt aanbevolen; bij voorkeur uit voedingsmiddelen en zuivelproducten. Als deze dagelijkse inname niet bereikt wordt door voedselinname, moeten orale supplementen worden overwogen. Hogere calciumdoses kunnen nodig zijn na bariatrische chirurgie en bij patiënten met achloorhydrie; calciumabsorptie kan worden verminderd door protonpompremmers, in dat geval verkies je calciumcitraat preparaten. (Sanchez-Rodriguez 2020)

2.2.3. Adequate vitamine D inname: 600-1000 IE vitamine D/dag wordt aanbevolen, hetzij door blootstelling aan de zon, hetzij door middel van een dieet of suppletie. Vitamine D zorgt voor een adequate calciumopname uit de darm. Bij vrouwen met een laag fractuurrisico die geen farmacologische behandeling nodig hebben, is een minimaal niveau van $25\text{OHD} \geq 30 \text{ ng/mL}$ ($\geq 50 \text{ nmol/L}$) na te streven, met een bovengrens van $\leq 50 \text{ ng/mL}$ ($\leq 125 \text{ nmol/L}$). (Sanchez-Rodriguez 2020)

2.3. Rookstop

2.4. Beperken alcoholconsumptie

2.5. Voldoende beweging

2.5.1. minstens 150-300 minuten matige intensiteit aërobe fysieke activiteit; of ten minste 75-150 minuten aërobe fysieke activiteit met hoge intensiteit/week ; of een gelijkwaardige combinatie van matige en krachtige intensiteit activiteit gedurende de week. (WHO 2021)

2.5.2. Spierversterkende oefeningen bij matige of hogere intensiteit die betrekking heeft op alle belangrijke spiergroepen : 2 of meer dagen per week

3. Individuele en holistische aanpak: Opmaken van een individueel dossier met betrekking tot

3.1. Anamnese klachten patroon en leeftijd

3.2. Risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, trombose, osteoporose, borstkanker alsook mogelijke contra-indicaties voor eventuele hormonale of niet hormonale therapie.

3.3. Fysiek onderzoek in functie van klachten en in het kader van preventie. Noteren van bloeddruk, gewicht, lengte, BMI en abdominale omtrek.

3.4. Recente bloedafname beschikbaar? In kaart brengen van cardiovasculaire risico parameters: triglyceriden, cholesterol, glycemie, insulineresistentie, schildklier.

3.5. Up to date mammografie en notitie type borstklierweefsel?

3.6. Echo klein bekken is niet voor iedere vrouw noodzakelijk (cave risico endometriumhyperplasie).

3.7. Botdensitometrie?

3.7.1. Standaard wordt een botmeting in België pas terugbetaald vanaf 65 jaar.



3.7.2. De Belgian Bone Club richtlijnen adviseren een vroegere screening vanaf 50 jaar (of vroeger bij vroegere menopauze) op basis van de aanwezigheid van één of meer van de volgende risicofactoren :

de leeftijd van de menopauze als deze eerder optreedt

leeftijd (≥ 65 jaar), lage body Mass index ($< 20 \text{ kg/m}^2$), eerdere 'fragiliteit' fractures, heupfractuurgeschiedenis bij een eerstegraads familielid, gemeten lengte verlies $\geq 4 \text{ cm}$, secundaire osteoporose, vroege niet-gesubstitueerde menopauze (< 45), diabetes mellitus, glucocorticoïdtherapie, reumatische ontstekingsziekten en overmatig alcoholgebruik (≥ 3 eenheden alcohol/dag) en/of actueel tabaksgebruik. Frequentie valpartijen ($\geq 1/\text{jaar}$) (Sanchez-Rodriguez 2020)

4. Individuele counseling rond mogelijkheden aanpak klachten van de perimenopauze en menopauze.
 - 4.1. Bespreken van niet-hormonale alternatieven en hormonale substitutie.
 - 4.2. bespreken van de voor- en nadelen. Dit gebeurt best door 'absolute' risico's te vermelden (bijv. het extra risico is $x/1000$ vrouwen/5 jaar gebruik t.o.v. een placebogroep)
5. Opmaak van een individueel behandelplan, in samenspraak met de patiënte, rekening houdend met risico-baten balans. Ook met vrouwen zonder menopauzale klachten kan het gesprek aangegaan worden om informatie te geven.
6. Evaluatie van opgestarte therapie na 3 maanden. Eventueel aanpassen therapie. Regelmatige opvolging tot therapie tevredenheid.
7. Jaarlijkse opvolging nadien bij de behandelende arts.

Aanpassen behandeling in functie van leeftijd, duur therapie, indicatie opstarten therapie (bijv. preventie osteoporose?), optreden nieuwe risicofactoren of beschikbaarheid nieuwe literatuurgegevens of nieuwe therapieën. Steeds in overleg en in functie van de wens van de patiënte.
8. Opvolgen mammografie:
 - 8.1. Via bevolkingsonderzoek , 2 jaarlijks
 - 8.2. frequenter in functie van individuele risicofactoren.
 - 8.3. Over het algemeen wordt frequentere mammografie niet aanbevolen bij MHT-gebruiksters.
9. Opvolgen botdensitometrie:

Er is gebrek aan uniforme aanbevelingen over de periodiciteit van monitoring met DEXA. De monitoring is afhankelijk van een eventuele behandeling, maar over het algemeen kan een tijdslijn van 2 tot 5 jaar worden overwogen. (Sanchez-Rodriguez 2020)
10. Multidisciplinaire samenwerking en verwijzing kan noodzakelijk zijn.

Een menopauzeconsulent kan een meerwaarde betekenen voor vrouwen die meer info zoeken of begeleiding wensen. Deze heeft meer tijd om levensstijlfactoren te bespreken.



1.5.3. Wat besluit de jury?

De jury meent dat onderstaande punten nuttig zijn bij de opvolging van de menopauze:

1. De menopauze is het ideale moment voor counseling rond de preventie van chronische aandoeningen en klachten in deze levensfase. (El Khoudary 2020)
2. Levensstijladvies is een belangrijke hoeksteen van het menopauze beleid.
 - Nastreven van een gezond gewicht.
 - Evenwichtig en gezond dieet, met extra aandacht voor:
 - Adequate calcium inname
 - Adequate vitamine D inname
 - Rookstop
 - Beperken van de alcoholconsumptie
 - Voldoende beweging
3. Individuele en holistische aanpak: Opmaken van een individueel dossier met betrekking tot
 - Anamnese van het klachtenpatroon en de leeftijd
 - Risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, trombose, osteoporose, borstkanker alsook mogelijke contra-indicaties voor eventuele hormonale of niet-hormonale therapie.
 - Fysiek onderzoek in functie van klachten en in het kader van preventie. Noteren van bloeddruk, gewicht, lengte, BMI en abdominale omtrek.
 - Bloedafname in kader van cardiovasculaire risicoparameters
 - Up to date mammografie en notitie van het type van borstklierweefsel
 - Botdensitometrie?
 - Standaard wordt een botmeting in België pas terugbetaald vanaf 65 jaar.
 - Advies om een vroegere screening vanaf 50 jaar (of vroeger bij vroegere menopauze) op basis van risicofactoren.
4. Opmaak van een individueel behandelplan, in samenspraak met de patiënte, rekening houdend met de risico-baten balans.
5. Evaluatie van de opgestarte therapie na 3 maanden. Eventueel aanpassen van de therapie. Regelmatige opvolging tot therapietevredenheid.
6. Jaarlijkse opvolging nadien bij de behandelend arts.
7. Opvolgen van de mammografie.
8. Opvolgen van de botdensitometrie.
9. Multidisciplinaire samenwerking en verwijzing kan noodzakelijk zijn.



Deel 2. Farmacologische behandelingen

Juryvragen:

Farmacologische behandelingen

- a. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?
- b. Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?
- c. Welke zijn hun ongewenste effecten?
- d. Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?
- e. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?
- f. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?





2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

2.1.1.1. De verschillende hormoontherapieën, doseringen en toedieningsschema's

Toedieningsschema

Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen met een baarmoeder een combinatiebehandeling te geven om het risico op endometriumcarcinoom te verlagen, en om vrouwen zonder baarmoeder een monotherapie met oestrogeen te geven. (Sterke aanbeveling)

Voor vrouwen zonder baarmoeder maar met endometriose beveelt NHG 2022 bovendien aan om een combinatietherapie te geven ongeacht de menopauzale status, en de voorkeur te geven aan continue toediening van het progestageen.

Bij vrouwen met een baarmoeder:

Volgens NHG 2022 gaat bij postmenopauzale vrouwen de voorkeur uit naar continue toediening van het progestageen.

Bij perimenopauzale vrouwen veroorzaakt continue toediening frequente en langer aanhoudende bloedingen. Volgens NHG 2022 is sequentiële toediening (14 dagen per maand) in die groep de meest voor de hand liggende keuze. Dat veroorzaakt een maandelijks dervingsbloeding.

Figuur 8. Belangrijkste behandelingsschema's, gecombineerd (continu of discontinu) en sequentieel (continu of discontinu)

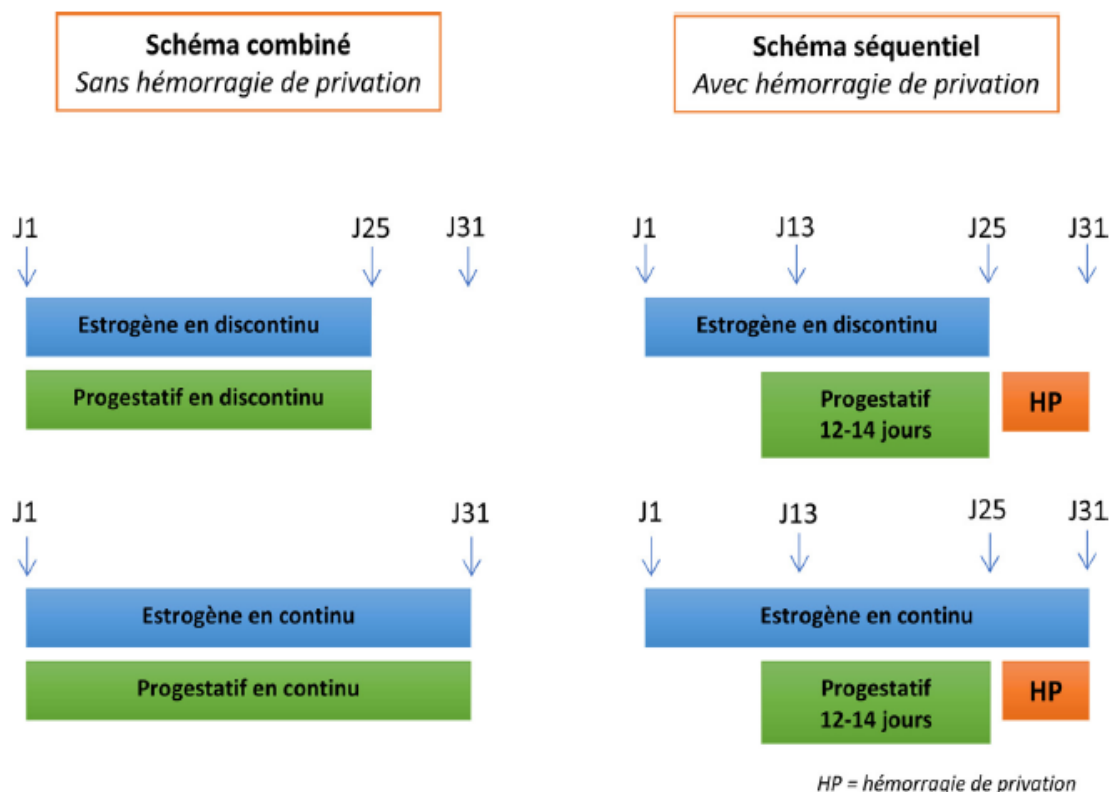


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).



In FR 2021 worden 4 verschillende schema's vermeld en wordt geen specifiek schema aanbevolen dat de gunstige risico-batenverhouding zou hebben. Het progestageen wordt bij voorkeur gedurende minstens 12 dagen per maand gegeven in het geval van sequentiële MHT, of in het beste geval in een combinatieschema.

In FR 2021 wordt daaraan toegevoegd dat eveneens de voorkeur moet worden gegeven aan een continu combinatieschema in het geval van flushing tijdens de periode van onderbreking, symptomen die samenhangen van hormonale schommelingen (migraine) of problemen met een sequentieel schema (expert advies/expert opinion). Hierin wordt ook gesteld dat het combinatieschema het vaakst gebruikt wordt omdat het gepaard gaat met een lager risico voor het endometrium (NP1).

Ook AWMF 2020 vermeldt twee schema's (cyclisch of continu) voor het progestageen in een combinatie-MHT, waarbij dat minimaal 10 - 14 dagen gebruikt moet worden omdat korter gebruik tot endometriumhyperplasie of -carcinoom kan leiden. Wat het risico op endometriumkanker betreft, is de AWMF 2020-richtlijn formeel:

- Er is een daling van het risico op endometriumkanker waargenomen bij toediening van een continue combinatie-MHT met CEE en MPA gedurende gemiddeld 5,6 jaar (bewijsniveau 2, sterkte van consensus ++).
- Een continue combinatie-MHT gedurende > 5 jaar kan als veilig worden beschouwd, sequentiële combinatie-MHT kan het risico op endometriumkanker verhogen (bewijsniveau 2, sterkte van consensus +++).
- Een sequentiële combinatie-MHT gedurende minder dan 5 jaar met een synthetisch progestageen kan als veilig worden beschouwd (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus +++).
- Sequentiële combinatie-MHT kan het risico op endometriumkanker verhogen. Het effect hangt af van de duur, het type en de dosis van het progestageengebruik (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++).

Bij vrouwen zonder baarmoeder

FR 2021 bevat de formele vermelding dat na een hysterectomie, er geen borstvoordeel is bij het combineren van progesteron of een progestageen met oestradiol. (Graad A).

Farmacologische behandelingsopties

(Zie ook literatuurstudie ([samenvatting](#)): hoofdstuk 5.8 over cardiovasculaire risico's en 5.9 over het risico op kanker)

AWMF 2020 vermeldt dat goede bewijzen voor de risico-batenverhouding alleen beschikbaar zijn voor de behandeling met geconjugeerde oestrogenen (CEE) plus medroxyprogesteronacetaat en dat er geen grote RCT's bestaan waarin verschillende hormonenpreparaten en afleveringswijzen met elkaar vergeleken worden.

Volgens AWMF 2020 lijken 17 β -oestradiol en CEE de warmteopwellingen even goed te verminderen.

Volgens FR 2021 zijn de metabole impact en het risico op veneuze trombo-embolie met 17 β -oestradiol en oestradiol echter lager dan met CEE.

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan 17 β -oestradiol of oestradiolvaleraat in combinatie met progesteron of dydrogesteron (Graad B). Voor vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben, wordt in FR 2021 aanbevolen om oestradiol of oestradiolvaleraat alleen te gebruiken, zonder progesteron of progestageen toe te voegen (Graad B).



Volgens FR 2021 kan de MHT gestart worden met een minimale dosis, die vervolgens aangepast moet worden aan het profiel van de patiënte, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De standaarddoseringen voor oestrogenen zijn:

- 2 mg/dag voor oraal 17 β -oestradiol
- 50 mg/dag voor transdermaal 17 β -oestradiol
- 1,5 mg/dag voor percutaan 17 β -oestradiol.

Oestrogenen hebben een dosisafhankelijk effect op de meeste weefsels, en de borsten, het endometrium en het botweefsel zijn het meest ET-afhankelijk. Ook de werkzaamheid van MHT op menopauzale symptomen is dosisafhankelijk.

FR 2021 beveelt aan om het volgende toe te voegen:

- Voor een sequentieel schema: een dosis van 200 mg natuurlijk progesteron of 20 mg dydrogesteron per dag gedurende minstens 12 dagen (graad B).
- Voor een combinatieschema: een minimale dosis van 100 mg natuurlijk progesteron of 10 mg dydrogesteron per dag (aan te passen aan de dosis van oestradiol en de endometriumtolerantie) (graad B).

Wat de keuze voor het progestageen betreft, beveelt FR 2021 aan om het ET bij vrouwen met een baarmoeder te combineren met progesteron of dydrogesteron om het hogere risico op borstkanker als gevolg van MHT te beperken (graad B).

Volgens NHG 2022 is het effect van hormoontherapie op de vasomotorische symptomen iets uitgesprokener bij een dosis van 1 mg oraal oestradiol per dag (of een equivalent), maar kan het effect zelfs bij de lagere dosis van 0,5 mg oraal oestradiol per dag nog altijd klinisch relevant zijn. Dydrogesteron krijgt de voorkeur omdat het risico op ernstige bijwerkingen daarmee het laagst is. Progesteron is de tweede keuze. (Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs)

Voor postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder of vrouwen zonder baarmoeder maar met endometriose, beveelt NHG 2022 het volgende aan:

- Indien oraal preparaat (+ continu progestageen) :
 - oestradiol 1 mg + dydrogesteron 5 mg: 1x/dag 1 tablet (eerste keuze)
 - oestradiol tablet 1x/dag 1 mg + progesteron 2 tabletten van 100 mg of 1 tablet van 200 mg voor het slapen gaan (tweede keuze)
 - optie: lage dosis van een combinatiepreparaat met oestradiol 0,5 mg + dydrogesteron 2,5 mg: 1x/dag 1 tablet
- Indien transdermaal oestradiol (continu progestageen)
 - oestradiol pleister 50 μ g/24 u, 2x per week vervangen + dydrogesteron tablet 1x/dag 10 mg (eerste keuze)
 - oestradiol pleister 50 μ g/24 u, 2x per week vervangen + progesteron tablet 100 mg 1x/dag 2 voor het slapen gaan (tweede keuze)
 - optie: lage dosering: oestradiol pleister 25 μ g/24 u (1/2 pleister, off-label) 2x per week vervangen + dydrogesteron tablet 1x/dag 10 mg

Voor vrouwen zonder baarmoeder en zonder endometriose adviseert NHG 2022 oraal oestradiol, tablet 1x/dag 1 mg of transdermaal oestradiol, 50 μ g/24 uur pleister, 2x per week vervangen.

Voor perimenopauzale vrouwen die geen anticonceptie nodig hebben adviseert NHG 2022 sequentieel progestageen oraal of transdermaal oestradiol + gedurende 14 dagen dydrogesteron 10 mg per dag (eerste keuze) of progesteron tablet 100 mg 1x/dag 2 'voor het slapen gaan (tweede keuze)



Wijzen van toediening

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan de cutane toedieningswijze voor oestradiol, omdat die het veneuze risico niet verhoogt (Graad B). AWMF 2020 stelt eveneens dat transdermale vormen van oestradiol de voorkeur hebben gezien hun betere risico-batenverhouding (geen hoger veneus risico) (niet geformuleerd als formele aanbeveling).

NHG 2022 beveelt daarentegen aan om de respectieve voordelen en nadelen van orale en transdermale toediening met de patiënte te bespreken en samen met haar te beslissen (Laag niveau van bewijs). In het geval van transdermale toediening gaat de voorkeur uit naar oestradiolpleisters.

Tibolon

AWMF 2020 en NHG 2022 vermelden dat MHT significant doeltreffender is tegen vasomotorische symptomen dan tibolon, maar dat onregelmatige bloedingen vaker optreden met MHT dan met tibolon.

Tibolon wordt noch in FR 2021 (Graad B), noch in NHG 2022 (sterk tegen) aanbevolen als eerstelijnsbehandeling (minder gunstige cardiovasculaire risico-batenverhouding dan klassieke MHT-FR 2021 of minder goed onderzocht-NHG 2022).

Hormonenspiraaltje

NHG 2022 beveelt aan om een hormonenspiraaltje met 52 mg levonorgestrel te overwegen bij gelijktijdige symptomen van zwaar menstrueel bloedverlies (bij perimenopauzale vrouwen) (Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs) of bij perimenopauzale vrouwen die anticonceptie wensen. In dit geval moet dat gecombineerd worden met transdermaal of oraal oestradiol.

Een tweede optie voor deze vrouwen is orale anticonceptie (combinatiepreparaat). Houd rekening met contra-indicaties en weeg het risico op VTE, borstkanker en cardiovasculaire ziekte af, dat hoger is gezien de leeftijd. Bespreek het algemene advies om op de leeftijd van 52 jaar te stoppen met hormonale anticonceptie. Als de vasomotorische symptomen aanhouden, is het beleid voor postmenopauzale vrouwen van toepassing (tenzij er nog een cyclus is).

2.1.1.2. Behandeling van menopauzale symptomen

Vasomotorische symptomen

Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om MHT voor te schrijven aan vrouwen met VMS. Ze bevelen ook aan om vrouwen te informeren en de voordelen en risico's van MHT op korte (tot 5 jaar) en lange termijn te bespreken. (Sterke aanbevelingen voor alle richtlijnen, behalve NHG 2022: Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs).

Zowel AWMF 2020 als NICE upd 2019 bevelen aan om niet routinematig serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of clonidine voor te schrijven als eerstelijnsbehandeling voor VMS. Volgens AWMF 2020 mag ook gabapentine niet routinematig voorgeschreven worden. (Sterke aanbevelingen)

Volgens FR 2021 is aangetoond dat serotonineheropnameremmers, serotonine-noradrenaline-heropnameremmers, clonidine, gabapentine, genisteïne, yoga en hypnose enigszins werkzaam zijn een aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale VMS (Graad B).

Urogenitale symptomen

(Zie ook literatuurstudie ([samenvatting](#)): hoofdstuk 5.11 over fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen voor aanbevelingen over glijmiddelen)



Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 wijzen erop dat een laaggedoseerde systemische MHT niet altijd voldoende effect heeft op het vagina-epitheel en dat een aanvullende lokale behandeling nodig kan zijn. (Sterke aanbevelingen)

FR 2021 beveelt een plaatselijke vaginale behandeling aan als 1e-lijnsbehandeling voor de aanpak van urogenitale symptomen (Graad A). Glijmiddelen en vochtinbrengende middelen worden als 1^e aanbevolen, gevolgd door een laaggedoseerde vaginale hormoontherapie als 2^e-lijnsbehandeling (FR 2021, expert advies/expert opinion). Lage dosissen vaginale ET zijn werkzaam tegen urogenitale symptomen (FR 2021).

Voor urogenitale atrofie bevelen AWMF 2020, NHG 2022 en NICE upd 2019 aan om vrouwen met symptomatische urogenitale atrofie glijmiddelen voor te schrijven en/of een vaginale oestrogeenbehandeling.

AWMF 2020 beveelt aan om die behandeling te gebruiken zolang als dat nodig is. (Sterke aanbevelingen voor alle richtlijnen, behalve NHG 2022: Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs)

Volgens NICE upd 2019 moet vaginale ET overwogen worden bij vrouwen met een contra-indicatie voor systemische MHT. Volgens NHG 2022 zijn de contra-indicaties voor vaginale ET echter hetzelfde als voor systemische ET.

AWMF 2020 beveelt ook aan om specifiek vaginale ET voor te schrijven aan postmenopauzale patiënten met urine-incontinentie (in combinatie met training van de bekkenbodemspieren) (niveau van bewijs 1a, niveau van aanbeveling A, sterkte van consensus ++) en met een overactieve blaas (niveau van bewijs 1b, sterkte van consensus +++).

Volgens AWMF 2020 mag lokale ET voorgeschreven worden bij urgency als urologische aandoeningen uitgesloten werden. De frequentie van de mictie en de symptomen van urgency kunnen op die manier verminderd worden (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus ++).

Bij recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen moet vaginale ET voorgeschreven worden voordat er een preventieve langdurige antibiotherapie voorgeschreven wordt (AWMF 2020) (niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad B, sterkte van consensus ++).

Voor seksuele symptomen voegt AWMF 2020 toe dat dyspareunie ook andere effecten van de ervaring zoals de libido, de opwinding en het orgasme aantast. De patiënte moet advies krijgen over plaatselijke behandelingsopties, maar als ze andere seksuele problemen vermeldt, moet een psychoseksuele evaluatie uitgevoerd worden.

Als vaginale ET gebruikt wordt:

Volgens AWMF 2020:

- De voorkeur moet gegeven worden aan preparaten die oestriol bevatten.
- Als oestradiol vaginaal wordt aangebracht, wordt een crème met 0,1 mg per gram gebruikt, die tot relevante systemisch werkzame oestradiolconcentraties kan leiden. Dergelijke hoge doseringen moeten vermeden worden.
- Er zijn geen bewijzen dat vaginale ET endometriumhyperplasie veroorzaakt. Combinatie met progestagenen wordt dan ook niet aanbevolen (niet geformuleerd als formele aanbevelingen).

Volgens NHG 2022 zijn er 2 gelijkwaardige keuzes:

- Oestriol vaginale ovulen of crème 1x/dag 0,5 mg gedurende 2 weken. Dan overschakelen naar 0,5 mg 2x per week.



- Of oestradiol tablet voor vaginaal gebruik 1x/dag 10 µg. Na 2 weken verlagen tot maximaal 10 microgram 2x per week

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 kan dosisverhoging overwogen worden als er geen verbetering is. (Alleen formele aanbeveling in NICE upd 2019)

Wat oraal, transdermaal of vaginaal testosteron betreft:

FR 2021 stelt dat deze behandelingen gezien het huidige gebrek aan bewijzen niet aanbevolen zijn voor de aanpak van urogenitale symptomen (NP3).

Zowel AWMF 2020 (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus ++) als NICE upd 2019 bevelen aan om een behandeling met testosteron te overwegen bij vrouwen met libidoverlies in de peri- en postmenopauze, na psychoseksuele evaluatie en als MHT niet helpt. Patiënten moeten erop gewezen worden dat het hier gaat om off-label gebruik van testosteron.

Wat vaginale DHEA betreft:

FR 2021 vermeldt dat het EMA een gunstig advies gegeven heeft voor het op de markt brengen van vaginaal prasteron als behandeling voor urogenitale symptomen en dat dit product werkzaam is bij de behandeling van die symptomen (NP2). Vaginaal prasteron kan voorgeschreven worden bij symptomatische patiënten, maar oraal of transdermaal DHEA wordt niet aanbevolen wegens het lage niveau van bewijs (NP3).

Wat oraal tibolon betreft:

FR 2021 vermeldt dat er slechts beperkte gegevens zijn over het nut van oraal tibolon voor de behandeling van urogenitale symptomen en dat het niveau van bewijs laag is (NP3).

Vrouwen met kanker of een voorgeschiedenis van kanker

Zie de aanbevelingen in hoofdstuk 5.9 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)) over de risico's op kanker.

2.1.1.3. Opstart, stopzetting en controle van MHT

Opstarten van MHT

FR 2021 beveelt aan om MHT pas op te starten als de postmenopauzale fase bevestigd is (12 maanden amenorree). In deze richtlijn wordt aanbevolen om de MHT minder dan 10 jaar na de bevestiging van de menopauze op te starten (Graad B).

NHG 2022 wijst erop dat hormoontherapie niet onderzocht is bij perimenopauzale vrouwen bij wie de laatste menstruatie minder dan 6 maanden geleden is en dat die vrouwen daarom geen hormoontherapie mogen krijgen. Hoewel de werkzaamheid, veiligheid en bijwerkingen in die groep niet onderzocht zijn en niet bekend is of het endometrium voldoende beschermd wordt, is de studiegroep niet van mening dat dit het gebruik van hormoontherapie bij deze vrouwen in de weg hoeft te staan. Daarom doet de studiegroep voorstellen voor behandelingsopties voor perimenopauzale vrouwen met en zonder behoefte aan anticonceptie (zie hoofdstuk 5.1 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)) over verschillende hormoontherapieën, doseringen en toedieningsschema's).

NHG 2022 en NICE upd 2019 bevelen aan om patiënten bij het opstarten van MHT informatie te geven over de verschillende aspecten van de menopauze, zoals de verschillende stadia, de symptomen en de duur ervan, andere symptomen van veroudering, sociale veranderingen, algemene gezondheid en welzijn enz. AWMF 2020, NHG 2022 en NICE upd 2019 bevelen ook formeel aan om de voordelen en de risico's op korte en lange termijn van MHT te bespreken. NICE upd 2019 beveelt ook aan om andere niet-hormonale en niet-farmacologische behandelingen te bespreken.



Follow-up

FR 2021 (Graad B) en NHG 2022 bevelen aan om de werkzaamheid van de menopauzale hormoontherapie op de vasomotorische symptomen klinisch te evalueren. Als de vasomotorische symptomen niet afnemen na aanpassing van de verschillende aspecten van de MHT, kan dat op atypische flushing wijzen (FR 2021, expert advies/expert opinion).

Vrouwen moeten 3 maanden na het opstarten van MHT op controle gaan bij hun gynaecoloog om na te gaan of de behandeling werkt en goed verdragen wordt, en daarna regelmatig (AWMF 2020, NHG 2022, NICE upd 2019). Alle richtlijnen bevelen aan om de rationale van de MHT (risicobatenverhouding, nieuwe contra-indicatie) jaarlijks opnieuw te evalueren.

Vrouwen moeten geïnformeerd worden over het belang van de aanbevolen kankerscreening (AWMF 2020).

Volgens AWMF 2020 en FR 2021 kan het nodig zijn om de behandeling aan te passen (aanpassing van de dosis, overschakeling op een andere behandeling enz.). FR 2021 beveelt aan om de dosis van de MHT jaarlijks opnieuw te evalueren (expert advies/expert opinion). Volgens NHG 2022 mag de dosis van oestradiol niet verhoogd worden (formele aanbeveling).

Volgens FR 2021 is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk om een optimale behandelingsduur aan te bevelen (expert advies/expert opinion). NHG 2022 beveelt daarentegen aan om < 5 jaar MHT te geven aangezien de risico's geleidelijk toenemen.

Vaginale ET voor vaginale atrofie

NHG 2022 beveelt aan om het resultaat van de behandeling na 3 maanden te evalueren en de behandeling in overleg met de vrouwen jaarlijks of vaker te controleren, afhankelijk van de symptomen.

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 moet aan de vrouwen uitgelegd worden dat bijwerkingen van vaginale ET zeer zelden voorkomen. In het geval van vaginale bloeding moeten vrouwen hun arts raadplegen.

Er mag niet routinematig een vaginale echografie uitgevoerd worden om de dikte van het endometrium te meten bij vaginale atrofie. (AWMF 2020, NICE upd 2019) (formele aanbeveling hiertegen alleen in NICE upd 2019)

Stopzetting van MHT

Voor het opstarten van de behandeling moet aan vrouwen verteld worden dat de vasomotorische symptomen kunnen terugkeren na stopzetting van de MHT (AWMF 2020). Als dat het geval is, kan de menopauzale hormoontherapie opnieuw opgestart worden (FR 2021).

Bij het stopzetten van MHT zijn er twee opties: onmiddellijke stopzetting of geleidelijke afbouw.

Volgens FR 2021 is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk om een van beide aan te bevelen boven de andere (Graad B). NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen de keuze te laten tussen onmiddellijke stopzetting en geleidelijke afbouw. Volgens NHG 2022 hoeft hormoontherapie niet afgebouwd te worden.

AWMF 2020 wijst erop dat de symptomen mogelijk minder vaak snel terugkeren als de behandeling geleidelijk afgebouwd wordt. Op lange termijn heeft geleidelijke of plotse stopzetting geen invloed op de terugkeer van de symptomen. NICE upd 2019 is het daarmee eens en beveelt aan om de patiënte daarvan op de hoogte te brengen.



FR 2021 beveelt aan om na stopzetting van MHT bij postmenopauzale vrouwen door te gaan met de specifieke medische controles, met inbegrip van screening op en actieve aanpak van vasculaire en metabole risicofactoren, een jaarlijkse controle bij de gynaecoloog en screening voor verschillende types van gynaecologische kanker (en met name borstkanker (expert advies/expert opinion)).

Volgens FR 2021 kan de menopauzale hormoontherapie hervat worden bij vrouwen die geen contra-indicaties hebben, rekening houdend met de individuele risico-batenverhouding en na de patiënte geïnformeerd te hebben. De voorkeur gaat uit naar de minimale dosis die de menopauzale symptomen verlicht (expert advies/expert opinion).

Vaginale ET voor vaginale atrofie

NHG 2022 beveelt aan om de stopzetting met de vrouwen te bespreken en in overleg met hen te overwegen.

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 moet aan de vrouwen uitgelegd worden dat de symptomen vaak terugkeren na stopzetting van de behandeling.

MHT voor patiënten met risicofactoren

(Zie ook MHT voor patiënten met kanker of een voorgeschiedenis van kanker in hoofdstuk 5.9 over de risico's op kanker, en de aanbeveling over cardiovasculaire risico's in hoofdstuk 5.8. van de literatuurstudie ([samenvatting](#)))

De NHG 2022 geeft specifieke aanbevelingen om MHT af te raden bij patiënten:

- bij wie in het verleden een hormoonafhankelijke tumor vastgesteld is, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom
- bij wie in het verleden VTE vastgesteld is, met of zonder trombofilie (die geldt niet voor vrouwen die anticoagulantia innemen)
- bij wie in het verleden een cardiovasculaire ziekte vastgesteld is
- met een onverklaarde vaginale bloeding (extra onderzoeken uitvoeren voor de opstart, zie NHG Standaard Vaginale bloeding)
- met ernstige leverfunctiestoornissen

In andere situaties beveelt NHG 2022 aan om het aantal, de aard en de ernst van de risicofactoren te bespreken bij de evaluatie van het individuele risico op:

- cardiovasculaire ziekte (zie NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement)
- VTE (zie NHG Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie)
- borstkanker (zie NHG Standaard Borstkanker). Er is onvoldoende onderzoek uitgevoerd naar de toename van het risico op borstkanker bij hormoontherapie in het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker.

NHG 2022 beveelt aan om de voor- en nadelen van de behandeling samen met de vrouw tegen elkaar af te wegen en ook de opties om het individuele risico te verlagen te bespreken, zoals rookstop, minder alcohol drinken, meer bewegen en afvallen. Minder alcohol drinken kan ook het aantal warmteopwellingen verminderen.

2.1.1.4. Bijwerkingen op korte termijn

NHG 2022 wijst erop dat ongeveer 1-10% van de gebruiksters niet-ernstige bijwerkingen ondervindt, zoals onregelmatige bloedingen, hoofdpijn, maag-darmklachten en pijnlijke en gespannen borsten.

NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen ervoor te waarschuwen dat onregelmatige vaginale bloedingen een vaak voorkomende bijwerking zijn tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met MHT. Alle richtlijnen bevelen ook aan om vrouwen te vragen dit te melden als het zich voordoet. Volgens FR 2021 zijn abnormale bloedingen uit de baarmoeder een van de belangrijkste oorzaken van



slechte therapietrouw voor MHT. Er zijn echter onvoldoende bewijzen om aanbevelingen te doen over hoe het behandelingsschema van de MHT aangepast moet worden als patiënten abnormale bloedingen uit de baarmoeder krijgen (Graad C).

AWMF 2020 beveelt aan om patiënten er voor ze systemische ET/EPT krijgen op te wijzen dat die behandeling urine-incontinentie kan veroorzaken of verergeren. (Niveau van bewijs 1a, aanbevelingsgraad A, sterkte van de consensus ++)

FR 2021 beveelt aan om patiënten bij het voorschrijven van MHT te informeren over het effect van die behandeling op het syndroom van pijnlijke borsten, aangezien er een verband is met het risico op borstkanker (Graad B).

FR 2021 en NHG 2022 geven verder ook formele aanbevelingen over de aanpak van abnormale bloedingen uit de baarmoeder. De FR 2021-richtlijn geeft daarnaast ook aanbevelingen over de aanpak van pijn in de borsten of een knobbeltje in de borst. Zie de volledige tekst voor die aanbevelingen.

NHG 2022 wijst erop dat de niet-ernstige bijwerkingen (zie hoger) van transdermale toediening grotendeels vergelijkbaar zijn met die van orale toediening. Jeuk en huiduitslag op de plaats van toediening treden echter ook vaker op na transdermale toediening. Over de meeste ernstige bijwerkingen bestaat onzekerheid, maar het risico op VTE is mogelijk lager met transdermale dan met orale toediening.

NHG 2022 vermeldt ook dat vaginaal toegediende ET in de gebruikelijke doses en formuleringen niet tot suprafysiologische concentraties leidt, en dat er theoretisch gezien dus geen risico voor het endometrium bestaat. AWMF 2020 en FR 2021 geven aan dat de bijwerkingen van een plaatselijke behandeling met oestriol zeer zeldzaam zijn, maar dat er geen resultaten op lange termijn (> 1 jaar) beschikbaar zijn over de veiligheid van vaginale ET voor het endometrium. NICE upd 2019 beveelt formeel aan om aan vrouwen uit te leggen dat bijwerkingen van vaginale ET zeer zelden voorkomen. Zowel AWMF 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen te vragen onregelmatige vaginale bloedingen te melden.

2.1.1.5. Chronische aandoeningen

‘Chronische aandoeningen’ worden in brede zin gedefinieerd als aandoeningen die 1 jaar of langer duren en die blijvende medische aandacht vergen, de dagelijkse activiteiten beperken, of beide. Volgende aandoeningen worden door de Centers for Disease Control and Prevention als belangrijke chronische aandoeningen beschouwd omdat het de belangrijkste oorzaken van overlijden, beperking en gezondheidskosten zijn: hartziekte, kanker, chronische longziekten, CVA, de ziekte van Alzheimer, diabetes en chronische nierziekte. Voor al die aandoeningen bestaan er meerdere risicofactoren, zoals te weinig lichaamsbeweging, ongezond eten, roken en andere.

USPSTF 2022 beveelt aan om bij postmenopauzale vrouwen geen combinatietherapie van oestrogenen en progestagenen voor te schrijven voor de primaire preventie van chronische aandoeningen en om bij postmenopauzale vrouwen zonder baarmoeder geen oestrogeen alleen voor te schrijven voor de primaire preventie van chronische aandoeningen. (Graad D, matige zekerheid)

2.1.1.6. Effecten op de skeletspieren

Deze informatie is te vinden in vraag 3.



2.1.1.7. Neurologische en psychische effecten

Deze informatie is te vinden in vraag 4.

2.1.1.8. Cardiovasculaire risico's

Deze informatie is te vinden in vraag 5.

2.1.1.9. Risico's op kanker

Deze informatie is te vinden in vraag 6.

2.1.1.10. Metabole effecten

NICE upd 2019 adviseert om aan vrouwen uit te leggen dat het (orale of transdermale) gebruik van MHT het risico op type 2-diabetes niet verhoogt.

Voor vrouwen die al type 2-diabetes hebben, beveelt NICE upd 2019 aan om erop toe te zien dat die vrouwen en alle zorgverleners die hen behandelen ervan op de hoogte zijn dat MHT over het algemeen geen negatief effect heeft op de glykemiecontrole. Deze richtlijn beveelt ook aan om MHT te overwegen voor menopauzale symptomen bij vrouwen met type 2-diabetes, daarbij rekening houdend met de comorbiditeiten, en na advies van een specialist als dat nodig is.

AWSM 2020 wijst erop dat de literatuurgegevens over de invloed van MHT op de incidentie van type 2-diabetes niet consistent zijn, en dat de aanwezigheid van type 2-diabetes op basis van de gepubliceerde gegevens geen contra-indicatie vormt voor MHT. Het geeft echter geen specifieke aanbeveling op dat vlak.

Ook AWMF 2020 vermeldt dat vrouwelijke geslachtshormonen het lipidenmetabolisme op tal van manieren beïnvloeden, maar geeft geen formele aanbeveling.

FR 2021 en NHG 2022 bevatten geen specifieke aanbevelingen over de metabole effecten van MHT.

2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.2.1. Hormoontherapie voor de behandeling van menopauzale symptomen

2.1.2.1.1. Oestrogeen versus placebo voor vasomotorische symptomen

Estrogen versus placebo for vasomotor symptoms
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Archer 2003, Archer 2012, Archer 2013, Bacchi-Modena 1997, Bachmann (d) 2007, Bachmann 2010, Baerug 1998, Baksu 2009, Baumgardner 1978, Bayer Healthcare (SIP) 2005*, Bayer Healthcare (SIP) 2007*, Bech 1998, Berlex (SIP) 2003*, Buster 2008, Campbell 1977, Chung 1996, Cohen 1999, Coope 1981, Crisafulli 2004, de Vrijer 1999, De Aloysio 2000, Derman 1995, Duramed (SIP) 2004*, Endrikat 2007, Gambacciani 2003, Gast 2009, Gelfand 2003, Good 1996, Haines 2009, Hassa 2010, Hedrick 2009, Lee 2007, Lin 2011, Liu 2011, Liu 2012, Martin 1971, Newton 2006, Nielsen 2006, Notelovitz 2000a; (Notelovitz 2000b); (Notelovitz 2000c);, Novartis (SIP) 2005*, Panay 2007, Pinkerton 2013, Polisseni 2013, Polo-Kantola 1999,



Rebar 2000, Rovati 2000, Rozenbaum 2002, Schürmann 2004, Shulman 2002, Simon 2001, Simon 2006a, Simon 2007, Speroff 1996, Speroff 2000, Speroff 2006, Speroff 2003, Stevenson 2010, Strickler 2000, Studd 1999, Utian 2001, Utian 2004, Utian 2009, Veerus 2008, Vestergaard 2003, von Holst 2000, von Holst 2002, Welton 2008, Wiklund 1993a, Yang 2004

**reference not available*

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 39 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosering van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Oraal mestranol + norethisteron
- Oraal quinestrol
- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol +/- norethisteron of levonorgestrel
- Oraal oestradiol +/- norethisteron of dienogest
- Intranasaal oestradiol +/- MPA of progesteron
- Transdermale gel met oestradiol
- Oraal CEE +/- MPA of bazedoxifen
- Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Oraal mestranol + norethisteron
- Oraal quinestrol
- Oraal CEE
- Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen
- Oraal oestradiol
- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- Intranasale spray met oestradiol + MPA
- Vaginale ring met oestradiol + progestine

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing, evenals het feit dat in de helft van de studies een groot deel van de patiënten of een afwijkend deel van de patiënten uit het oog werden verloren.

Er werden 53 RCT's gevonden waarin het effect van een lage of ultralage dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Oraal quinestrol
- Oraal piperazine-oestron
- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol +/- levonorgestrel



- Oraal oestradiol +/- norethisteron of levonorgestrel of norgestimaat of drosperinon of dydrogesteron
- Intranasaal oestradiol +/- MPA of progesteron
- Oraal veresterd oestrogeen +/- methyltestosteron
- Oraal CEE +/- MPA of bazedoxifen
- Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen
- Transdermale gel of crème of spray met oestradiol

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen:

- **verlichtte** een standaarddosering **oestrogeen** de **vasomotorische symptomen** beter dan een placebo. (GRADE B)
- **verlichtte** een hoge dosering **oestrogeen** de **vasomotorische symptomen** beter dan een placebo. (GRADE B)
- **verlichtte** een lage tot ultralage dosering **oestrogeen** de **vasomotorische symptomen** beter dan een placebo. (GRADE B)

2.1.2.1.2. Oestrogeen versus placebo voor de levenskwaliteit

Estrogen versus placebo for quality of life
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Alexandersen 2000, Bacchi-Modena 1997, Bachmann 2010, Baerug 1998, Baksu 2009, Bech 1998, Brunner 2005, Chung 1996, de Vrijer 1999, De Aloysio 2000, Derman 1995, Gelfand 2003, Haines 2003, Hassa 2010, Hays 2003, Jensen 1983, Jirapinyo 2003, Panay 2007, Pinkerton 2013, Polisseni 2013, Rebar 2000, Rigano 2001, Rovati 2000, Rozenbaum 2002, Saletu 1995, Simon 2007, Soares 2001, Speroff 2003, Stevenson 2010, Strickler 2000, Studd 1999, Utian 2009, von Holst 2000, von Holst 2002, Welton 2008, Wiklund 1993a, Yang 2004

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 26 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosering van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol +/- levonorgestrel
- oraal oestradiol +/- norethisteron
- intranasale spray met oestradiol +/- MPA
- oraal piperazine-oestron + norethisteron
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- oraal CEE +/- MPA
- oraal CEE + bazedoxifen

De meeste deelnemers waren afkomstig uit de grote WHI- en WISDOM-studies, die beide CEE of CEE+MPA vergeleken met een placebo.



De meeste deelneemsters waren afkomstig uit de grote WHI- en WISDOM-studies, waarin alleen postmenopauzale vrouwen opgenomen werden.

De meeste kleinere studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal oestradiol,
- oraal oestriol + norethisteron,
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol,
- intranasale spray met oestradiol + MPA,
- vaginale ring met oestradiol + progestine.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie, verhulling van de toewijzing en blinding.

Er werden 17 RCT's gevonden waarin het effect van een lage tot ultralage dosis van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal oestriol +/- norethisteron;
- intranasale spray met oestradiol +/- MPA,
- oraal piperazine-oestron + norethisteron,
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol,
- oraal oestradiol + norgestimaat;
- transdermale gel met oestradiol,
- oraal CEE + of bazedoxifen;
- oraal oestradiol + dydrogesteron

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen

- **verbeterde** een standaarddosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo. (GRADE C)
- **verbeterde** een hoge dosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo. (GRADE B)
- **verbeterde** een lage tot ultralage dosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo. (GRADE B)

2.1.2.1.3. Oestrogeen versus placebo voor algemeen psychisch welzijn

Estrogen versus placebo for global psychological well-being
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Wiklund 1993a, Derman 1995, Baerug 1998, Rozenbaum 2002, Speroff 2003, Haines 2003, Gelfand 2003, Yang 2004, Nielsen 2006, Simon 2007, Utian 2009, Bachmann 2010, Demetrio 2011, Pinkerton 2013

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale



behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 14 RCT's gevonden waarin het effect van een vorm van oestrogeentherapie op het algemeen psychisch welzijn vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Oraal oestradiol +/- norethisteron;
- oraal oestradiol + norgestimaat;
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol;
- neusspray met oestradiol +/- progesteron;
- vaginale ring met oestradiol + progestine;
- oraal CEE + MPA;
- transdermale gel met oestradiol;
- oraal CEE + of bazedoxifen.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

Van 8 studies werd de methodologische kwaliteit als laag beoordeeld. Van 6 studies werd de methodologische kwaliteit als redelijk beoordeeld.

De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen** het **algemeen psychisch welzijn** beter dan een placebo. (GRADE C)

2.1.2.1.4. Oestrogeen versus placebo voor depressieve symptomen

Estrogen versus placebo for depressive symptoms

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)

Including:

Campbell 1977, Coope 1981, Wiklund 1993a, Derman 1995, Saletu 1995, Bech 1998, Polo-Kantola 1999, Soares 2001, Speroff 2003, Gambacciani 2003, Rudolph 2004, Yang 2004, Onalan 2005, Pefanco 2007, Baksu 2009, Hassa 2010, Demetrio 2011, Polissen 2013

Additional RCT: Gordon 2018

In een systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 18 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal CEE +/- MPA,
- oraal piperazine-oestron,
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol,



- oraal oestradiol +/- noresthisteron of dienogest of progesteron,
- transdermale gel met oestradiol,
- vaginale ring met oestradiol + progestine.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de depressieve symptomen** beter dan een placebo. (GRADE B)

In een andere RCT door Gordon 2018 bij perimenopauzale en vroeg-postmenopauzale vrouwen zonder huidige majeure depressie werd het effect van transdermaal oestradiol plus intermitterend gemicroniseerd progesteron op de incidentie van klinisch significante symptomen van depressie vergeleken met dat van een placebo.

De studie vertoonde ernstige methodologische problemen die ons vertrouwen in de resultaten beperken: de verhulling van de toewijzing was ontoereikend (de actieve pleisters verschilden van de placebopleisters), er was een grote en ongelijke drop-out (19,8% in de placebogroep en 26,7% in de groep met oestradiol + progesteron) en er was een risico op vertekening als gevolg van selectieve rapportering.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de klinisch significante depressieve symptomen** beter dan een placebo. (GRADE C)

2.1.2.1.5. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij perimenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in perimenopausal women
Bibliography: Zhang 2023
Including Schmidt 2000, De Novaes Soares 2001, Morgan 2005, Kulkarni 2018, Schmidt 2021

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij perimenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- Tibolon
- Geconjugeerd oestrogeen

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: voor alle individuele studies waren de steekproeven erg klein (< 50) en was de duur kort (6-24 weken).



Bij **perimenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming** beter dan een placebo. (GRADE C)

2.1.2.1.6. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij postmenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women
Bibliography: Zhang 2023
Including Berlenga 2003, Morrison 2004, Rudolph 2004, Rasgon 2007, Karsidag 2012

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij postmenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- Tibolon
- Oraal oestradiol + dienogest
- Oraal oestradiol + norethisteron

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: in 3 van de individuele studies was de steekproef erg klein ($n < 50$) en alle studies waren van korte duur (6-24 weken). In één studie werd het risico op vertekening erg hoog geacht omdat er van de geplande interventie afgeweken werd.

Bij **postmenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming** niet beter of slechter dan een placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

2.1.2.1.7. Oestrogeen versus placebo voor urogenitale atrofie

Estrogen versus placebo for urogenital atrophy
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Bachmann (d) 2009a, Bachmann 2009b, Bachmann 2008, Bech 1998, Cano 2012, Casper 1999, Chung 1996, Eriksen 1992, Foidart 1991, Freedman 2009, Haines 2009, Lee 2007, Lin 2011, Parsons 2003, Raghunandan 2010, Rozenbaum 2002, Schürmann 2004, Simon (SIP) 2008*, Simon 2007, Simunic 2003, Speroff 2003, Vestergaard 2003, von Holst 2000, Welton 2008
*reference not available

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals



isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 12 RCT's gevonden waarin het effect van een vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- gel of vaginaal pessarium met oestriol,
- vaginaal tablet of gel met oestradiol,
- vaginale crème met geconjugeerd oestrogeen,
- vaginale ring met oestradiol + progestine.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosering van een niet-vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal oestradiol +/- norethisteron,
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol,
- neusspray,
- oraal CEE + MPA.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing. Van één grote studie (die de helft van de deelnemers omvatte) werd de methodologische kwaliteit als goed beoordeeld.

Er werden 8 RCT's gevonden waarin het effect van een lage of ultralage dosering van een niet-vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal oestradiol + drospirenon,
- transdermale gel of pleister met oestradiol,
- neusspray met oestradiol,
- oraal CEE.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen

- **verbeterde vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie beter dan een placebo.** (GRADE C)
- **verlichtte een standaarddosering niet-vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie beter dan een placebo.** (GRADE C)
- **verlichtte een lage tot ultralage dosering niet-vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie beter dan een placebo.** (GRADE C)



2.1.2.1.8. Oestrogeen versus placebo voor dyspareunie

Estrogen versus placebo for dyspareunia

Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)

Including : Campbell 1977, Eriksen 1992, Casper 1999, Vestergaard 2003, Speroff 2003, Simunic 2003, Parsons 2003, Dessole 2004, Simon (SIP) 2008*, Bachmann (Study 1) 2009b, Freedman 2009, Gast 2009, Bachmann (Study 2) 2009a, Cano 2012

**reference not available*

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 14 RCT's gevonden waarin het effect van een vorm van oestrogeentherapie op de dyspareunie vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Oraal CEE met of zonder MPA;
- oraal oestradiol + noresthisteronacetaat;
- vaginale gel of ovules met oestriol;
- vaginale gel, tabletten of ring met oestradiol;
- vaginale crème met geconjugeerd oestrogeen.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen

- **verbeterde oraal oestrogeen de dyspareunie** beter dan een placebo. (GRADE C)
- **verbeterde vaginaal oestrogeen de dyspareunie** beter dan een placebo. (GRADE C)
- **verbeterde oraal of vaginaal oestrogeen de dyspareunie** beter dan een placebo. (GRADE C)

2.1.2.1.9. Oestrogeen versus placebo of geen interventie voor de seksuele functie

Estrogen versus placebo or no intervention for sexual function

Bibliography: Meziou 2023

Including

Bumphenkiatikul 2020, Cruz 2018, Haines 2009, Hirschberg 2020, Lillemon 2022, Mac Bride 2014, MsFLASH VHT (Diem 2018; Mitchell 2018; Gibson 2020; Olmez 2017), MsFLASH VMS (Reed 2014; Caan 2015), REJOICE (Kingsberg 2016), Speroff 2003, Sun 2016, Verghese 2020, Wiklund 1993b, Dayal 2005, Simon 2007, Strickler 2000

In deze systematische review en meta-analyse door Meziou 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarop het effect van een behandeling met oestrogeen, oestrogeen plus progestageen, tibolon of SERM op de seksuele functie vergeleken werd met een placebo of geen interventie bij peri- en postmenopauzale vrouwen.



Er werden 16 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op een samengestelde score voor de seksuele functie vergeleken werd met dat van een controlebehandeling. In 6 RCT's werd een systemische oestrogeentherapie vergeleken met een controlebehandeling, en in 10 RCT's werd een vaginale oestrogeentherapie vergeleken met een controlebehandeling.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen gebruikt:

- Vaginaal tablet met geconjugeerd oestrogeen
- Vaginaal tablet met oestradiol
- Vaginale crème met oestradiol
- Vaginale crème met oestriol
- Oraal CEE
- Oraal oestradiol
- Pleister voor transdermaal gebruik met een microdosis oestradiol
- Vaginale gel met oestriol
- Vaginale ring met oestradiol
- Vaginale gel of capsule met oestradiol
- Transdermale gel met oestradiol
- Vaginale crème met promestrieen
- Vaginaal pessarium met oestradiol
- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol

In bijna alle studies met vaginaal oestrogeen werden alleen postmenopauzale vrouwen opgenomen.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren het hoge aantal studies met een matig tot hoog risico op vertekening als gevolg van ontbrekende uitkomstgegevens. Bovendien waren de randomisatie of verhulling van de toewijzing in veel studies onduidelijk.

Bij menopauzale vrouwen

- **verbeterde oestrogeen de seksuele functie** meer dan een placebo of geen interventie. (GRADE C)
- **verbeterde systemisch oestrogeen de seksuele functie** meer dan een placebo of geen interventie. (GRADE B)
- **verbeterde vaginaal oestrogeen de seksuele functie** niet meer of minder dan een placebo of geen interventie. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

Update van het literatuuronderzoek

Vanwege het uitstel van de consensusconferentie werd een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Er werd een nieuwe Cochrane systematische review geïdentificeerd (Lara 2023) die oestrogeen of SERM vergeleek met placebo voor seksuele functie bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Deze Cochrane systematische review voerde een soortgelijke analyse uit als Meziou 2023. Er werden geen nieuwe RCT's geïdentificeerd. Aangezien er geen belangrijke verschillen in resultaten en conclusies waren, heeft de bibliografiegroep de resultaten van de Cochrane review hier niet gerapporteerd.

2.1.2.1.10. Oestrogeen + progestageen versus placebo of geen interventie voor de seksuele functie

Estrogen plus progestogen versus placebo or no intervention for sexual function
Bibliography: Meziou 2023
Including: Davison 2013, KEEPS-Sexual (Taylor 2017), Nielsen 2006, Olmez 2017, Czarnecka 2000, Osmanagaoglu 2006, WISDOM (Vickers 2007)



In deze systematische review en meta-analyse door Meziou 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarop het effect van een behandeling met oestrogeen, oestrogeen plus progestageen, tibolon of SERM op de seksuele functie vergeleken werd met een placebo of geen interventie bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 7 RCT's gevonden waarin het effect van een behandeling met oestrogeen plus progestageen op een samengestelde score voor de seksuele functie vergeleken werd met dat van een controlebehandeling.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen plus progestageen gebruikt:

- Oraal oestradiol + norethisteron
- Oraal oestradiol + MPA
- Oraal oestradiol + drospirenon
- Oraal oestradiol + dienogest
- Oraal CEE + progesteron
- Oraal CEE + MPA
- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol + oraal progesteron
- Intranasale spray met oestrogeen + gemicroniseerd progestageen

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren de langere en grotere studies met een hoog risico op vertekening als gevolg van ontbrekende uitkomstgegevens.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen plus progestageen de seksuele functie** niet meer of minder dan een placebo of geen interventie. (GRADE B)

Update van het literatuuronderzoek

Vanwege het uitstel van de consensusconferentie werd een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Er werd een nieuwe Cochrane systematische review geïdentificeerd (Lara 2023) die oestrogeen of SERM vergeleek met placebo voor seksuele functie bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Deze Cochrane systematische review voerde een soortgelijke analyse uit als Meziou 2023. Er werden geen nieuwe RCT's geïdentificeerd. Aangezien er geen belangrijke verschillen in resultaten en conclusies waren, heeft de bibliografiegroep de resultaten van de Cochrane review hier niet gerapporteerd.

2.1.2.1.11. Intravaginaal DHEA versus placebo bij postmenopauzale vrouwen met symptomen van vulvovaginale atrofie

Intravaginal DHEA versus placebo in postmenopausal women
--

Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2015, Labrie 2016
--

We hebben 4 publicaties gevonden van 3 studies (Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2015, Labrie 2016) waarin het effect van een behandeling met intravaginaal DHEA (prasteron) 0,5% op de symptomen van vulvovaginale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo bij postmenopauzale vrouwen.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: er was een risico op vertekening door selectieve rapportering, en onduidelijke randomisatie en verhulling van de toewijzing in één van de studies.

Bij **postmenopauzale vrouwen**

- **verlichtte intravaginaal DHEA het meest hinderlijke symptoom van vulvovaginale atrofie** beter dan een placebo. (GRADE C)



- **verlichtte intravaginaal DHEA de dyspareunie** beter dan een placebo. (GRADE B)
- **verbeterde intravaginaal DHEA de seksuele functie** beter dan een placebo. (GRADE C)

Er waren **onvoldoende bewijzen** om na te gaan of er met intravaginaal DHEA meer deelnemers met minstens één bijwerking waren dan met de placebo.

2.1.2.1.12. Verschillende toedieningswijzen van oestrogenen voor de behandeling van menopauzale symptomen

Oral versus transdermal estrogen (+/- progestagen) for symptoms of menopause
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including : Good 1999; Parsey 2000; Polvani 1991; Serrano 2006; Studd 1995

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin oraal oestrogeen (met of zonder progestageen) rechtstreeks vergeleken werd met een vergelijkbare dosis van transdermaal oestrogeen (met of zonder progestageen) als behandeling van menopauzale symptomen.

In alle studies werd voor de orale toediening geconjugeerd paardenoestrogeen +/- MPA of dydrogesteron gebruikt.

In alle studies werd voor de transdermale toediening een pleister met oestradiol (+/- MPA of dydrogesteron) gebruikt.

Alle studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren ontoereikende of onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen

- **verbeterde oraal oestrogeen** (met of zonder progestageen) **de vasomotorische symptomen** niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met of zonder progestageen). (GRADE C)
- **verbeterde oraal oestrogeen** (met progestageen) **de levenskwaliteit** niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen). (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))
- **verbeterde oraal oestrogeen** (met progestageen) **het algemeen psychisch welzijn** niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen). (GRADE C)
- **verbeterde oraal oestrogeen** (met progestageen) **de seksuele functie** niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen). (GRADE C)

2.1.2.1.13. Tibolon versus placebo bij postmenopauzale vrouwen

Opm.: deze tabel bevat informatie over de preventie van/het risico op chronische aandoeningen, zie hoofdstuk 8 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)).

Tibolone versus placebo: short- and long-term effects
Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)



including Benedek-Jaszmann 1987, Berning 2000, Bouchard 2012, Cummings 2008, Gallagher 2001, Hudita 2003, Jacobsen 2012, Kenemans 2009, Kroiss 2005, Kubista 2007, Landgren 2002, Langer 2006, Meeuwssen 2002, Morais-Socorro 2012, Swanson 2006, Vieira 2009, Wender 2004, Ziaei 2010

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er waren 18 RCT's waarin tibolon vergeleken werd met een placebo.

De dosissen van oraal tibolon van 0,625 mg tot 5 mg per dag werden samengevoegd, meestal bedroeg de dosis 2,5 mg/dag.

In 3 RCT's werden specifiek vrouwen met borstkanker onderzocht, en die werden opgenomen in de meta-analyse.

In twee van de grootste RCT's, die de resultaten voor meerdere uitkomsten sterk beïnvloed hebben, werden erg specifieke populaties opgenomen (patiënten met borstkanker of met osteoporose). De bevindingen van die studies kunnen slechts in beperkte mate toegepast worden op de algemene populatie van vrouwen die tibolon innemen voor menopauzale symptomen.

De follow-upperiode in de beschikbare RCT's varieerde tussen 12 weken en 3 jaar.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan was de slechte rapportage van de studiemethoden. In de meeste studies was er onduidelijkheid over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie en de rapportage van de uitkomsten. In de meeste studies was ook het risico op uitvalsvertekening en belangconflict hoog of onduidelijk.

De kwaliteit van de bewijzen werd verlaagd voor gebrek aan directheid als de opgenomen populatie vooral bestond uit vrouwen met borstkanker of vrouwen tussen 60 en 85 jaar oud met osteoporose. Hetzelfde geldt voor studies waarin patiënten opgenomen werden die ouder waren dan 70 jaar en in de gemeenschap leefden of patiënten die gemiddeld 11 jaar geleden in de menopauze gekomen waren. De resultaten in die populaties kunnen niet toegepast worden op de meer algemene populatie van menopauzale vrouwen. Ook de kwaliteit van bewijs met betrekking tot bepaalde bijwerkingen werd verlaagd als de event rates laag of zeer laag waren, wat tot onnauwkeurigheid leidde.

Voor cerebrovasculaire accidenten was er ook een probleem met de schatting (die op de grens van de statistische significantie lag). Als gevolg daarvan werd de RCT die de meeste gegevens leverde en waarin vrouwen tussen 60 en 85 jaar oud met osteoporose 1,25 mg/dag tibolon kregen, vroegtijdig stopgezet wegens een verhoogd risico op beroerte. Dit bewijs werd 2 niveaus verlaagd voor directheid.

Bij postmenopauzale vrouwen:

- **verbeterde tibolon de vasomotorische symptomen (optreden of via schaal) beter dan een placebo. (GRADE C)**
- **verbeterde tibolon de droge vagina en pijnlijke seksuele betrekkingen beter dan een placebo. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))**
- veroorzaakte **tibolon meer onregelmatig vaginaal bloedverlies** dan de placebo. (GRADE C)



Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor:

- **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- **de mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C*)

2.1.2.1.14. Tibolon versus oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen

Tibolone versus estrogens: short- and long-term effects
--

Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women) including Gupta 2013, Mendoza 2000
--

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er werden slechts 3 kleine studies gevonden. Twee daarvan kwamen in aanmerking voor analyse en rekruteerden alleen vrouwen met een chirurgische menopauze. Daardoor zijn ze slechts in beperkte mate toepasbaar voor de algemene populatie van postmenopauzale vrouwen.

In beide studies werd een dosis van 2,5 mg/dag tibolon gebruikt.

In de ene studie werd tibolon vergeleken met oraal CEE.

In de andere studie werd tibolon vergeleken met transdermaal 17 β -oestradiol.

De follow-up bedroeg in beide studies 1 jaar.

In een van de studies werden ook de effecten op een droge vagina gerapporteerd, maar die werden niet opgenomen in dit rapport omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria ($n < 40$ /studiegroep).

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren ontoereikende blindering, hoge uitval en slechte rapportage van de studiemethoden, wat leidde tot vertekening op het vlak van onduidelijke selectie en rapportage. Er werd slechts twee studies opgenomen met lage event rates en bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hadden. Als gevolg daarvan werden de niveaus van bewijs verlaagd voor directheid en onnauwkeurigheid.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogenen voor **vasomotorische symptomen (optreden of via schaal)** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)



2.1.2.1.15. Tibolon versus oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen

Opm.: deze tabel bevat informatie over de preventie van/het risico op chronische aandoeningen, zie hoofdstuk 8 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)).

Tibolone versus EPT: short- and long-term effects
Bibliography: Formoso 2016 (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women) including Al-Azzawi 1999, Archer 2007, Baracat 2002, de Aloysio 1998, Dören 1999, Elfituri 2005, Hammar 1998, Hammar 2007, Hänggi 1997, Huber 2002, Kökçü 2000, Langer 2006, Mendoza 2002, Nappi 2006a, Nijland 2009, Osmanagaoglu 2006, Polisseni 2013, Roux 2002, Siseles 1995, Uygur 2005, Winkler 2000, Wu 2001, Ziaei 2010

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er waren 23 RCT's waarin tibolon vergeleken werd met een combinatietherapie van oestrogeen en progestageen.

Daarin werden verschillende dosissen van tibolon gebruikt, maar meestal ging het om 2,5 mg/dag.

In 10 studies werd tibolon vergeleken met geconjugeerde paardenoestrogenen (0,625 mg/dag) + medroxyprogesteronacetaat (5 mg/dag of 2,5 mg/dag), in 1 studie werd een sequentieel schema gebruikt.

In 7 studies werd tibolon vergeleken met 17 β -oestradiol (1 mg/dag of 2 mg/dag) + norethisteronacetaat (0,5 mg/dag of 1 mg/dag).

In 2 studies werd tibolon vergeleken met 17 β -oestradiol (2 mg/dag) in combinatie met een sequentiële behandeling met dydrogesteron (10 mg/dag)

In 1 studie werd tibolon vergeleken met oestradiol (2 mg/dag) + oestriol (1 mg/dag) + norethindronacetaat (1 mg/dag).

In 1 studie werd tibolon vergeleken met oestradiolvaleraat (2 mg/dag) + dienogest (2 mg/dag)

In 1 studie werd tibolon vergeleken met gemicroniseerd oestradiolvaleraat (2 mg/dag) + norethisteron (0,7 mg/dag).

In 4 studies werd een transdermale toediening gebruikt als comparator.

1 daarvan gebruikte een pleister met 17 β -oestradiol (50 μ g /dag) + sequentieel oraal dydrogesteron 10 mg/dag, 1 gebruikte een pleister met 17 β -oestradiol (50 μ g /dag) + sequentieel oraal norethisteronacetaat (0,25 mg/dag), 1 gebruikte een pleister met 17 β -oestradiol (50 μ g/dag) + oraal gemicroniseerd natuurlijk progesteron 200 mg tweemaal per week, 1 gebruikte een transdermale pleister met oestradiol (50 μ g /dag) + norethisteronacetaat (140 μ g /dag)

De follow-upperiode in de beschikbare RCT's varieerde tussen 12 weken en 3 jaar.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken.

Veel van de relevante studies in deze vergelijkingen vertonen uitvalsvertekening. In meerdere studies was het percentage uitval erg hoog. Aangezien dat betekenisvol kan zijn (vrouwen met een slechtere respons of meer bijwerkingen zullen vaker uitvallen), kan die uitval de validiteit van een studie tenietdoen. Andere problemen zijn een slechte rapportage van de methodologie, wat leidt tot onzekerheid over vertekening door selectie en rapportage en de aanwezigheid van belangenconflicten in bijna alle geïncludeerde studies.



Voor meerdere uitkomsten beperkte de grote mate van onnauwkeurigheid (lage event rates) ook het niveau van bewijs.

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid als vooral CEE werd gebruikt als comparator aangezien CEE niet beschikbaar is in België en het moeilijk is om de resultaten te vergelijken met andere oestrogenen (gebrek aan direct vergelijkende studies).

Bij postmenopauzale vrouwen

- verbeterde **tibolon** de **vasomotorische symptomen (optreden of via schaal)** minder goed dan een combinatietherapie van oestrogeen en progestageen. *(GRADE C)*
- veroorzaakte **tibolon** minder **onregelmatig vaginaal bloedverlies** dan de behandeling met oestrogeen-progestageen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor:

- **droge vagina en pijnlijke seksuele betrekkingen** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C)*
- **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))*
- de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. *(GRADE C)*

2.1.2.2. Hormoontherapie voor de primaire preventie van chronische aandoeningen

2.1.2.2.1. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo

2.1.2.2.1.1. Kanker

Deze informatie is te vinden in vraag 6.

2.1.2.2.1.2. Cardiovasculaire aandoeningen

Deze informatie is te vinden in vraag 5.

2.1.2.2.1.3. Cognitie en dementie

Deze informatie is te vinden in vraag 4.

2.1.2.2.1.4. Fracturen

Deze informatie is te vinden in vraag 3.



2.1.2.2.1.5. Diabetes

Estrogen only versus placebo: diabetes

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst diabetes.

De WHI was de enige studie waarin de incidentie van diabetes gerapporteerd werd bij vrouwen die bij aanvang geen behandeling voor diabetes kregen. De incidentie van diabetes werd door de patiënte zelf gerapporteerd en werd gedefinieerd als een nieuwe diagnose door een arts, gevolgd door een behandeling met orale antidiabetica of insuline.

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar) was het risico op diabetes **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden. ([GRADE B](#))

In de postinterventiefase was er na een median follow-up van 6,6 jaar **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden.

2.1.2.2.1.6. Aandoeningen aan de galblaas

Estrogen only versus placebo: Gallbladder disease
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor aandoeningen aan de galblaas. Er werden 2 RCT's (WHI en PEPI) gevonden waarin het risico op aandoeningen aan de galblaas gerapporteerd werd. De definitie van aandoeningen aan de galblaas was onduidelijk in PEPI, in WHI was algemene aandoening aan de galblaas een door de patiënte zelf gerapporteerd evaluatiecriterium dat alle acute of chronische ontstekingen van de galblaas en alle stenen in de galblaas of galwegen omvatte.

In de kleinere PEPI-studie was het aantal evenementen erg laag. We presenteren hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten voor de andere uitkomsten (WHI-studie) en de resultaten van de PEPI-studie staan in bijlage 13.6 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. ([GRADE B](#))

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **aandoeningen van de galblaas** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **postinterventie-follow-up van 6,6 jaar**.

2.1.2.2.1.7. Urine-incontinentie

Estrogen only versus placebo: urinary incontinence

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ULTRA)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst urine-incontinentie. Er werden 2 RCT's (WHI en ULTRA) gevonden. We geven hier de resultaten weer voor de uitkomst 'totale wekelijkse urine-incontinentie'. In beide studies wordt urine-incontinentie



gedefinieerd als minstens een episode per week. In de WHI-studie was het risico op urine-incontinentie hoger na 1 jaar, en in de kleinere ULTRA-studie werd geen verschil gezien na 2 jaar. In de WHI-studie werden ook verschillende subtypes van urine-incontinentie geëvalueerd. Meer details zijn te vinden in bijlage 13.7 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Na een follow-up van 1 jaar was het **risico op urine-incontinentie hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Het **risico** op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE dan met de placebo na een mediane **postinterventie-follow-up van 6,6 jaar**.

2.1.2.2.1.8. Levenskwaliteit

Estrogen only versus placebo: quality of life
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst levenskwaliteit. De WHI-studie was de enige studie waarin over de levenskwaliteit gerapporteerd werd. De levenskwaliteit werd geëvalueerd met de SF-36 (Short Form Health Survey).

De postmenopauzale vrouwen in de WHI-studie hadden vergelijkbare scores op alle items van de SF-36, behalve voor emotionele rol en sociaal functioneren. Voor die items hadden de vrouwen die een placebo kregen statistisch significant hogere scores dan de vrouwen die met oestrogeen alleen behandeld werden.

Algemeen genomen was er **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor levenskwaliteit bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)

2.1.2.2.1.9. Astma

Estrogen only versus control: Asthma
Bibliography: Shah 2021

De AHRQ-review van Gartlehner 2022 vermeldt in hun appendix van in aanmerking komende observationele studies twee studies met astma als uitkomst. Dit wordt niet verder onderzocht in hun review zonder hiervoor een reden te geven. De bibliografiegroep heeft één van de studies hier opgenomen en de andere studie in het rapport uitgesloten vanwege de onderzochte populatie (vrouwen met astma).

De grote retrospectieve cohortstudie van Shah 2021 vergeleek het gebruik van hormoontherapie met controles bij vrouwen uit eerstelijnspraktijken. Details zijn te vinden in Bijlage 13.9 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). De analyse was gecorrigeerd voor confounders, waaronder leeftijd, roken, Charlson Comorbidity Index score en BMI. Er werd geen aparte analyse uitgevoerd voor de toedieningsweg van hormoontherapie vanwege inconsistente documentatie.

Het gebruik van hormoontherapie met alleen oestrogenen werd geassocieerd met een **lager risico** op het ontwikkelen van **astma** in vergelijking met niet-gebruikers bij vrouwen in de menopauze na 17 jaar follow-up. (*GRADE C*)



2.1.2.2.1.10. COPD

Estrogen only versus placebo: COPD

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst COPD. Er waren geen geschikte studies waarin de incidentie van COPD gerapporteerd werd. In de WHI-studie werden wel gegevens verzameld over de mortaliteit door COPD.

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor

- de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar). (*GRADE C*)
- de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden in de **postinterventiefase** (median follow-up van 10,8 jaar).
- **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

2.1.2.2.1.11. Algemene mortaliteit

Estrogen only versus placebo: all-cause mortality

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ELITE-Cog; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene mortaliteit. Er werden 3 RCT's (WHI, ELITE-Cog en ERA) gevonden waarin de algemene mortaliteit gerapporteerd werd. De duur van behandeling in die studies ging van 2 tot 7,2 jaar. Er werd een meta-analyse uitgevoerd van de resultaten op het einde van de interventie. Van alle evenementen was 97% afkomstig uit de WHI-studie. De tabel geeft de resultaten van de meta-analyse weer, samen met gegevens van de WHI-studie om ook de resultaten op lange termijn te hebben. (zie Hoofdstuk 8.1.11 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)))

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor

- de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (*GRADE B*)
- de algemene mortaliteit bij postmenopauzale vrouwen na een mediane postinterventie-follow-up van 10,8 jaar en na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

2.1.2.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen + progestageen versus placebo

2.1.2.2.2.1. Kanker

Deze informatie is te vinden in vraag 6.

2.1.2.2.2.2. Cardiovasculaire aandoeningen

Deze informatie is te vinden in vraag 5.



2.1.2.2.2.3. Cognitie en dementie

Deze informatie is te vinden in vraag 4.

2.1.2.2.2.4. Fracturen

Deze informatie is te vinden in vraag 3.

2.1.2.2.2.5. Diabetes

Estrogen plus progestin versus placebo: diabetes

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, HERS Estrogen plus progestin trial)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst diabetes.

Er waren 2 studies (WHI en HERS) met gegevens over de incidentie van diabetes. In de WHI-studie werd de incidentie van diabetes door de patiënte zelf gerapporteerd en gedefinieerd als een nieuwe diagnose door een arts, gevolgd door een behandeling met orale antidiabetica of insuline. In de HERS-studie werd diabetes gedefinieerd als een nuchtere glykemie van 6,9 mmol/L of hoger (≥ 126 mg/dL), een door de patiënte zelf gemelde nieuwe diagnose van diabetes of met diabetes samenhangende complicaties (diabetische neuropathie, diabetische retinopathie, diabetisch voetulcus, diabetisch nierlijden, of hypoglykemie bij inname van een antidiabeticum), of het opstarten van glycoselagerende medicatie; het ging om een post-hocanalyse die dus voorzichtig geïnterpreteerd moet worden.

Tijdens de interventiefase (mediane follow-up: was het **risico** op diabetes **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. 4,1-7,2 jaar). (*GRADE B*)

In de **postinterventiefase** was het **risico** op diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een gemiddelde follow-up van 8,2 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de incidentie van diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

2.1.2.2.2.6. Aandoeningen aan de galblaas

Estrogen + Progestin versus placebo: Gallbladder disease

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de incidentie van aandoeningen aan de galblaas. Er werden 2 RCT's (WHI en PEPI) gevonden waarin het risico op aandoeningen aan de galblaas gerapporteerd werd. De definitie van aandoeningen aan de galblaas was onduidelijk in PEPI, in WHI was algemene aandoening aan de galblaas een door de patiënte zelf gerapporteerd evaluatiecriterium dat alle acute of chronische ontstekingen van de galblaas en alle stenen in de galblaas of galwegen omvatte.



In de kleinere PEPI-studie was het aantal evenementen erg laag. We presenteren hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten voor de andere uitkomsten (WHI-studie) en de resultaten van de PEPI-studie staan in Bijlage 13.16 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 5,6 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

In de postinterventiefase (median follow-up van 8,2 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met CEE+ MPA dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

2.1.2.2.7. Urine-incontinentie

Estrogen plus progestin versus placebo: urinary incontinence
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor urine-incontinentie. Er werden 2 RCT's (WHI en HERS) gevonden. Het behandelingsschema van de studies was vergelijkbaar en in beide studies werd urine-incontinentie gedefinieerd als minstens een episode per week. We geven hier de resultaten weer voor de uitkomst 'totale wekelijkse urine-incontinentie'. In de WHI- en de HERS-studie werden ook verschillende subtypes van urine-incontinentie geëvalueerd. Meer details zijn te vinden in Bijlage 13.17 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Na een follow-up van 1 tot 4,2 jaar was het **risico op urine-incontinentie hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

Het **risico op urine-incontinentie** bij postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **postinterventie-follow-up van 8,2 jaar**.

2.1.2.2.8. Levenskwaliteit

Estrogen plus progestin versus placebo: quality of life
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst levenskwaliteit. De WHI-studie was de enige studie waarin over de levenskwaliteit gerapporteerd werd. De levenskwaliteit werd geëvalueerd met de SF-36 (Short Form Health Survey).

Er waren geen statistisch significante verschillen tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor de verschillende punten van de SF-36, met uitzondering van lichamelijk functioneren ($p < 0,001$), lichamelijke rol ($p = 0,02$), lichamelijke pijn ($p < 0,001$) en algemene gezondheid ($p = 0,02$). De vrouwen die CEE+MPA kregen scoorden statistisch significant beter op die punten. Die verschillen lijken echter niet klinisch significant te zijn.

Algemeen genomen was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor levenskwaliteit bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (gemiddelde follow-up 5,6 jaar). (GRADE B)



2.1.2.2.9. Astma

Estrogen plus progestin versus control: Asthma

Bibliography: Shah 2021

De AHRQ-review van Gartlehner 2022 vermeldt in hun appendix van in aanmerking komende observationele studies twee studies met astma als uitkomst. Dit wordt niet verder onderzocht in de review zonder hiervoor een reden te geven. De bibliografiegroep heeft één van de studies hier opgenomen en de andere studie in het rapport uitgesloten vanwege de onderzochte populatie (vrouwen met astma).

De grote retrospectieve cohortstudie van Shah 2021 vergeleek het gebruik van hormoontherapie met controles bij vrouwen uit eerstelijnspraktijken. Details zijn te vinden in Bijlage 13.20 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). De analyse was gecorrigeerd voor confounders, waaronder leeftijd, roken, Charlson Comorbidity Index score en BMI. Er werd geen aparte analyse uitgevoerd voor de toedieningsweg van hormoontherapie vanwege inconsistente documentatie.

Het gebruik van oestrogeen plus progestageen werd in verband gebracht met een **lager risico** op het ontwikkelen van **astma** in vergelijking met niet-gebruikers bij vrouwen in de menopauze na 17 jaar follow-up. (*GRADE C*)

2.1.2.2.10. COPD

Estrogen plus progestin versus placebo: COPD

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst COPD. Er waren geen geschikte studies waarin de incidentie van COPD gerapporteerd werd. In de WHI-studie werden wel gegevens verzameld over de mortaliteit door COPD.

In de WHI-studie was het risico op mortaliteit door COPD op het einde van de interventiefase lager in de interventiegroep. Dat resultaat moet echter voorzichtig beoordeeld worden aangezien er op dat tijdstip slechts 9 vrouwen gestorven waren aan COPD. Bovendien werd de daling op latere tijdstippen niet meer waargenomen.

Op het einde van **de interventiefase** (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op mortaliteit door COPD **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud

- in de **postinterventiefase** (median follow-up van 12,5 jaar).
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

2.1.2.2.11. Algemene mortaliteit

Estrogen plus progestin versus placebo: all-cause mortality

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI, HERS, ERA)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene mortaliteit. Er werden 3 RCT's (WHI, HERS en ERA) gevonden waarin de algemene mortaliteit gerapporteerd werd. De duur van behandeling in die studies ging van 2 tot 7,2 jaar. Er werd een meta-analyse uitgevoerd van de resultaten op het einde van de interventie. Van alle evenementen



was 64% afkomstig uit de WHI-studie. De tabel geeft de resultaten van de meta-analyse weer, samen met gegevens van de WHI-studie om ook de resultaten op lange termijn te hebben. (zie Hoofdstuk 8.2.11 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)))

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen:

- **op het einde van de interventiefase.** (*GRADE B*)
- na een mediane **postinterventie**-follow-up van 8,2 jaar en na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

2.1.2.2.3. Niet-orale hormoontherapie

2.1.2.2.3.1. Niet-orale hormoontherapie versus controle: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism

Bibliography: Rovinski 2018 including

Scarabin 2003; Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonica 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonica 2010), MILLION 2012 (Sweetland 2012)

De systematische review en meta-analyse van Rovinski 2018 zocht naar studies (RCT's+ cohortstudies+ case control) die veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) beoordeelden bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE die orale of niet-orale hormonale behandeling gebruikten.

De auteurs vonden 10 observationele studies en geen RCT's waarin niet-orale hormoontherapie werd vergeleken met controle (niet-gebruikers van hormoontherapie).

Alle studies evalueerden transdermaal 17 β -oestradiol als niet-orale hormoontherapie. Er werd geen afzonderlijk analyse uitgevoerd voor gels of patches.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken. De belangrijkste is dat er geen RCT's werden gevonden, wat resulteert in een verminderd vertrouwen in het bewijs.

Niet-orale hormoontherapie was **niet** geassocieerd met een verschil in risico op **veneuze trombo-embolie** vergeleken met controle bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE. (*GRADE C*)

2.1.2.2.3.2. Niet-orale hormoontherapie versus orale hormoontherapie: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism

Bibliography: Rovinski 2018 including Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonica 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonica 2010), Laliberte 2011, MILLION 2012 (Sweetland 2012), Dinger 2016, Simon 2016

In de systematische review en meta-analyse door Rovinski 2018(198) werd een zoekopdracht uitgevoerd naar studies (RCT's+ cohortstudies + casus-controlestudies) waarin de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) onderzocht werd bij postmenopauzale vrouwen die een orale of niet-orale hormoontherapie gebruikten.

De auteurs vonden 12 studies. Voor de vergelijking tussen niet-orale en orale hormoontherapie werden alleen cohortstudies en casus-controlestudies gevonden en daarvoor werden alleen postmenopauzale vrouwen gerekruteerd die geen ziekten hadden die het risico op VTE konden verhogen.



In de verschillende studies werden oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen gebruikt. Er werden ook verschillende types van progestagenen gebruikt. In meerdere studies werden vrouwen opgenomen die gemicroniseerd oestradiol, oestradiolvaleraat of geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) gebruikten. In een grote studie werden alleen vrouwen opgenomen die CEE gebruikten. Er werden geen afzonderlijke analyses uitgevoerd voor pleisters of gel, en bij de evaluatie van het risico werd geen rekening gehouden met de dosis.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken. Het belangrijkste is dat er geen RCT's gevonden werden, waardoor de bewijzen minder betrouwbaar zijn. In de analyses van de groepen met orale versus niet-orale hormoontherapie werd een matige heterogeniteit waargenomen. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid aangezien in de meeste studies vooral vrouwen werden opgenomen die CEE gebruikten en in de grootste studie alleen CEE werd gebruikt als comparator, waardoor de resultaten minder algemeen toepasbaar zijn. CEE wordt momenteel niet gebruikt in België en is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger met orale hormoontherapie dan met niet-orale hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die het risico op VTE konden verhogen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

2.1.2.2.4. Intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft versus controle

Intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft versus controle bij perimenopauzale vrouwen: borstkanker

De bibliografiegroep heeft een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's of grote cohortstudies waarin de langetermijneffecten onderzocht werden van een intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

De bibliografiegroep heeft 1 retrospectieve cohortstudie gevonden, Siegelmann 2018, waarin het risico op borstkanker geëvalueerd werd aan de hand van gegevens van een Israelische gegevensbank voor ziekteverzekering.

In Siegelmann 2018 werd het risico op borstkanker (borstkanker, ductaal carcinoma in situ (DCIS) en invasieve borstkanker) geëvalueerd bij perimenopauzale patiënten (vrouwen tussen 40 en 50 jaar) die een intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft (LNG-IUS) gebruikten en vergeleken met het risico bij voor de leeftijd gematchte niet-gebruiksters van LNG-IUS.

Een eerdere diagnose van borstkanker of een diagnose van borstkanker binnen 6 maanden na inclusie vormden exclusiecriteria.

In deze observationele studie werd de leeftijd gebruikt om de menopauzale status te beoordelen. Daardoor is de vruchtbaarheidstatus van de deelnemers niet bevestigd en is het waarschijnlijk dat de meeste van de vrouwen die een LNG-IUS gebruikten dat deden met als indicatie anticonceptie of menorrhagie en niet om menopauzale symptomen te behandelen.

Er bestaat een risico op vertekening door selectie in deze studie aangezien de keuze van het anticonceptivum beïnvloed kan zijn door een persoonlijke of familiale medische voorgeschiedenis die verband houdt met de uitkomst van borstkanker.

De bibliografiegroep beoordeelt deze resultaten als van ZEER LAGE kwaliteit van bewijs aangezien het over observationele gegevens met een hoog risico op vertekening gaat.

Er was **geen significant verband** tussen het gebruik van LNG-IUS en borstkanker, ductaal carcinoma in situ, of invasieve borstkanker in vergelijking met niet-gebruik.



2.1.2.2.5. Tibolon versus placebo bij postmenopauzale vrouwen

Zie conclusie hoofdstuk 6.13 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)) voor tabellen.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo:

- voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C*)

2.1.2.2.6. Tibolon versus oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen

Zie conclusie hoofdstuk 6.15 van de literatuurstudie ([samenvatting](#)) voor tabellen.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen:

- voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)
- voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C*)

2.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

2.1.3.1. Oestrogenen

De gegevens over hormonale substitutietherapie met oestrogenen alleen (gebruikt bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben) zijn tegenstrijdig. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.1.1. Contra-indicaties

- Zwangerschap.



- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Borstkanker of andere hormoongevoelige tumoren, of een voorgeschiedenis daarvan.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van, of hoog risico (bijv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.1.2. Bijwerkingen

Het is minder duidelijk of er een verschil is tussen de bijwerkingen van natuurlijke en van synthetische oestrogenen, en of de wijze van toediening invloed heeft. (Brayfield 2020)

- Maag-darmstelselaandoeningen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, vochtretentie, chloasma en huiduitslag, krampen in de benen.
- Veranderingen van de libido, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.
- Endometriumhyperplasie
- Spotting, dysmenorroe, vaginale candidiasis.
- Glucose intolerantie. (BCFI/CBIP 2023)
- Veranderingen in de bloedlipiden (Brayfield 2020), cholestatische icterus. (BCFI/CBIP 2023)
- Huidig gebruik van MHT voor de menopauze gaat gepaard met een hoger risico op veneuze trombo-embolie en borstkanker. (Brayfield 2020)
 - Diepe veneuze trombose, waarschijnlijk minder vaak met transdermale toediening. Uit observationele studies blijkt dat het risico op diepe veneuze trombose lager is bij transdermale toediening van oestrogenen, maar dat moet bevestigd worden met gerandomiseerde studies. (BCFI/CBIP 2023)
 - Verhoogd risico op endometriumkanker bij vrouwen met een baarmoeder (Brayfield 2020), vooral als er geen progestageen wordt toegevoegd aan het oestrogeen (BCFI/CBIP 2023), ongeacht de wijze van toediening. (Brayfield 2020)
 - Tegenstrijdige gegevens over het hogere risico op borstkanker met oestrogeen alleen. (BCFI/CBIP 2023)
- Hoewel er een verband aangetoond is tussen hoge dosissen van oestrogeen en een verhoogde bloeddruk, heeft het gebruik van hormoontherapie voor de menopauze bij normotensieve en hypertensieve vrouwen weinig effect op de bloeddruk, en kan het gepaard gaan met een lichte verlaging. (Brayfield 2020)
- Transdermale en vaginale toediening:
 - Plaatselijke irritatie, allergische reacties. (BCFI/CBIP 2023)
 - Mogelijkheid van ernstige overgevoelighedsreacties bij continue blootstelling.
 - Pleisters voor transdermaal gebruik waarin de oestradiol opgelost is in de kleefmatrix veroorzaken mogelijk minder huidreacties dan pleisters die de oestradiol afgeven vanuit een alcoholreservoir. (Brayfield 2020)
 - Het gebruik van vaginale oestrogenen ging niet gepaard met een verhoogd risico op kanker. (BCFI/CBIP 2020a)

2.1.3.1.3. Interacties

- Aangezien orale oestrogenen de concentratie van vrije thyroxine waarschijnlijk zullen verlagen, kan het nodig zijn om de dosis van levothyroxine te verhogen. Daarom moet de schildklierfunctie gecontroleerd worden bij het starten en stoppen van de behandeling met orale oestrogenen. (BCFI/CBIP 2023)
- Oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 en remmers van CYP1A2. (BCFI/CBIP 2023)
Geneesmiddelen die het levermetabolisme van oestrogenen en progestagenen verhogen zijn in verband gebracht met falen van orale combinatiepillen. Belangrijke voorbeelden daarvan zijn rifamycine en bepaalde anti-epileptica. Het is niet onredelijk om aan te nemen dat ook die



geneesmiddelen de werkzaamheid van MHT zullen verlagen, maar daar blijken weinig gegevens over te bestaan. (Brayfield 2020)

- Hoewel orale anticonceptiva de effecten van tal van geneesmiddelen wijzigen, wordt er vanuit gegaan dat de lagere dosissen van oestrogenen die in MHT gebruikt worden minder risico op interacties met zich meebrengen, hoewel de mogelijkheid blijft bestaan. (Brayfield 2020)

2.1.3.1.4. Bijzondere voorzorgen

- Voor er MHT wordt toegediend voor menopauzale symptomen moet de vrouw een grondig medisch onderzoek ondergaan en moet haar medische voorgeschiedenis zorgvuldig geëvalueerd worden. Het verdient aanbeveling om vrouwen tijdens MHT-gebruik regelmatig te onderzoeken. (Brayfield 2020)
- Een langdurige behandeling met systemisch toegediende oestrogenen alleen veroorzaakt endometriumhyperplasie en verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Om dat risico te beperken wordt er systematisch een progestageen toegevoegd bij vrouwen die nog een baarmoeder hebben. Het progestageen moet gedurende minstens 12 opeenvolgende dagen per maand ingenomen worden, maar het kan ook continu ingenomen worden in een lagere dosis. Bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben, mag er geen progestageen toegevoegd worden aan het oestrogeen. (BCFI/CBIP 2023)
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van MHT bij vrouwen met antifosfolipiden-antilichamen of voorbeschikkende factoren voor trombo-embolie en bij vrouwen met aandoeningen aan de galblaas, migraine, een voorgeschiedenis van knobbels in de borsten of fibrocystische borsten, baarmoederfibromen of een voorgeschiedenis van endometriose. Voorzichtigheid is ook geboden als MHT gebruikt wordt bij vrouwen met diabetes wegens het hogere risico op hartziekte. (Brayfield 2020)
- Gezien het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie verdient het aanbeveling om de behandeling met oestrogeen een maand voor een geplande heelkundige ingreep stop te zetten, en ook in het geval van immobilisatie. (BCFI/CBIP 2023)
- Als een van de volgende symptomen optreden, moet de MHT onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënte de nodige onderzoeken ondergaan en een geschikte behandeling krijgen:
 - plotselinge hevige pijn in de borstkas, plotselinge kortademigheid of ernstige pijn/zwelling in een kuit (wat op trombo-embolische complicaties kan wijzen)
 - ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn, plotselinge stoornissen van het gezicht of het gehoor of andere perceptuele stoornissen, flauwvallen, uitgesproken verdoofd gevoel of zwakte aan een kant van het lichaam, of andere tekenen of symptomen die wijzen op een cerebrovasculair accident
 - een eerste onverklaarde epileptische aanval
 - hepatitis, icterus, veralgemeende jeuk, leververgroting, ernstige pijn in de bovenbuik
 - significante stijging van de bloeddruk (hoger dan 160 mmHg systolisch of 95 mmHg diastolisch) (Brayfield 2020)
- Let op dat kinderen niet per ongeluk in contact komen met een spray of gel. Er is melding gemaakt van (reversibele) gevallen van borstontwikkeling en vroegtijdige geslachtelijke ontwikkeling (vroegtijdige puberteit bij meisjes en gynaecomastie bij jongens) (Brayfield 2020) bij kinderen die blootgesteld waren aan een oestrogeen bevattende spray of gel, bijvoorbeeld na contact met de huid waarop de spray of gel aangebracht was. Als kinderen per ongeluk in contact zijn gekomen met een spray of gel, moet de betreffende zone zo snel mogelijk gewassen worden met water en zeep. (BCFI/CBIP 2023)
- Er is gebleken dat oestrogenen bepaalde tests zoals die voor de schildklierfunctie en de glucosetolerantie kunnen beïnvloeden.
- De dosissen van het oestrogeen in MHT zijn niet hoog genoeg om een anticonceptieve werking te hebben. (Brayfield 2020)



2.1.3.2. Combinaties van oestrogeen en progestageen

Zie ook 'oestrogenen'.

Het gebruik van een oestrogeen zonder progestageen veroorzaakt endometriumhyperplasie en verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Toevoeging van een progestageen gedurende 10 tot 14 dagen aan een cyclus van 28 dagen verlaagt dat risico, maar veroorzaakt regelmatige onttrekkingsbloedingen tegen het einde van de toediening van het progestageen. Continu gebruik van progestageen en oestrogeen vermijdt die onttrekkingsbloeding, maar kan onregelmatige doorbraakbloedingen veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling, of als het binnen 12 maanden na de laatste menstruatie toegediend wordt. (Brayfield 2020)

De combinatie met een progestageen verlaagt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom, maar sluit het niet volledig uit. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.2.1. Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening.
- Oestradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie. (BCFI/CBIP 2023)
- Progesteron en progestagenen mogen niet toegediend worden aan patiënten met een vaginale bloeding van onbekende oorsprong of patiënten met een voorgeschiedenis van flebotrombose, trombo-embolie of hersenbloeding, en moeten over het algemeen vermeden worden bij leverinsufficiëntie, vooral als die ernstig is. Tenzij progestagenen gebruikt worden als deel van de behandeling van borstkanker of carcinoom van de genitale tractus mogen ze niet toegediend worden aan patiënten met dergelijke aandoeningen. (Brayfield 2020)

2.1.3.2.2. Bijwerkingen

- Progestagenen spelen waarschijnlijk een rol in het licht verhoogde risico op borstcarcinoom op lange termijn met combinatiebehandelingen met oestrogenen en progestagenen. (BCFI/CBIP 2023)
- Het blijft onduidelijk of hormonale substitutietherapie (MHT) voor de menopauze het risico op borstkanker verhoogt. Uit niet-gerandomiseerde studies naar dat onderwerp blijkt over het algemeen dat zowel substitutietherapie met oestrogeen-progestageen als met oestrogeen alleen het risico op borstkanker verhoogt (hoewel de verhoging van het risico minder uitgesproken is met oestrogeen alleen). (BCFI/CBIP 2020b)
- Een langdurige MHT (oraal of transdermaal), vooral van 5 jaar of langer, verhoogt het aantal gevallen van invasieve borstkanker licht. Het risico stijgt met de duur van de behandeling. Hoewel het risico afneemt na stopzetting van de behandeling, houdt blijft het nog meer dan 10 jaar na stopzetting bestaan. (BCFI/CBIP 2019a)
- Een korte MHT (oraal of transdermaal) verhoogt het risico op borstkanker niet. (BCFI/CBIP 2020a)
- Uit de resultaten van gerandomiseerde studies naar de primaire en secundaire cardiovasculaire preventie blijkt over het algemeen dat de incidentie van beroerte en veneuze trombo-embolie toeneemt. Wat coronaire aandoeningen betreft, lijken de huidige gegevens geruststellend. (BCFI/CBIP 2023)
- De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies waarin vaak geen onderscheid gemaakt wordt tussen de verschillende toedieningswijzen en de verschillende types (zowel hoog als laag gehalte aan oestrogeen). (BCFI/CBIP 2023)
- De bijwerkingen hangen af van de dosis en het type progestageen. Zo zijn androgene effecten zoals acne en hirsutisme waarschijnlijker met nortestosteronderivaten zoals norethisteron en norgestrel. Die derivaten zullen ook vaker de serumlipiden ongunstig beïnvloeden. Anderzijds



zijn bijwerkingen op de serumlipiden minder waarschijnlijk met gestodeen en desogestrel, maar die twee geneesmiddelen zijn in verband gebracht met een hogere incidentie van trombo-embolie dan norethisteron en norgestrel als ze in orale combinatiepillen gebruikt worden. (Brayfield 2020)

- Progesteron en progestagenen kunnen aanleiding geven tot maag-darmstoornissen, veranderingen in de eetlust of het gewicht, vochtretentie, oedeem, acne, chloasma (melasma), allergische huiduitslag, urticaria, mentale depressie, veranderingen in de borsten zoals ongemak of af en toe gynaecomastie, veranderingen van de libido, haaruitval, hirsutisme, vermoeidheid, sufheid of slapeloosheid, koorts, hoofdpijn, premenstrueel-syndroomachtige symptomen en stoornissen van de menstruatiecyclus of onregelmatig menstrueel bloedverlies. Zelden kunnen anafylaxie of anafylactoïde reacties optreden. Er kunnen afwijkingen in het profiel van de serumlipiden optreden, en zelden ook afwijkingen van de leverfunctietests en icterus. (Brayfield 2020)
- Omkeerbare stijging van de bloeddruk, dyslipidemie, glucose-intolerantie.
- Afwijkingen in bepaalde tests van de schildklierwerking en van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen. (BCFI/CBIP 2023)
- Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren. (BCFI/CBIP 2023)
- Doorbraakbloedingen komen vaker voor met orale anticonceptiva die alleen progestageen bevatten dan wanneer progestagenen gebruikt worden wegens onregelmatige menstruatie of als onderdeel van menopauzale MHT. (Brayfield 2020)
- Er zijn geen bewijzen dat het risico op trombo-embolie lager is met natuurlijk progesteron dan met synthetische progestagenen (BCFI/CBIP 2022).
- Transdermale toediening: ook plaatselijke reacties. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.2.3. Interacties

- Progestagenen zijn CYP3A4-substraten. Inductoren van CYP3A4 kunnen de werkzaamheid van (orale, transdermale en vaginale) combinaties van oestrogeen-progestageen verminderen en metrorragie (spotting) veroorzaken. (BCFI/CBIP 2023)
- Enzyminducerende geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kunnen de klaring van progesteron en van progestagenen verhogen.
- Aminoglutethimide verlaagt de plasmaconcentraties van medroxyprogesteronacetaat en van megestrol aanzienlijk, mogelijk via inductie van de leverenzymen. Waarschijnlijk zal de dosis van het progestageen verhoogd moeten worden.
- Progestagenen kunnen het metabolisme van ciclosporine remmen, wat kan leiden tot hogere plasmaconcentraties van ciclosporine en een risico op toxiciteit. (Brayfield 2020)

2.1.3.2.4. Bijzondere voorzorgen

- De aanbeveling om de behandeling niet langer voor te schrijven dan nodig om de menopauzale klachten te behandelen blijft geldig voor de meeste vrouwen. (BCFI/CBIP 2023)
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van progesteron en progestagenen bij patiënten met hypertensie, hart- of nierfalen, astma, epilepsie en migraine, en andere aandoeningen die verergerd kunnen worden door vochtretentie. Progestagenen kunnen de glucosetolerantie verminderen en diabetespatiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Voorzichtigheid is ook geboden als progestagenen gebruikt worden bij patiënten met een geschiedenis van depressie. Hoge dosissen moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een risico op trombo-embolie.
- Aangezien progesteron en andere progestagenen invloed kunnen hebben op de diabetescontrole, kan het nodig zijn om de dosering van de antidiabetica aan te passen. (Brayfield 2020)



2.1.3.3. Combinatie van bazedoxifeen + geconjugeerd oestrogeen

2.1.3.3.1. Bazedoxifeen

Toevoeging van bazedoxifeen aan geconjugeerde oestrogenen vermindert het risico op oestrogeen-geïnduceerde endometriumhyperplasie bij vrouwen voor wie progestagenen niet geschikt zijn. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.3.1.1. Contra-indicaties

- Veneuze trombo-embolie.
- Ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.3.1.2. Bijwerkingen

- Warmteopwellingen, griepachtige symptomen, hoofdpijn, maag-darmsymptomen: vaak.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en beroerte; hypertensie. (BCFI/CBIP 2023)
- Slaperigheid.
- Droge mond.
- Stijgingen van de triglyceriden en leverenzymen in het bloed treden vaak op.
- Hetzelfde als raloxifeen:
 - Verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, waaronder diepe veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose, vooral tijdens de eerste 4 maanden van de behandeling.
 - Zeer zelden zijn huiduitslag, trombocytopenie, hoofdpijn waaronder migraine en lichte borstsymptomen zoals pijn, vergroting en gevoeligheid opgetreden. (Brayfield 2020)

2.1.3.3.1.3. Bijzondere voorzorgen

- Hetzelfde als raloxifeen:
 - Moet vermeden worden bij vrouwen met een actieve veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis van trombo-embolie.
 - Bij perioden van langdurige immobilisatie, zoals herstel na een chirurgische ingreep, moet het minstens 72 uur van tevoren stopgezet worden.
 - Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, waaronder congestief hartfalen of actieve kanker, of risicofactoren voor beroerte zoals een transiënte ischemische aanval of atriumfibrilleren.
 - Het moet vermeden worden in het geval van leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden in het geval van matige nierinsufficiëntie
 - Het mag niet toegediend worden aan vrouwen met een uteriene bloeding van onbekende oorsprong. (Brayfield 2020)

2.1.3.3.2. Geconjugeerde oestrogenen

- Hetzelfde als voor oestrogenen in het algemeen. (Brayfield 2020)



2.1.3.4. Tibolon

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroïde met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

Er zijn veel minder gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van tibolon dan over die van oestrogeen-progestageen-combinaties. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.4.1. Contra-indicaties

Oestrogeenafhankelijke tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) (BCFI/CBIP 2023) en onbehandelde endometriumhyperplasie.

- Tibolon is gecontra-indiceerd bij vrouwen met borstkanker of oestrogeenafhankelijke tumoren, cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen waaronder arteriële of veneuze trombo-embolie, of een voorgeschiedenis van die aandoeningen. (Brayfield 2020)
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening. (BCFI/CBIP 2023)
- Tibolon mag niet toegediend worden aan vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en is niet bestemd voor gebruik bij premenopauzale vrouwen, behalve als die met een gonadoreline-analoog behandeld worden. (Brayfield 2020)

2.1.3.4.2. Bijwerkingen

- Spotting, (BCFI/CBIP 2023) vooral tijdens de eerste paar maanden van de behandeling; in tegenstelling tot cyclische maar net zoals continue combinatie-HT veroorzaakt tibolon geen regelmatige onttrekkingsbloeding. (Brayfield 2020)
- Leucorroe, vaginale candidiasis (BCFI/CBIP 2023), jeuk en vaginitis. (Brayfield 2020)
- Hoofdpijn, duizeligheid, maag-darmstoornissen, huiduitslag, gewichtstoename, hypertrichose (BCFI/CBIP 2023), pijn in de borsten, oedeem, visuele stoornissen, leverfunctiestoornis, depressie en artralgie of myalgie. (Brayfield 2020)
- Trombo-embolie.
- Verhoogd risico op borstkanker (met name een verhoogd risico op recidief) en endometriumcarcinoom. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.4.3. Interacties

- Versterkt het effect van vitamine K-antagonisten. (BCFI/CBIP 2023)
- Verbindingen die de leverenzymen induceren, zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kunnen in theorie het metabolisme van tibolon verhogen en zo de werking ervan verminderen. (Brayfield 2020)

2.1.3.4.4. Bijzondere voorzorgen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tibolon aan patiënten met baarmoederfibromen, endometriose, leveraandoeningen, galstenen, aandoeningen die verergerd kunnen worden door vochtretentie zoals hart- of nierinsufficiëntie, hypertensie, epilepsie of migraine, of met een voorgeschiedenis van die aandoeningen. Voorzichtigheid is ook geboden bij toediening aan patiënten met dyslipidemie of diabetes mellitus. Patiënten met risicofactoren voor trombo-embolie of oestrogeenafhankelijke tumoren, of met een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie, moeten strikt gecontroleerd worden. Tibolon moet stopgezet worden bij tekenen van trombo-embolie, een significante stijging van de bloeddruk, migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt, of als de



leverfunctietests gestoord zijn of de patiënte cholestatische icterus krijgt. Er moet worden overwogen om tibolon 4 tot 6 weken voor een geplande chirurgische ingreep stop te zetten als langdurige immobilisatie na de ingreep waarschijnlijk is. (Brayfield 2020)

2.1.3.5. Levonorgestrel bevattend IUD

2.1.3.5.1. Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Gynaecologische infecties, afwijkingen of tumoren, onverklaard vaginaal bloedverlies.
- Borstkanker of een voorgeschiedenis ervan, leverfalen, levertumoren en acute leverziekte. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.5.2. Bijwerkingen

- Vasovagale reactie tijdens insertie.
- Plaatselijke complicaties in de weken na insertie, zoals expulsie, infectie en, zelden, perforatie.
- Verhoogd risico op ectopische zwangerschap in het geval van zwangerschap in aanwezigheid van het IUD.
- Uitgesproken vermindering of verdwijning van de menstruatie (amenorroe bij tot 30% van de gebruiksters), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en spotting (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).
- Systemische hormonale effecten (met inbegrip van depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynie). (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.5.3. Interacties

- De contraceptieve werking van een levonorgestrel bevattend IUD wordt niet beïnvloed door geneesmiddeleninteracties. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.5.4. Bijzondere voorzorgen

- Vrouwen met een risico op seksueel overdraagbare infecties (soi's) moeten, voordat het IUD geplaatst wordt, gescreend worden op chlamydia en gonokokken, vooral als ze < 25 jaar zijn, al een soi gehad hebben of meerdere partners hebben.
- Licht vrouwen in over de symptomen van infectie of ectopische zwangerschap.
- Als een vrouw een ischemische hartziekte ontwikkelt terwijl ze een levonorgestrel bevattend IUD gebruikt, is het beter om dat te verwijderen.
- Het gebruik van menstratiecups of tampons lijkt het risico op expulsie niet te verhogen. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.6. Vaginaal prasteron (DHEA)

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïd dat een precursor is van het mannelijk geslachtshormoon (testosteron) en, in mindere mate, van het vrouwelijk geslachtshormoon (oestradiol). (BCFI/CBIP 2023)



2.1.3.6.1. Contra-indicaties

- De contra-indicaties voor prasteron zijn dezelfde als die voor de oestrogenen die in de menopauze gebruikt worden. (BCFI/CBIP 2019b)
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoeningen. (BCFI/CBIP 2023)

2.1.3.6.2. Bijwerkingen

- De gegevens over de veiligheid van prasteron op lange termijn zijn beperkt. (BCFI/CBIP 2023)
- De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn leucorroe, urineweginfectie, cervixdysplasie en gewichtsverlies of gewichtstoename. (BCFI/CBIP 2019b)
- Andere minder frequente bijwerkingen zijn acne, erytheem, hypertrichose, hoofdpijn en hypertensie. (BCFI/CBIP 2019b)
- Gezien de concentraties van DHEA die gemeten worden in het bloed, kunnen systemische androgene en oestrogene effecten (bijv. verhoogd risico op borst- en ovariumkanker, risico op trombo-embolie) niet uitgesloten worden. (BCFI/CBIP 2019b)

2.1.3.6.3. Bijzondere voorzorgen

- De risico-batenverhouding moet minstens eenmaal om de zes maanden geëvalueerd worden. (BCFI/CBIP 2023)

2.2. Wat zegt de expert? (Firquet 2024) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

2.2.1. Inleiding

MHT (menopauzale hormoontherapie) is de meest gebruikte en meest effectieve oplossing voor menopauzegerelateerde klachten.

Alle vrouwen zouden toegang moeten hebben tot de informatie die ze nodig hebben om zo effectief mogelijk met dit aspect van hun leven en de gevolgen ervan om te gaan.

We zullen proberen antwoord te geven op de zes vragen met betrekking tot de farmacologische behandeling, al dan niet hormonaal, die kan worden voorgesteld aan patiënten in de context van hun menopauze.

Hiervoor zullen we de conclusies van de bibliografiegroep analyseren en becommentariëren vanuit onze expertise en klinische praktijk.



2.2.2. Advies en expertise

2.2.2.1. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?

2.2.2.1.1. Bibliografiegroep

Er bestaan diverse behandelingschema's voor het gebruik van een oestroprogestagene MHT: nl. een sequentieel of gecombineerd schema.

De aanbevolen duur van progestagene inname voor sequentiële MHT moet ten minste 12 dagen per maand bedragen. (Santen 2020)

Een continu gecombineerd schema geniet de voorkeur als er opvliegers zijn tijdens de periode van niet-inname, symptomen die verband houden met hormonale schommelingen (migraine) of problemen om het sequentiële schema strikt toe te passen. De groep geeft ook aan dat het meest gebruikte schema het gecombineerde schema is, vanwege de superioriteit van dit schema op het gebied van risico op endometriumpathologie (betere controle endometriumhyperplasie).

De groep stelt dat het enige beschikbare bewijs van goede kwaliteit voor de risico-batenverhouding betrekking heeft op de combinatie van geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en medroxyprogesteronacetaat (MPA), maar dat er geen grootschalige RCT's (gerandomiseerd onderzoek met controlegroep/randomised controlled trial) bestaan die de verschillende hormonale preparaten en toedieningsvormen vergelijken. (Palacios 2019)

17 β -oestradiol is ook effectief gebleken voor het verminderen van opvliegers.

De groep geeft echter aan dat de metabole impact en het risico op veneuze trombo-embolie van oraal 17 β -oestradiol en oestradiolvaleraat lager zijn dan die van CEE.

In de conclusies van de groep wordt geen specifiek protocol aanbevolen als zijnde geassocieerd met de beste risico-batenverhouding. (Salpeter 2006)

Over het gebruik van tibolon meldt de bibliografiegroep dat MHT significant effectiever is dan tibolon tegen vasomotorische symptomen, maar dat onregelmatige bloedingen vaker voorkomen bij MHT dan bij tibolon.

De groep beveelt tibolon niet aan als eerstelijnsbehandeling (cardiovasculaire risico-batenverhouding minder gunstig dan voor conventionele MHT).

Over oraal, transdermaal of vaginaal ingenomen testosteron:

De groep meldt dat, gezien het huidige gebrek aan bewijs, deze behandelingen niet worden aanbevolen voor de behandeling van urogenitale symptomen.

Studies bevelen aan dat behandeling met testosteron wordt overwogen voor peri- en postmenopauzale vrouwen die lijden aan een verlies van libido, na een psychoseksuele beoordeling en als MHT niet effectief is. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat dit een off-label-gebruik van testosteron is.

Over vaginaal DHEA heeft het EMA een positief advies gepubliceerd voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van vaginaal prasteron voor de behandeling van urogenitale symptomen en geconcludeerd dat dit product effectief is bij de behandeling van deze symptomen. Vaginaal prasteron kan worden aangeboden aan symptomatische patiënten, maar orale of transdermale DHEA wordt niet aanbevolen vanwege een laag bewijsniveau.

De toevoeging van bazedoxifeen, een SERM (Selectieve oestrogenreceptor-modulator), aan een geconjugeerd oestrogeen vermindert het risico op oestrogeengeïnduceerde endometriumhyperplasie bij vrouwen waarvoor progestagenen ongeschikt zijn of vrouwen die progestagenen slecht verdragen.

Bij de niet-hormonale behandelingen voor de menopauze koos de bibliografiegroep voor Cimicifuga.



Om Cimicifuga te vergelijken met hormoontherapie werd rekening gehouden met zeven onderzoeken van postmenopauzale vrouwen (spontane en/of chirurgische menopauze), ongeacht comorbiditeiten. De groep concludeerde dat de gegevens onvoldoende waren om, vergeleken met placebo, het effect van Cimicifuga op de dagelijkse frequentie van opvliegers en vulvovaginale symptomen te beoordelen.

2.2.2.1.2. Advies expert

Bij hormoonsubstitutie therapie moet het onderscheid worden gemaakt tussen enkel systemische oestrogeentherapie en gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie, sequentieel of continu toegediend.

MHT omvat alle behandelingen met steroïden voor de behandeling van menopauzale symptomen: oestrogeentherapie, oestrogeen-progestageentherapie, tibolon, TSEC (combinatie van CEE en SERM (Selectieve oestrogeenreceptor-modulator)).

Tal van case-control en observationele onderzoeken geven de voorkeur aan het gebruik van gemiconiseerd progesteron of dydrogesteron, gecombineerd met een oestrogeen van het oestradiol-type (E2).

We raden aan de voorkeur te geven aan 17 β -oestradiol of oestradiolvaleraat in combinatie met progesteron of dydrogesteron. Vrouwen die een hysterectomie ondergingen, raden we geen associatie aan met progesteron of progestageen.

Wat de dosering betreft, gaat de voorkeur uit naar de combinatie van 0,5 mg of 1 mg oestradiol in combinatie met 100 mg natuurlijk progesteron of 10 mg dydrogesteron.

Een nieuw type oestrogeen genaamd oestetrol (E4) zal binnenkort beschikbaar zijn in bepaalde combinatietherapie.

Voor lokale behandelingschema's wordt de voorkeur gegeven aan oestriolpreparaten (E3).

Oestriol onder de vorm van vaginale ovules of een vaginale crème met 0,5 mg, 1x dag gedurende 2 weken. Daarna 0,5 mg 2x per week.

Als oestradiol (E2) vaginaal wordt gebruikt, levert de crème 0,1 mg per gram, wat kan resulteren in significante systemische oestradiolconcentraties. Deze hoge doses moeten worden vermeden. (Robinson 2003)

Er is geen bewijs dat vaginale hormoontherapie endometriumhyperplasie veroorzaakt. Het is dan ook niet aan te bevelen aan vaginale hormoontherapie progestagenen toe te voegen.

Oestradiol in de vorm van vaginale tabletten van 10 μ g eenmaal per dag. Na 2 weken afbouwen tot maximaal 10 μ g tweemaal per week.

Lokale DHEA is erkend als effectief bij menopauzegerelateerd urogenitaal syndroom.

De onderzoeken toonden geen significante verandering in serumspiegels van oestradiol, testosteron en DHEA bij gebruik van intravaginaal DHEA 6,5 mg gedurende 52 weken.

Behandeling met fytotherapie zijn een alternatief bij matige climacterische symptomen, contra-indicaties voor MHT of wanneer de patiënt geen MHT wil gebruiken.

Fyto-oestrogenen (plantaardige oestrogenen) omvatten verschillende categorieën met effecten die lijken op die van oestrogenen: isoflavonen (soja en rode klaver), lignanen (zwarte zilverkaars = cimicifuga), 8-prenylnaringenine (hop).

Voor cimicifuga 6,5 mg per dag werden positieve effecten op opvliegers en overmatig zweten waargenomen na 6 maanden (EMA). Deze effecten zouden het gevolg kunnen zijn van een antidepressieve werking.

Binnenkort is er een nieuwe behandelingsoptie beschikbaar om opvliegers te verlichten: Fezolinetant. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staan als neurokinine-3-receptorantagonist (NK3). Deze receptoren spelen een cruciale rol bij het reguleren van de afgifte van bepaalde



neurotransmitters, waaronder stoffen die geassocieerd worden met temperatuur- en stemmingsmodulatie.

Het is de eerste selectieve antagonist van de NK3-receptor en, in tegenstelling tot de meeste bestaande geneesmiddelen tegen vasomotorische symptomen (VMS), is het geen hormoon. Het helpt bij het verlichten van matige tot ernstige symptomen van VMS, zoals opvliegers en zweten. Neuronen in de hypothalamus (deel van de hersenen) genaamd KNDy (kisspeptine/neurokinine B/dynorfine) worden geremd door oestrogeen en gestimuleerd door een peptide genaamd NKB neuropeptide, dat normaal gesproken de lichaamstemperatuur reguleert. Dit evenwicht wordt verstoord tijdens de menopauze, omdat de daling van oestrogeen leidt tot een verstoring van de thermoregulatie door de verhoogde activiteit van KNDy-neuronen, wat zich uit in een gevoel van warmte, zweten en opvliegers.

NKB bindt aan een receptor die NK3 heet. Fezolinetant pakt precies de oorzaak van VMS aan door selectief te binden aan NK3-receptoren. Het blokkeert dus NKB-binding en vermindert de vasomotorische symptomen tot 75%. Deze nieuwe optie is vooral interessant wanneer menopauzale hormoontherapie gecontra-indiceerd is, bijvoorbeeld na borstkanker.

2.2.2.2. Wat zijn de verschillende toedieningsvormen van MHT (voor- en nadelen)?

2.2.2.2.1. Bibliografiegroep

De auteurs wijzen erop dat de gemiddelde leeftijd van de vrouwen in de opgenomen studies varieerde van 50 tot 79 jaar, wat hoger is dan de gemiddelde leeftijd van de menopauze (51). In de WHI-studie bijvoorbeeld, was de gemiddelde leeftijd van de vrouwen 64 jaar, was ongeveer 30 procent van de vrouwen tussen 50 en 59 jaar oud bij inclusie, en was 12,5 procent tussen 50 en 54 jaar oud, de leeftijdsklasse waarin de meeste vrouwen wellicht een hormoontherapie zullen overwegen als behandeling voor hun menopauzale symptomen. (Manson 2020)

De meeste resultaten waren afkomstig van de WHI-studies, waarvan iedere studie slechts één dosis, formulering, en toedieningswijze van een hormoontherapie onderzocht. De PEPI-studie was de enige studie waarin verschillende formuleringen van combinaties van oestrogeen en progestageen rechtstreeks met elkaar werden vergeleken. Tot dusver zijn er echter onvoldoende bewijzen over het effect van verschillende formuleringen, dosissen en afleveringswijzen op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken.

2.2.2.2.2. Advies expert

Systemische MHT kan transdermaal worden toegediend voor oestrogenen (gel, pleister of implantaten) of oraal voor oestrogenen en progesteron/progestagenen.

Sommige gemicroniseerde progesteronpreparaten kunnen echter intravaginaal worden toegediend.

Het progestageen kan ook intra-uterien worden toegediend via een intra-uterien apparaat dat levonorgestrel afgeeft of vaginaal met gemicroniseerd progesteron.

Testosteron kan worden aangebracht onder de vorm van een transdermale gel of een lokale bereiding.

De transdermale toediening van oestrogenen vermijdt het fenomeen van eerste leverpassage, zodat het oestrogeen niet eerst door de lever hoeft te gaan, waar het de stollingscascade kan activeren.

Laboratoriumgegevens tonen een neutraal effect op trombine, de stollingscascade en ontstekingsmarkers.



Bovendien laten gegevens van meerdere observationele onderzoeken een lager risico op VTE (veneuze trombose-embolie) zien met transdermale MHT in vergelijking met oraal oestrogeen. (ELITE Research Group 2016, Maas 2021)

Vrouwen die geen hysterectomie ondergingen, hebben progesteron nodig (toegediend gedurende 12 tot 14 dagen in een sequentieel schema of dagelijks in een continu gecombineerd schema) om het risico op endometriumhyperplasie en endometriumkanker geassocieerd met de inname van enkel oestrogeen (geen suppletie), te minimaliseren.

Een intra-uterien apparaat met 52 mg levonorgestrel biedt voldoende endometriale bescherming bij vrouwen die een oestrogeentherapie ondergaan.

Continu gecombineerde MHT-schema's voorkomen onttrekkingsbloedingen die gepaard gaan met de menopauze, maar kunnen aanleiding geven tot meer ongewenste effecten die gepaard gaan met continu progesterongebruik.

Zeer lage doses van 0,5 mg oestradiol en 2,5 mg progesteron van het didrogesteron-type lijken de voordelen van de hogere doses te behouden, terwijl de oncomfortabele ongewenste effecten die geassocieerd worden met hoge progesteronniveaus worden vermeden.

De NICE-guidelines voor menopauze toonden aan dat de twee toedieningswijzen, transdermaal en oraal, beide effectieve behandelingsopties waren, maar suggereerden een beter effect op het vasomotorisch syndroom en een grotere kosten-batenverhouding voor de transdermale toediening.

In het geval van hysterectomie bij endometriose wordt een progestageen als suppletie voor oestrogeen aanbevolen.

2.2.2.3. Wat zijn de ongewenste effecten van de verschillende toedieningsvormen van MHT?

2.2.2.3.1. Bibliografiegroep

Tot dusver zijn er onvoldoende bewijzen over het effect van de dosis en afleveringswijzen op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken. De progestagenen en natuurlijk progesteron die in behandelingsstudies gebruikt worden, verschillen op het vlak van hun metabole werking en hun risico op ongewenste effecten op bloedvetten, gevoelige borsten en hoofdpijn. Op dit moment blijft er onduidelijkheid over de risico-batenprofielen van de verschillende types van progestagenen en progesteron die gebruikt worden in hormoontherapie.

Eén tot 10% van de gebruikers ondervindt niet-ernstige ongewenste effecten, zoals onregelmatige bloedingen, hoofdpijn, maag-darmproblemen en pijn en spanning in de borsten.

Langdurige MHT (oraal of transdermaal), vooral wanneer deze 5 jaar of langer duurt, leidt tot een lichte toename van gevallen van invasieve borstkanker. Het risico neemt toe met de duur van de behandeling. Hoewel het risico afneemt nadat de behandeling is gestopt, blijft het meer dan 10 jaar na het stoppen van de behandeling bestaan.

De resultaten van gerandomiseerde primaire en secundaire cardiovasculaire preventiestudies hebben over het algemeen een verhoogde incidentie van beroerte en veneuze trombo-embolie aangetoond. Wat coronaire hartziekten betreft, lijken de gegevens geruststellend. (Yoon 2023, PEPI study 1997)

De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies en er wordt vaak geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende toedieningswijzen en de verschillende types (inclusief een hoog of laag oestrogeengehalte).

Progesteron en progestagenen kunnen gastro-intestinale problemen, veranderingen in eetlust en gewicht, vochtretentie, oedeem, acne, chloasma (melasma), allergische huidrupties, urticaria, depressie, mastalgie, veranderingen in libido, haaruitval, hirsutisme, vermoeidheid, slaperigheid of slapeloosheid, koorts, hoofdpijn, symptomen van het premenstrueel syndroom en onregelmatige bloedingen veroorzaken. Veranderingen in het lipidenprofiel kunnen optreden, evenals, zelden, veranderingen in leverfunctietests en geelzucht.



2.2.2.3.2. Advies expert

Onze mening verschilt van die van de bibliografiegroep.

Een van de meest voorkomende oorzaken van slechte therapietrouw bij MHT is tolerantie voor progesteron en/of progestagenen.

Gemicroniseerd progesteron heeft een selectiever effect op progesteronreceptoren en genereert minder interacties met androgene en mineralocorticoïde receptoren dan andere progestagenen.

Bepaalde androgene ongewenste effecten zoals acne of overmatige haargroei kunnen in verband worden gebracht met van testosteron afgeleide progestagenen zoals norethisteron of levonorgestrel vanwege de stimulatie van androgeenreceptoren.

Tal van recente onderzoeken bevestigen dat het gebruik van gemicroniseerd progesteron de metabole impact minimaliseert in vergelijking met andere typen progestagenen.

Dydrogesteron is een synthetisch progestageen met een neutraal metabolisch profiel, met minder effecten op borstweefsel en geassocieerd met een lager risico op trombose.

Stemmingswisselingen en PMS-achtige effecten zijn het gevolg van stimulatie van progesteronreceptoren in het centrale zenuwstelsel.

Andere ongewenste effecten, zoals het vasthouden van water, kunnen verband houden met de stimulatie van aldosteronreceptoren en de renine-angiotensine-as.

Drospirenon, een aldosteronanalooq, heeft anti-androgene en anti-mineralocorticoïde eigenschappen. Het wordt gebruikt in bepaalde combinaties van MHT met oestrogenen.

Aanhoudend bloedverlies na 4 tot 6 maanden behandeling met MHT vereist onderzoek door middel van intravaginale echografie om de baarmoederholte en endometriumdikte te beoordelen. Een biopsie en hysteroscopie kunnen de behandeling vervolledigen.

Een Cochrane-review toonde aan dat MHT met enkel oestrogenen een dosis- en duuraafhankelijk risico op endometriumhyperplasie met zich meebrengt na één tot drie jaar gebruik.

2.2.2.4. Wat zijn de indicaties voor het starten van MHT bij vrouwen met of zonder klachten?

2.2.2.4.1. Bibliografiegroep

De richtlijnen zijn het erover eens dat MHT kan worden aanbevolen voor vrouwen met vasomotorische symptomen of symptomen van vulvovaginale atrofie die de levenskwaliteit beïnvloeden.

Maar het effect van MHT op andere, complexere symptomen die ook verband houden met de menopauze is minder duidelijk. Deze symptomen - waaronder depressieve stemmingen, slaapproblemen, hersenmist (brain fog), seksuele disfunctie, burn-out, enz. - kunnen multifactorieel zijn en afhankelijk van hormonale, psychologische, sociale en maatschappelijke factoren. Hoewel sommige onderzoeken een verbetering van deze symptomen met MHT laten zien, zijn ze minder goed onderzocht en lijkt het effect van MHT ook beperkter of zelfs afwezig. De risico-batenverhouding is minder duidelijk.

2.2.2.4.2. Advies expert

We zijn het eens met de analyse van de bibliografiegroep over de werkzaamheid van MHT, maar niet met de bedenkingen die zijn geuit over het vermogen van MHT om symptomen te verhelpen die verband houden met psychologische gevoelens.

Het voorschrijven van MHT vóór de leeftijd van 60 jaar heeft een gunstig risico-batenprofiel.



Onlangs hebben we de aanbevelingen van de Belgische Vereniging voor Menopauze aangepast om hersenmist (brain fog), cognitieve problemen en verminderde werkprestaties toe te voegen aan de stoornissen die geassocieerd worden met de menopauze.

Het doel van een onderzoek gepubliceerd in *Maturitas* (Rozenberg 2019) was het analyseren van het voorschrijfgedrag van artsen met betrekking tot het starten en onderhouden van MHT, afhankelijk van de leeftijd en indicaties van de patiënt. Twee vragenlijsten over klinische situaties werden verstuurd naar Belgische gynaecologen, geselecteerd door randomisatie. De eerste betrof het starten van een behandeling bij een vrouw van 52 of 62 jaar met ernstige vasomotorische symptomen of osteoporose, zonder specifieke voorgeschiedenis. De tweede betrof het handhaven van MHT of het overstappen op een andere behandeling bij een 62-jarige vrouw die opnieuw vasomotorische symptomen vertoonde na het stopzetten van MHT of die leed aan osteoporose. In totaal namen 222 gynaecologen deel en werden 443 vragenlijsten geanalyseerd.

Uit de resultaten blijkt dat 84% van de gynaecologen MHT initieert bij een 52-jarige vrouw met vasomotorische symptomen, terwijl slechts 32% dit doet bij een 52-jarige vrouw met osteoporose. Het percentage gynaecologen dat MHT voorschrijft aan een 62-jarige vrouw met vasomotorische symptomen is 51%, vergeleken met slechts 14% voor een 62-jarige vrouw met osteoporose. In deze situatie gebruiken gynaecologen andere behandelingen die meer specifiek zijn voor osteoporose. Wat het handhaven betreft, gaat 87% door met MHT bij een 62-jarige vrouw met ernstige vasomotorische symptomen en 52% doet hetzelfde bij een 62-jarige vrouw met osteoporose.

MHT, gestart vóór de leeftijd van 60 jaar of binnen 10 jaar na het begin van de menopauze, wordt in verband gebracht met een vermindering van coronaire hartziekten en cardiovasculaire mortaliteit. (NAMS 2018, Rozenberg 2013)

De beslissing om te beginnen met MHT, de dosering en de duur ervan, moet gebaseerd zijn op een gesprek waarin de risico's en voordelen van de behandeling worden uiteengezet. Dit moet worden gezien in de context van het verbeteren van zowel de symptomen als de levenskwaliteit.

Ernstige tot matige opvliegers hebben gedurende verschillende perioden een impact op de levenskwaliteit van een vrouw. Voor deze patiënten is MHT de meest effectieve behandeling, die hun levenskwaliteit verbetert.

De slaapt betert omdat het aantal opvliegers vermindert, net als het aantal keren dat de vrouw wakker wordt.

Maar bepaalde vormen van slapeloosheid kunnen worden verbeterd, ongeacht de aanwezigheid van opvliegers.

Orale inname van natuurlijk progesteron kan een licht kalmerend effect hebben (effect van GABA-agonist). Het verbetert de slaaplatentie, maar niet de duur van de slaap in de postmenopauze.

Vrouwen die periodes van depressie hebben doorgemaakt die verband hielden met premenstrueel of post-partumsyndroom, hebben meer kans om depressie te ervaren tijdens de menopauze. MHT is te verkiezen boven antidepressiva als eerstelijnsbehandeling.

Stemmingsstoornissen zijn echter geen indicatie voor behandeling.

Bij asymptomatische patiënten zorgt MHT niet voor een significante verbetering van de levenskwaliteit.

De term genito-urinair syndroom voorgesteld door de North American Menopause Society vervangt vaak VVA (vulvovaginale atrofie) omdat het de gynaecologische en urinaire gevolgen van oestrogeentekort illustreert.

Lokale behandeling met oestrogeentherapie is effectief gebleken bij het verbeteren van symptomen die gepaard gaan met vulvovaginale atrofie, zoals droge slijmvliezen en dyspareunie.

Lokale oestrogenen hebben ook een effect op de blaas en urethra, waardoor urineweginfecties, aandrangincontinentie en blaasinstabiliteit minder vaak voorkomen.



Vrouwen met een verminderd seksueel verlangen of ernstige vermoeidheid komen in aanmerking voor MHT. Als dit echter niet lukt, kan een behandeling met testosteron worden overwogen. De dosering van de androgenen is niet systematisch gecorreleerd met verminderd seksueel verlangen.

Osteoporose wordt significant verbeterd door het nemen van MHT. Het voorkomt ook botverlies. MHT kan ook worden overwogen voor vrouwen jonger dan 60 die risico lopen op osteoporose.

Vrouwen met een vroege menopauze moeten ten minste tot de fysiologische leeftijd van de menopauze worden gesubstitueerd. Doseringen moeten worden aangepast aan de symptomen. Hogere doses kunnen eventueel worden gebruikt in gevallen van osteoporose. (De vos 2010)

2.2.2.5. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?

2.2.2.5.1. Bibliografiegroep

De groep raadt aan niet met MHT te beginnen voordat de postmenopauzale fase is bevestigd (12 maanden amenorroe). De groep beveelt aan om minder dan 10 jaar na de bevestiging van de menopauze met MHT te beginnen.

2.2.2.5.2. Advies expert

Anticonceptie moet worden gegeven tot de menopauze.

Tijdens de overgangperiode van de menopauze moet de hypothalamo-hypofysaire as nog steeds worden afgeremd en daarom is een samenstelling nodig die een progestageen bevat, al dan niet gecombineerd met een oestrogeen.

Orale anticonceptie van het oestroprogestagene type mag echter niet meer worden gebruikt na de leeftijd van 52 jaar.

Oestroprogestagene anticonceptie tijdens de overgang naar de menopauze helpt om cycli te reguleren, menorrhagie en dysmenorroe te verminderen, vasomotorisch syndroom als gevolg van verminderde oestrogeenproductie te verminderen, botdichtheid te verbeteren, endometriumhyperplasie te voorkomen en oncologische bescherming te bieden (dikke darm, endometrium, eierstok).

Progestagen-only anticonceptie (levonorgestrel spiraaltje of LNG-IUD (intra-uterine device), implantaat, POP (progestative only pill, ook wel minipil) helpt voor dezelfde indicaties, maar beschermt niet tegen opvliegers of botverlies.

Wanneer stoppen met anticonceptie?

Volgens de North American Menopause Society (NAMS): voor wie ouder is dan 40 jaar wordt de menopauze bevestigd na 12 maanden amenorroe.

Volgens de Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) treedt de menopauze op na 2 jaar amenorroe tussen de 40 en 50 jaar. Eén jaar amenorroe is echter voldoende na de leeftijd van 50 jaar.

Volgens de NAMS heeft 90% van de vrouwen op 55-jarige leeftijd de menopauze bereikt.

Indien POP, implantaat, LNG-IUD: als FSH > 30 IU/L: 1 jaar doorgaan en daarna stoppen

als FSH < 30 IU/L: 1 jaar doorgaan, dan FSH opnieuw controleren.

Bij gebruik van een oestroprogestageen anticonceptiemiddel: impact op FSH ... Volgens de FSRH: overschakelen op een alternatieve methode op 50-jarige leeftijd (POP, Cu-IUD (koper spiraaltje), enz.).

Bij overschakeling op niet-hormonale methode en geen menstruatie na 6 weken, tweemaal FSH-meting. Als FSH > 30 IU/L beide malen met 1-2 maanden interval, stoppen met anticonceptie.



Als COC: FSH-meting aan het einde van de 7-daagse placeboweek, tweemaal (6-8 weken). (COC = combined oral contraceptive = combinatiepil) Als FSH telkens > 30 IU/L: COC STOPPEN.
Bij oudere vrouwen moet rekening worden gehouden met cardiovasculaire risicofactoren.

2.2.2.6. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?

2.2.2.6.1. Bibliografiegroep

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten vrouwen worden geïnformeerd dat vasomotorische symptomen kunnen terugkeren na het stoppen met MHT. Indien nodig kan de menopauzale hormoontherapie worden hervat.

2.2.2.6.2. Advies expert

De gebruikte dosis en de duur van de behandeling moeten worden bepaald op basis van de ernst van de symptomen van de patiënt en haar reactie op de behandeling. Er mag geen willekeurige tijdslimiet worden opgelegd aan de dosering of duur van de behandeling.

Het betreft een aanpak op individuele basis.

Een meta-analyse door de werkgroep voor hormonale factoren bij borstkanker (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer), gepubliceerd in de Lancet in 2019, vond een verband tussen de duur van MHT-gebruik en het risico op borstkanker. Er is bewijs voor een hoger absoluut (i.p.v. relatief) risico met continue ten opzichte van sequentiële behandelingschema's.

Er zijn maar weinig onderzoeken beschikbaar over de duur van MHT-toediening na de leeftijd van 65 jaar.

Maar artsen worden steeds vaker geconfronteerd met deze situatie bij hun patiënten.

Het American College of Obstetricians and Gynecologists is tegen het systematisch stoppen met MHT op 65-jarige leeftijd.

Volgens de North American Menopause Society (NAMS) houdt 42% van de ernstige tot matige opvliegers aan na de leeftijd van 65 jaar.

2.2.3. Besluit van de expert

Menopauzeczorg moet op individuele basis worden aangepakt. Er moet speciale aandacht worden besteed aan leefstijladvies inzake dieet en lichaamsbeweging.

Bij vrouwen jonger dan 60 jaar en met minder dan 10 jaar sinds het begin van hun menopauze, zonder contra-indicaties, is de risico-batenverhouding gunstig voor de introductie van MHT voor invaliderende opvliegers of om botverlies/afbraak of osteoporose te voorkomen.³

Patiënten ouder dan 60 of die al meer dan 10 jaar in de menopauze zijn, hebben een minder gunstige risico-batenbalans, omdat het absolute risico op coronaire hartziekten en vasculaire ongevallen hoger is.

Een jaarlijkse of tweejaarlijkse herbeoordeling wordt aanbevolen.

³ Opmerking van de jury: De jury vestigt de aandacht op het feit dat de conclusie van de deskundige over "preventie van botverlies of osteoporose" afwijkt van haar eigen conclusie onder punt 3.3.1: Als er geen vasomotorische symptomen zijn, is de preventie of behandeling van osteoporose geen indicatie voor hormoonvervangings therapie, behalve bij vrouwen met een hoog risico op osteoporose.



2.3. Wat besluit de jury?

2.3.1. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?

MHT is de meest angewende en meest effectieve oplossing voor menopauzegerelateerde klachten. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er bestaan verschillende schema's voor systemische MHT-behandeling, die ofwel gecombineerd (continu of discontinu) ofwel sequentieel (continu of discontinu) zijn.

Figuur 8 geeft de verschillende schema's weer.

Figuur 8. Belangrijkste behandelingsschema's, gecombineerd (continu of discontinu) en sequentieel (continu of discontinu)

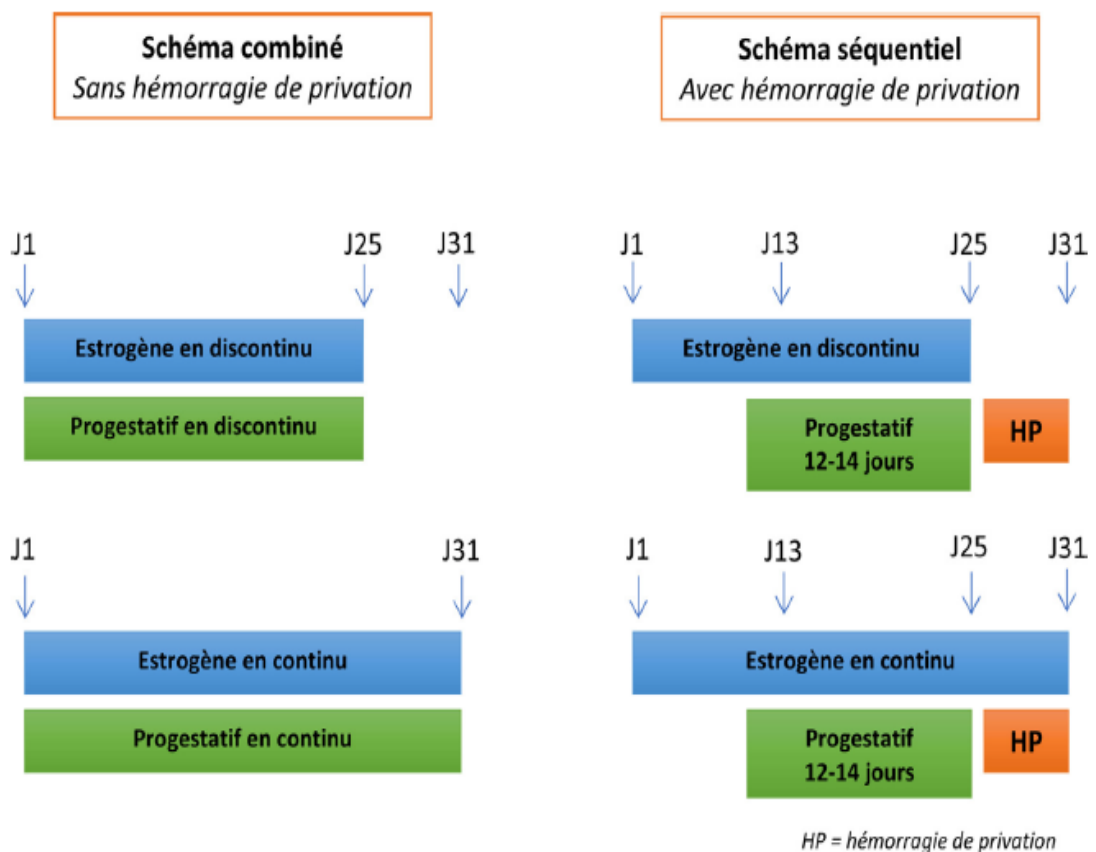


Fig 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

De medicatievrije periode staat vast voor de beschikbare orale specialiteiten, maar bij transdermale vormen wordt deze overgelaten aan het oordeel van de voorschrijver (tussen 4 en 7 dagen). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury vindt onderstaande behandelingsschema, aangebracht door een expert, met aandacht voor verschillende situaties, overzichtelijk en praktisch bruikbaar.

Om de actuele in België beschikbare preparaten, merknamen, bereidingsvormen en dergelijke te vinden, verwijst de jury naar het BCFI (www.bcfi.be).



Tabel 17. Behandelingsschema (Brood-van Zanten 2020)

Peri- of postmenopauze	Hormoon schema	Behandeling (standaard)	
Perimenopauzaal met irreguliere cyclus	Hormonale anticonceptie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg - Oestradiol spray 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1-2 mg, 1x/dag	Progestageen LNG-IUD
		Gecombineerd - Oestradiolvaleraat 1-3mg/dienogest 2-3mg - Oestradiol 1,5mg/nomegestrolacetaat 2,5mg - Oestetrol 14,2 mg/drospirenone 3 mg	
Perimenopauzaal, amenorroe, geen hormonale anticonceptie-behoefte	Sequentieel MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1-2 mg, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg 1x/dag gedurende 14 dagen • Progesteron 200mg 1x/dag gedurende 14 dagen ('s avonds)
		Gecombineerd - Oestradiol/dydrogesteron 1-2/10 - Oestradiol/NETA	
Postmenopauzaal, indien langere behandelingsduur en bloedingsvrije behandeling	Continu MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiol tabletten 1 mg, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg 1x/dag • Progesteron 100mg 1x/dag ('s avonds)
		Gecombineerd Oestradiol/dydrogesteron 0,5/2,5 of 1/5 Tibolon - Tibolon 2,5 mg TSEC - CEE 0.45 mg/bazedoxifene 20 mg	
Peri- of postmenopauzaal ná hysterectomie	Oestradiol monotherapie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% 1-2 doses, 1x/dag - Oestradiolvaleraat 1mg	
Postmenopauzaal bij urogenitale atrofie	Vaginaal oestrogeen	Oestrogeen - Oestriol ovule 0,5mg of crème 1mg/g 2x/week - Oestriol gel 0,05mg/g 2x / week	
		- Oestradiol 10µg 2x/week	



2.3.2. Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?

De beschikbare toedieningsvormen zijn :

- Orale preparaten (tabletten)
- Lokale op de huid aan te brengen preparaten (transdermaal)
 - o Crème / gel
 - o Pleister
 - o Spray
- Lokale vaginale preparaten :
 - o Vaginale tablet
 - o Vaginale ovulen
 - o Vaginale crème
 - o Vaginale gel
- Intrauteriene toepassing
 - o Spiraal

De jury stelt vast dat het aantal studies die de **effectiviteit** van de verschillende toedieningsvormen onderzoeken zeer beperkt is en ze bovendien van een lage methodologische kwaliteit zijn.

Oraal en transdermaal **oestrogeen** bleken bij menopauzale vrouwen even effectief te zijn voor de behandeling van opvliegers, levenskwaliteit, geestelijk welzijn en seksuele functie. (*GRADE C*)

De jury raadt aan de voorkeur te geven aan 17 β -oestradiol of oestradiolvaleraat in combinatie met progesteron of dydrogesteron. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Voor vrouwen die een hysterectomie ondergingen (met uitzondering voor endometriose), wordt geen progesteron of progestageen aangeraden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) De metabole impact en het risico op veneuze trombo-embolie van oraal 17 β - oestradiol en oestradiolvaleraat zijn lager dan die van CEE. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury oordeelt dat transdermaal toegediend oestradiol een iets gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan oraal toegediend oestradiol, en daarom de voorkeur verdient (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*). Bovendien laat de transdermale vorm iets meer flexibiliteit toe qua dosering.

Tibolon wordt postmenopauzaal continu gegeven maar is geen eerste keuze behandeling omwille van het minder gunstig cardiovasculair risicoprofiel ten opzichte van MHT alsook het risico op borstkanker.

De combinatie CEE + basedoxifeen (SERM) is een nieuwere behandelmogelijkheid met een beter borstrisicoprofiel voor vrouwen die progestagenen niet of minder tolereren.

Lokale vaginale behandeling met oestrogenen wordt als onderhoudsbehandeling 2 keer per week aangebracht. Tijdens de opstart wordt gedurende 2 à 3 weken dagelijks behandeld.

Lokaal DHEA is doeltreffend bij menopauzegerelateerde urogenitale klachten. Het wordt aangeraden prasteron dagelijks in te brengen. Ter verbetering van de therapietrouw wordt dit in de praktijk echter minder frequent gebruikt en wordt de frequentie aangepast volgens de noodzaak van de patiënte.

Bepaalde vormen van vaginale toedieningen kunnen onaangename vaginale afscheiding veroorzaken, met een minder goede therapietrouw tot gevolg.



Het voordeel van een hormoonspiraal (LNG-IUD) tijdens de perimenopauze is dat het zowel anticonceptie als bescherming bij endometriose biedt.

Wat de **risico's** betreft, benadrukken zowel de literatuur als de expert de voordelen van transdermaal toegediend oestradiol in vergelijking met orale toediening.

- Transdermale toediening van oestradiol verhoogt het veneuze risico niet (FR 2021, AWMF 2020).
- Transdermale toediening vermijdt het "first-pass effect" in de lever, zodat het oestrogeen niet eerst door de lever hoeft te gaan, waar het de stollingscascade kan activeren. Dit wordt bevestigd in laboratoriumonderzoek dat aantoont dat transdermaal oestrogeen geen effect heeft op zowel trombine, de stollingscascade als ontstekingsmarkers.
- In observationele studies was het risico op veneuze trombo-embolie hoger met orale hormoontherapie dan met niet-orale hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die het risico op VTE konden verhogen. (Rovinski 2018)

De keuze van toedieningsvorm hangt af van het risicoprofiel van de patiënte, de beoogde resultaten, maar vooral ook van de persoonlijke voorkeur van de patiënte met het oog op een optimale therapietrouw.

2.3.3. Welke zijn hun ongewenste effecten?

De vaak voorkomende ongewenste effecten van MHT, zijn de volgende: onregelmatige bloedingen (in de eerste 3 maanden), hoofdpijn, maag- en darmklachten, pijnlijke en gespannen borsten.

Bij overdosering treden voornamelijk mastalgie, vochtretentie en gewichtstoename op.

Bij onderdosering houden de symptomen van de menopauze aan.

De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar bij **orale** en bij **transdermale toediening**. Jeuk en huiduitslag op de plaats van toediening treden echter vaker op na transdermale toediening.

Volgens de richtlijnen (FR 2021) zijn onregelmatige bloedingen één van de belangrijkste oorzaken van slechte therapietrouw. Volgens de expert is een slechte therapietrouw bij hormoontherapie (MHT) eerder het gevolg van een intolerantie voor de progesteron/progestativa, met androgene ongewenste effecten zoals acne en overbeharing (vooral bij progestativa afgeleid van testosteron zoals norethisteron en levonorgestrel), stemmingswisselingen en vochtretentie (door werking op de aldosteron-receptoren).

Wanneer bloedingen langer dan 6 maanden na de opstart/wissel van de MHT aanhouden, is medisch nazicht aangeraden.

2.3.4. Wat zijn indicaties voor het opstarten van MHT, bij vrouwen met en zonder klachten?

Zowel de richtlijnen als de expert stellen dat de opstart van MHT geïndiceerd is wanneer er sprake is van de 'typische' menopauzegerelateerde klachten die de levenskwaliteit negatief beïnvloeden, namelijk vasomotorische symptomen (warmteopwellingen en verstoorde nachtrust) en urogenitale symptomen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Ter behandeling van urine-incontinentie, een overactieve blaas of recidiverende cystitis geniet lokale oestrogeentherapie (in combinatie met training van de bekkenbodemspieren) de voorkeur boven



systemische MHT aangezien deze onvoldoende lokaal effect vertoont, des te meer gezien het gebruik van lage doseringen bij systemische behandeling.

Glijmiddelen en vochtinbrengende middelen hebben ook een plaats in de symptomatische behandeling van genito-urinaire klachten om het comfort van de patiënte te vergroten.

Wat betreft de effecten van MHT op andere, complexere symptomen die eveneens met de menopauze gelieerd kunnen zijn, zoals depressie, invloed op de cognitieve functies, 'brain fog', functioneren op het werk, gewrichtsklachten, seksualiteit.... is er minder eenduidigheid. Deze klachten zijn doorgaans multifactorieel en worden beïnvloed door hormonale, psychische, sociale en maatschappelijke factoren, aanwezigheid van risicofactoren, (gebrek aan) lichaamsbeweging.

MHT zou een verbetering van levenskwaliteit en psychisch welbevinden geven, doch de meeste studies zijn van lage methodologische kwaliteit, waardoor de bewijskracht laag tot matig is.

De expert ijvert er wel voor brain fog, cognitieve stoornissen en verminderde werkprestaties te erkennen als menopauzegerelateerde aandoeningen. Ook personen met een depressie in de voorgeschiedenis zijn gevoelig voor een herval in de (peri)menopauzale periode. In dergelijke situatie kan MHT een plaats hebben in de behandeling, bijv. om de duur van de behandeling met een antidepressivum te beperken. *(Expert advies/expert opinion)*

MHT wordt niet aangeraden bij stemmingsklachten, noch bij somberheid die voorkomt uit de menopauzale status. *(Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Bij asymptomatische vrouwen wordt de opstart van MHT niet aangeraden, met uitzondering van vrouwen die een premature menopauze (< 45 jaar) of POI (< 40 jaar) vertonen. Bij hen wordt MHT geadviseerd tot de leeftijd waarop de menopauze gebruikelijk ingaat (ongeveer tot 51-jarige leeftijd).

(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)

Hierbij hangt de dosis af van de symptomatologie.

MHT verlaagt het risico op osteoporose en/of daarmee gepaard gaande fracturen significant. Dat effect hangt niet af van de duur van gebruik (het is al waarneembaar na < 1 jaar gebruik) en de leeftijd waarop met de behandeling gestart wordt. MHT kan dus overwogen worden bij vrouwen met een verhoogd fractuurrisico (voorgestelde grenswaarde voor interventie is een T-score van minder dan -2) tussen 50-en 60-jarige leeftijd of binnen de 10 jaar na het begin van de menopauze. *(GRADE A, sterke aanbeveling)*

Verder wordt het gebruik van MHT voor de primaire preventie van chronische ziekten bij postmenopauzale vrouwen zonder klachten afgeraden. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury stelt dus dat voor de opstart van MHT elke situatie individueel beoordeeld moet worden met afwegen van de voor- en nadelen en waarbij de focus niet louter symptomatisch ligt, maar met oog op de algemene levenskwaliteit. Andere behandelopties zoals levensstijlaanpassingen (dieet, beweging, rookstop, ...), psychotherapie/CBT, hypnose en andere medicamenteuze opties moeten hierbij ook in overweging worden genomen. Belangrijk is het proces van *shared decision making* om op de individuele situatie van de vrouw in te spelen, alsook de therapietrouw te bevorderen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



2.3.5. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar MHT?

Orale hormonale anticonceptie kan verstrekt worden tot aan de menopauze; de menopauze gerelateerde klachten worden hiermee ook opgevangen. Gebruik van orale hormonale anticonceptie na de leeftijd van 51 jaar wordt afgeraden wegens verhoogd risico op ongewenste effecten.

Vanaf een leeftijd van 40 à 45 jaar, wordt aanbevolen om over te schakelen van de klassieke orale anticonceptie (op basis van ethinyloestradiol) naar alternatieven (preparaten op basis van oestradiol of oestetrol, POP of (hormoon)spiraal). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij vrouwen in de perimenopauze die een hormoonspiraal hebben en vasomotorische klachten ontwikkelen, stelt de NHG 2022 dat er transdermaal of oraal oestradiol kan worden geassocieerd.

MHT wordt verder bij vrouwen die eerder anticonceptie namen, opgestart naargelang de aanwezige klachten. Zie hiervoor vraag 2.3.4. Indicaties.

2.3.6. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met MHT?

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat de MHT op een gegeven moment moet worden stopgezet, noch na een welbepaalde behandelingsduur, noch vanaf een bepaalde leeftijd.

Dosis en duur zijn afhankelijk van de ernst van de symptomen en van de leeftijd van de patiënte. Gelimiteerde inname moet niet opgelegd worden aangezien het een geïndividualiseerde aanpak/behandeling is.

Er is geen bewijs dat geleidelijk stoppen beter is dan onmiddellijk stopzetten van de behandeling.

Wanneer MHT gestopt wordt moet de patiënte ingelicht worden over de kans dat de vasomotorische symptomen terugkeren en dat herstarten van MHT een optie kan zijn. (*Sterke aanbeveling*)

2.3.7. Besluit

De aanpak van menopauze moet op individuele basis bekeken worden. Er moet speciale aandacht worden besteed aan leefstijladvies met focus o.a. op dieet en lichaamsbeweging.

Bij vrouwen die jonger zijn dan 60 jaar, die minder dan 10 jaar in menopauze zijn, en die geen contra-indicaties hebben, is de risico-batenverhouding gunstig voor het opstarten van MHT bij ernstige opvliegers (*GRADE A*) of als preventie van botverlies of osteoporose bij hoogrisicopatiënten (*Expert advies /expert opinion*).

Patiënten ouder dan 60 of die al meer dan 10 jaar in de menopauze zijn, hebben een minder gunstige risico-batenbalans, omdat het absolute risico op coronaire hartziekten, cerebrovasculaire accidenten en borstkanker hoger is.

Een jaarlijkse herevaluatie wordt aanbevolen.



Deel 3. Invloed van MHT op het bewegingsstelsel

Juryvragen:

Wat is de invloed van MHT op het bewegingsstelsel (osteoporose, spieraandoeningen, artralgie, ...)?

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren





3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Effecten op de skeletspieren

NHG 2022 geeft geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen met betrekking tot effecten op/risico's voor de skeletspieren.

Osteoporose

AWMF 2020, FR 2021 en NICE upd 2019 zijn het er alle over eens dat MHT het risico op osteoporose en/of daarmee gepaard gaande fractures significant verlaagt. Dat effect hangt niet af van de duur van gebruik (het is al waarneembaar na < 1 jaar gebruik) en de leeftijd waarop met de behandeling gestart wordt. Het effect houdt aan in de loop van de behandeling maar neemt af na stopzetting van de behandeling. Mogelijk houdt het langer aan als de behandeling langer ingenomen werd.

NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen advies te geven over de gezondheid van de botten, aan vrouwen uit te leggen dat het basisrisico op pathologische fractures voor vrouwen rond de menopauzeleeftijd in het Verenigd Koninkrijk laag is op populatieniveau en van vrouw tot vrouw varieert, en om die problemen te bespreken tijdens controlebezoeken.

Bij vrouwen met een fractuurrisico beveelt FR 2021 aan om bij het begin van de menopauze een menopauzale hormoontherapie te geven als eerstelijnsbehandeling om osteoporose te voorkomen (Graad A). De voorgestelde grenswaarde voor interventie is een T-score (vertebraal of femoraal) van minder dan -2. Er moet ook rekening gehouden worden met andere risicofactoren voor fractures en met de individuele risico-batenverhouding van MHT (Graad C).

FR 2021 stelt dat het gezien de interindividuele variabiliteit van de botrespons op oestrogenen niet mogelijk is om één standaarddosis voor alle vrouwen aan te bevelen voor de preventie van botverlies (graad B). Daarom moet de invloed van het voor de preventie van osteoporose voorgeschreven MHT op de botten volgens die richtlijn individueel geëvalueerd worden (expert opinion).

Monitoring van het effect op de botten (FR 2021)

- Praktisch gezien omvat het beleid bij MHT dat de werkzaamheid van die behandeling op de twee belangrijkste indicaties (menopauzale symptomen en preventie van osteoporose) geëvalueerd wordt.
- In de praktijk zijn er echter onvoldoende gegevens om een systematische bepaling van het oestradiol aan te bevelen om de werkzaamheid van de MHT op de botten na te gaan (Graad B).
- Er wordt geadviseerd dat vrouwen die MHT krijgen voor de preventie van osteoporose 2 jaar na de start daarvan hun lumbale en femorale BMD opnieuw laten meten met hetzelfde DEXA-meetsysteem (expert advies/expert opinion).
- Bij menopauzale vrouwen die MHT krijgen voor de preventie van osteoporose, kan eventueel een marker voor botremodellering (plasma-CTX) gemeten worden (expert advies/expert opinion):
 - als de densitometrische variaties tussen twee onderzoeken moeilijk te interpreteren zijn
 - om het effect van de MHT op de botten in een vroeger stadium te evalueren in specifieke gevallen (patiënten met een hoger fractuurrisico, twijfels over de therapietrouw voor MHT, een a priori te lage dosis oestrogenen enz.).
- In de praktijk bestaat er momenteel geen consensus over de definitie van de botrespons op MHT op basis van de meting van markers van botremodellering. Er kunnen criteria bepaald worden op basis van wat er voorgesteld is voor bisfosfonaten (expert advies/expert opinion, zie volledige aanbevelingen van FR 2021 voor meer details).



Als een MHT voorgeschreven wordt om het risico op fracturen te verlagen bij een vrouw met een verhoogd risico, adviseert FR 2021 ook om een BMD-meting uit te voeren als de MHT stopgezet wordt, en te overwegen andere wijzigingen van de aanpak door te voeren (mogelijke vervanging door een andere behandeling tegen osteoporose en/of aanpassing van de levensstijl en de voeding) (expert advies/expert opinion).

AWMF 2020 wijst erop dat de duur van een specifieke behandeling tegen osteoporose in de eerste plaats afhangt van het geschatte fractuurrisico op dat moment, en in de meeste gevallen minstens 3-4 jaar bedraagt. De richtlijn wijst erop dat de klinische controle essentieel is, omdat de therapietrouw een groot probleem vormt. Volgens de huidige studies zet meer dan een op de twee patiënten het geneesmiddel binnen 1-2 jaar stop.

Volgens FR 2021 hangt de optimale duur van de MHT voor de preventie van osteoporose nog steeds af van het verhoogde risico op borstkanker en moet er ook rekening gehouden worden met de beschikbaarheid van andere behandelingen voor osteoporose. Het advies is als volgt:

“Er moet in de eerste plaats aan MHT gedacht worden als 1^e stap in een langetermijnstrategie om fracturen te voorkomen bij vrouwen die in het begin van de menopauze een risico op osteoporose hebben. Hoewel het risico op die leeftijd weliswaar matig is, zal het toenemen met de leeftijd. Dat rechtvaardigt het latere gebruik van behandelingen tegen osteoporose (raloxifeen, bisfosfonaten, denosumab, teriparatide), waarvan bovenal is aangetoond dat ze werkzaam zijn bij vrouwen met een hoog fractuurrisico en lang na de menopauze. De rol van MHT is dus de echte primaire preventie van het fractuurrisico, door botverlies en afwijkingen van de micro-architectuur bij het begin van de menopauze te voorkomen, en niet zozeer om het fractuurrisico te verlagen, dat nog matig is bij jongere vrouwen.”

Spiermassa

NICE adviseert om vrouwen uit te leggen dat er beperkte bewijzen zijn die aantonen dat MHT de spiermassa en -sterkte kan verbeteren en dat de spiermassa en -sterkte in stand gehouden worden door en belangrijk zijn voor de activiteiten van het dagelijkse leven.

3.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.2.1. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo - Fracturen

Estrogen only versus placebo: Fractures
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)
In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst fracturen. Er werden 2 RCT's (WHI en ERA) gevonden waarin het risico op fracturen gerapporteerd werd. De resultaten voor de aanvullende tijdstippen in de WHI-studie die hier niet gerapporteerd worden, staan in Bijlage 13.4 van de literatuurstudie (volledige (Engelse) versie).
Fracturen
In de WHI-studie was het risico op fracturen lager op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). In de kleinere en kortere ERA-studie (3,2 jaar) werden minder fracturen waargenomen dan met de placebo, maar het verschil was niet statistisch significant.



Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar) was het risico op fracturen **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

In de **postinterventiefase** was het risico op fracturen bij postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een gemiddelde follow-up van 4,3 jaar.

Heupfracturen

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar) was het risico op heupfracturen **lager** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen

- in de **postinterventiefase** na een mediane follow-up van **3,9 jaar**.
- na een gemiddelde **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.

Wervelfracturen

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar) was het risico op wervelfracturen **lager** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

3.1.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo - Fracturen

Estrogen + Progestin versus placebo: Fractures

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial; EMS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor dementie en lichte cognitieve stoornis. Er werden 5 RCT's (WHI, HERS, ERA, EPHT en EMS) gevonden waarin het risico op fracturen gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd waarin het totale aantal fracturen tijdens of op het einde van de interventieperiode gemeten werd. De periode van rapportage varieerde tussen 2 en 5,6 jaar en de grootte van de steekproef varieerde sterk tussen de studies. De resultaten voor de aanvullende tijdstippen in de WHI-studie en andere uitkomsten die hier niet gerapporteerd worden, staan in Bijlage 13.14 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Interventiefase

Op het einde van de interventiefase was het risico op fracturen **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 5,6 jaar) was het risico op heupfracturen **lager** met CEE+MPA dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Postinterventiefase (totale fracturen en heupfracturen)

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor **totale fracturen** en **heupfracturen** bij postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde **postinterventie-follow-up van 2,4 jaar**.



Cumulatieve follow-up (heupfracturen)

Het risico op heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een **cumulatieve follow-up van 13,2 jaar**.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde **cumulatieve follow-up van 19,4 jaar**.

3.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Deze informatie is te vinden in vraag 2 ([2.1.3.](#)).

3.2. Wat zegt de expert? (Joris 2024) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

3.2.1. Inleiding

We zullen de invloed van MHT (menopauzale hormoontherapie) op **musculoskeletale symptomen** bespreken en de gestelde vragen beantwoorden.

- Wat is de invloed van MHT op musculoskeletale symptomen?
 - We zullen commentaar geven op het literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd door de bibliografiegroep.
- We zullen de volgende onderdelen bespreken:
 - **Osteoporose, sarcopenie, artralgie.**
- Waar nodig zullen de verschillende MHT-schema's toegelicht worden (type oestrogeen, therapie met enkel oestrogeen, oestroprogestatieve behandeling (EPT), toedieningsweg van oestrogeen (oraal, transdermaal), type progestageen, tibolon, TSEC (combinatie van oestrogeen en SERM (geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen)).
- Bovendien zullen we, zoals gevraagd, preciseren of deze effecten kunnen verschillen
 - bij vrouwen met of zonder vasomotorische symptomen (VMS);
 - bij vrouwen met of zonder musculoskeletale risicofactoren.
- Tot slot zullen we ingaan op het boteffect van MHT bij vrouwen met een vroege menopauze (vóór de leeftijd van 45 jaar of met premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de leeftijd van 40 jaar).

3.2.2. Osteoporose

3.2.2.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep concludeerde dat er een significant verlaagd risico op osteoporose is bij MHT-gebruik, ongeacht de leeftijd van de vrouw, de duur en de aanvangsleeftijd van de MHT, en ongeacht of de MHT oestrogeentherapie (ET), oestro-progestatieve behandeling (EPT), therapie met tibolon, of TSEC omvat, en dat dit effect tijdens de therapie behouden blijft, maar stopt zodra de MHT wordt gestaakt. (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht)



3.2.2.2. Commentaar

We zijn het eens met deze stelling, hoewel sommige gegevens, maar niet allemaal, wijzen op een langdurig gunstig effect dat aanhoudt na het stopzetten van de therapie. Uit beide WHI-studies bleek dat er ~50 fracturen per 10.000 persoonsjaren (~7 heupfracturen en ~6 wervelfracturen) werden voorkomen bij vrouwen die MHT gebruikten (Cauley 2003). (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht) Het is niet verrassend dat dit effect alleen duidelijk was voor heupfracturen bij oudere vrouwen.

Toch wordt MHT niet aanbevolen voor de behandeling van oudere vrouwen (ouder dan 65-70 jaar) die aan osteoporose lijden, omdat deze vrouwen een hoger risico op beroerte en borstkanker kunnen lopen en omdat er andere geneesmiddelen tegen osteoporose beschikbaar zijn voor vrouwen in deze leeftijdscategorieën. (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht)

De oestrogeendosissen die nodig zijn om osteoporose te voorkomen of te behandelen, vormen een ander discussiepunt. De dosissen die tijdens de WHI-studies werden gebruikt, waren hoger dan de dosissen die tegenwoordig worden angewend. Het bewijs dat lage dosis-oestrogenen dezelfde bescherming tegen breuken bieden als standaard- of hoge dosis-oestrogenen ontbreekt, aangezien er geen grootschalige RCT's (randomised controlled trial) zijn uitgevoerd met lage oestrogeendosissen. Het bewijs dat een lage dosis nog steeds effectief is, is afkomstig van densitometrische studies en van studies betreffende biologische botmarkers, die daarom surrogaateindpunten zijn.

3.2.2.3. Bij vrouwen met risicofactoren voor osteoporose?

Wij zijn het eens met de bibliografiegroep dat voor vrouwen met ernstige osteopenie of osteoporose (gebaseerd op de botmineraaldichtheid) of met klinische risicofactoren voor osteoporose, in de leeftijdsperiode van 50-60 jaar, of binnen 10 jaar na de menopauze, MHT geïndiceerd is, en zeker als deze vrouwen ook last hebben van VSM-symptomen. (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht) Niettemin benadrukken wij dat uit de gecombineerde WHI-studies bleek dat MHT, in vergelijking met een placebo, het fractuurrisico ook verlaagde bij niet-osteoporotische patiënten en ongeacht de FRAX-waarschijnlijkheid en de voorgeschiedenis van valincidenten bij postmenopauzale vrouwen. (Lorentzon 2022)

3.2.2.4. Screening op botmineraaldichtheid

Zoals verschillende richtlijnen aangeven, lijkt het zinvol om osteoporose te screenen aan de hand van de botmineraaldichtheid (BMD) en risicostratificatie. We zijn het eens met deze aanbevelingen en vermelden ook de aanbevelingen van de Belgian Bone Club (BBC), die gebaseerd zijn op stemmen van BBC-leden die de beoordeling hebben voltooid (N= 36) (Sanchez-Rodriguez 2020):

1. De identificatie van risicofactoren kan worden beschouwd als een strategie voor osteoporosescreening; postmenopauzale vrouwen met ≥ 1 belangrijke risicofactor of ≥ 2 bijkomende risicofactoren zouden een formele evaluatie van het fractuurrisico moeten krijgen. (helemaal akkoord: 29 experts/33 - eerder akkoord: 3/33)
2. De eerste screening op osteoporose, gebaseerd op klinische risicofactoren, kan worden uitgevoerd op de leeftijd van 50 jaar of op de leeftijd van de menopauze als deze eerder optreedt (helemaal akkoord: 20/34 - eerder akkoord: 9/34).
3. Een continue opportunistische screening of een nieuwe formele screening om de 2 jaar kan worden overwogen (helemaal akkoord: 15/34 - eerder akkoord: 13).



3.2.2.5. Bijzondere populatie: MHT bij vrouwen met een vroege menopauze (vóór de leeftijd van 45 jaar) of met premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de leeftijd van 40 jaar)

Deze vrouwen worden geconfronteerd met een jarenlang oestrogeentekort en de gevolgen daarvan, zoals botverlies (Gallagher 2007). Bijgevolg hebben ze een veel groter risico op osteoporose. De meeste richtlijnen van wetenschappelijke verenigingen bevelen aan om deze vrouwen tot ten minste de leeftijd van 52 jaar met MHT te behandelen. (Zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht) (ESHRE, NAMS, EMAS, IMS, Yeganeh 2019). Cartwright et al. (2016) voerden een RCT uit bij POI-patiënten en stelden vast dat MHT superieur was aan anticonceptie op basis van oestrogeen-progestageen (COCP) in het verhogen van de botdichtheid in de lumbale wervelkolom bij deze patiënten, maar ook dat beide behandelingen duidelijk superieur waren aan geen behandeling (Cartwright 2016).

3.2.3. Sarcopenie

3.2.3.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep concludeerde dat er beperkt bewijs is dat suggereert dat MHT de spiermassa en -kracht kan verbeteren.

3.2.3.2. Commentaar

We zijn het eens met de bibliografiegroep dat, hoewel veel studies melding maken van een afname van de spiermassa na de menopauze, en een mogelijke/waarschijnlijke invloed van oestrogenen op de spiermassa, de huidige gegevens over de doeltreffendheid van MHT met betrekking tot het behoud van spiermassa inconsistent zijn.

3.2.4. Artralgie

3.2.4.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep gaf geen commentaar op het effect van de menopauze en van MHT op artralgie.

3.2.4.2. Commentaar

Vrouwen klagen vaak over gewrichtspijn en pijn tijdens de peri- en postmenopauze (Dugan 2006). Deze situatie is nog veel erger bij borstkankerpatiënten die behandeld worden met aromatase-inhibitoren (AI) en die extreem lage serumconcentraties oestrogeen hebben. De geassocieerde ongewenste effecten omvatten vaak het carpaal tunnelsyndroom, evenals een constellatie van symptomen waaronder artralgie, gewrichtsstijfheid, en/of botpijn, die zijn beschreven als het AI-geïnduceerd musculoskeletaal syndroom (AIMSS) (Spagnolo 2016, Crew 2007). Deze symptomen kunnen zo ernstig zijn dat 10-20 % van de vrouwen hun AI-behandeling staakt (Spagnolo 2016, Crew 2007, Presant 2007).

In de WHI-studies hadden vrouwen met gewrichtspijn of stijfheid bij aanvang meer kans op verlichting met ofwel een gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie, ofwel met 5.2, dan met



een placebo (Barnabei 2005, Chlebowski 2013). Zo was na 1 jaar oestrogeentherapie het optreden van gewrichtspijn significant lager in de oestrogeen-only-groep vergeleken met de placebogroep (76,3 % versus 79,2 %, $P = 0,001$), evenals de ernst van de gewrichtspijn, en het verschil in pijn tussen de gerandomiseerde groepen hield aan tot en met het derde jaar. De frequentie van gewrichtszwellingen was echter hoger in de oestrogeen-only-groep (42,1 % versus 39,7 %, $P = 0,02$) (Chlebowski 2018).

3.2.5. Algemene conclusies

- MHT wordt aanbevolen voor de preventie en behandeling van osteoporose bij vrouwen met een vroege menopauze (< 45 jaar) en zeker voor POI-patiënten. (Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht)
- MHT wordt aanbevolen bij vrouwen binnen 10 jaar na de menopauze of bij vrouwen jonger dan 60 jaar met osteoporose (gebaseerd op de BMD) of osteopenie in afwezigheid van contra-indicatie voor MHT. (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht)
- MHT wordt niet aanbevolen bij oudere vrouwen voor de behandeling van osteoporose (na 65 jaar). (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht)
- Bij postmenopauzale vrouwen moeten de risicofactoren worden geïdentificeerd en vrouwen die risico lopen op osteoporose, moeten een BMD-screening aangeboden krijgen.
- MHT kan vrouwen met artralgie helpen. (Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht)
- Er zijn onvoldoende gegevens om MHT voor sarcopenie aan te bevelen.

3.3. Wat besluit de jury?

3.3.1. Osteoporose

De jury sluit zich aan bij de volgende vaststellingen en aanbevelingen:

NICE upd 2019 raadt aan om preventief advies te geven aan vrouwen en het risico op breuken uit te leggen. Het risico op osteoporose verschilt van vrouw tot vrouw en wordt mede beïnvloed door levensstijlfactoren. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De wetenschappelijke literatuur bevestigt het positieve effect van MHT op osteoporose, ongeacht de leeftijd, de duur van de MHT-behandeling of de leeftijd waarop vrouwen ermee beginnen.

Ongeacht het type behandeling (alleen oestrogeen, oestrogeen+progesteron, tibolon, sequentiële behandelingen) blijft dit positieve effect behouden tijdens de hele duur van MHT, maar stopt het wanneer de behandeling wordt stopgezet.

De Franse aanbevelingen FR 2021 raden een behandeling tegen osteoporose aan vanaf het begin van de menopauze en in eerste instantie aan vrouwen met een verhoogd risico op breuken, namelijk met een T-score minder dan -2. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

De jury besluit dat wanneer er geen vasomotorische symptomen zijn, de preventie of de behandeling van osteoporose geen indicatie is voor een hormoonsubstitutiebehandeling, behalve bij vrouwen met een hoog risico op osteoporose. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Het wordt afgeraden om MHT te starten als behandeling van osteoporose bij vrouwen ouder dan 65 jaar, gelet op het risico op CVA. Andere, meer geschikte, behandelingen zijn beschikbaar (*GRADE A, sterke aanbeveling*).



Tussen de 50 en 60 jaar, of in de eerste 10 jaar na de menopauze, kan MHT-behandeling worden overwogen voor patiënten met osteopenie of osteoporose, en is ze aangewezen voor patiënten die klagen over vasomotorische stoornissen.

In het geval van vroege menopauze (40-45 jaar) en POI (<40 jaar) is MHT aangewezen om aan deze patiënten botbescherming te bieden. Deze preventieve behandeling wordt tot minstens de leeftijd van 51 jaar voortgezet, waarna de risico-batenverhouding wordt geherevalueerd. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Sinds 1 augustus 2010 voorziet het RIZIV in een terugbetaling van botdensitometrie voor patiënten met bijzondere risicofactoren.

1° groep 1 : vrouwen van meer dan 65 jaar met een familiale geschiedenis van osteoporose namelijk een heupfractuur bij familie van de eerste of tweede graad;

2° groep 2 : ongeacht de leeftijd of geslacht; indien één of meer van de volgende risicofactoren aanwezig zijn :

a) niet oncologische low impact wervelfractuur;

b) antecedent van een perifere low impact fractuur met exclusie van fractuur ter hoogte van vingers, tenen, schedel, gelaat of van de cervicale wervelzuil;

c) patiënten met een voorgeschreven corticotherapie van meer dan 3 maand opeenvolgend aan een equivalent van > 7.5 mg prednisolone/dag;

d) oncologische patiënten onder anti-hormonale therapie of in menopauze als gevolg van de oncologische therapie;

e) patiënten met minstens één van de volgende risico aandoeningen :

1° reumatoïde artritis;

2° evolutieve niet behandelde hyperthyreoïdie;

3° hyperprolactinemie;

4° langdurig hypogonadisme (inbegrepen therapeutische orchidectomie of langdurige behandeling met een « gonadotrophine-releasing-hormone » (GnRH) analoog);

5° renale hypercalciurie;

6° primaire hyperparathyreoïdie;

7° osteogenesis imperfecta;

8° Ziekte/Syndroom van Cushing;

9° anorexia nervosa met Body Mass Index < 19 kg/m²;

10° vroegtijdige menopauze (< 45 jaar).

Het onderzoek kan herhaald worden na vijf jaar volgens dezelfde toepassingsregels.

De jury meent dat een botdensitometrie zou moeten gebeuren rond de leeftijd waarop de menopauze begint of volgens de berekening van de FRAX-score. (<https://www.fraxplus.org/calculation-tool/>)



De jury stelt ook voor om na twee jaar behandeling opnieuw een botdensitometrie uit te voeren in geval van bestaande osteopenie of osteoporose.

Er wordt aangeraden om calcium en vitamine D te gebruiken⁴ en om op regelmatige basis cardiovasculaire en spierversterkende oefeningen te doen ruim vóór de aanvang van de menopauze. In het kader van preventie van osteoporose meent de jury dat zo veel mogelijk sport beoefenen in deze levensfase moet worden aangemoedigd.

3.3.2. Sarcopenie

Preventie van sarcopenie is geen indicatie voor een MHT-behandeling.

3.3.3. Artralgie

De bibliografiegroep gaf geen commentaar op het effect van MHT op artralgie. De jury volgt de expert en besluit dat MHT kan helpen bij artralgie tijdens de menopauze. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)

⁴ De jury verwijst naar de consensusvergadering van 28 mei 2015: Het rationeel gebruik van calcium en vitamine D. Het juryrapport vindt u [hier](#). (1.1.2.3. Vraag 6: Welke zijn aan te raden dosissen vitamine D-supplementen voor de preventie van osteoporose en broosheidsfracturen? En 1.2.1. Vraag 7: In welke dosis wordt calciumsupplement toegediend als aanvulling van vitamine-D-supplementen en moet die dosis calcium worden aangepast aan de dosis calcium die via de voeding wordt opgenomen en die naar voren komt uit de anamnese?)



Deel 4. Invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen

Juryvragen:

Wat is de invloed van MHT op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen (zoals Alzheimer, depressie, brain fog, ...)?

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren





4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NHG 2022

Er worden geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven met betrekking tot neurologische of psychische effecten.

Cognitieve functie, dementie en de ziekte van Alzheimer.

AWMF 2020 (niveau van bewijs LLA, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++) en NICE upd 2019 bevelen aan om aan menopauzale vrouwen uit te leggen dat het onduidelijk is of MHT voor de leeftijd van 65 jaar invloed heeft op het risico op dementie. De beschikbare gegevens zijn afkomstig van studies van lage kwaliteit en tonen geen sterke bewijzen voor een conclusie over een beschermend of negatief effect van MHT.

FR 2021 beveelt aan om MHT niet uitsluitend op te starten voor de preventie van de ziekte van Alzheimer (Graad C) of voor de preventie van cognitieve achteruitgang (Graad B). Met betrekking tot cognitieve achteruitgang vermeldt FR 2021 verder nog dat een MHT die laat opgestart wordt schadelijk is op dat vlak volgens de WHIMS-studie, en dat toevoeging van medroxyprogesteron dat nog meer is.

FR 2021 beveelt aan om geen menopauzale hormoontherapie voor te schrijven aan vrouwen met de ziekte van Alzheimer (Graad C).

Stemmingsstoornissen, angst en depressie

AWMF 2020 vermeldt dat MHT overwogen kan worden voor de behandeling van stemmingsstoornissen als de psychische symptomen optreden of verergeren als gevolg van de menopauze (niet geformuleerd als formele aanbeveling).

NICE upd 2019 beveelt aan om MHT te overwegen voor de verlichting van somberheid die optreedt als gevolg van de menopauze. Ook cognitieve gedragstherapie moet overwogen worden om somberheid of angst als gevolg van de menopauze te verlichten.

Zorg ervoor dat menopauzale vrouwen en de zorgverleners die hen behandelen begrijpen dat er geen duidelijke bewijzen zijn dat SSRI's of SNRI's helpen om somberheid te verlichten bij menopauzale vrouwen bij wie geen depressie vastgesteld is (NICE upd 2019).

Volgens AWMF 2020 zijn er onvoldoende bewijzen om MHT of psychotherapie aan te bevelen als behandeling voor perimenopauzale depressie. De indicatie voor farmacologische behandeling van depressie in de perimenopauze moet de algemene behandelingsrichtlijnen volgen (geen rechtstreekse studies naar de werkzaamheid in de perimenopauze). AWMF 2020 voegt daaraan toe dat er momenteel geen duidelijk bewijs is voor de differentiële werkzaamheid van antidepressiva volgens de menopauzale status (niveau van bewijs LLA, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).



4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.2.1. Hormoontherapie voor de behandeling van menopauzale symptomen

4.1.2.1.1. Oestrogeen versus placebo voor algemeen psychisch welzijn

Estrogen versus placebo for global psychological well-being
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Wiklund 1993a, Derman 1995, Baerug 1998, Rozenbaum 2002, Speroff 2003, Haines 2003, Gelfand 2003, Yang 2004, Nielsen 2006, Simon 2007, Utian 2009, Bachmann 2010, Demetrio 2011, Pinkerton 2013

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 14 RCT's gevonden waarin het effect van een vorm van oestrogeentherapie op het algemeen psychisch welzijn vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal oestradiol +/- norethisteron;
- oraal oestradiol + norgestimaat;
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol;
- neusspray met oestradiol +/- progesteron;
- vaginale ring met oestradiol + progestine;
- oraal CEE + MPA;
- transdermale gel met oestradiol;
- oraal CEE + of bazedoxifen.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

Van 8 studies werd de methodologische kwaliteit als laag beoordeeld. Van 6 studies werd de methodologische kwaliteit als redelijk beoordeeld.

De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen** het **algemeen psychisch welzijn** beter dan een placebo. (GRADE C)

4.1.2.1.2. Oestrogeen versus placebo voor depressieve symptomen

Estrogen versus placebo for depressive symptoms
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)
Including: Campbell 1977, Coope 1981, Wiklund 1993a, Derman 1995, Saletu 1995, Bech 1998, Polo-Kantola



1999, Soares 2001, Speroff 2003, Gambacciani 2003, Rudolph 2004, Yang 2004, Onalan 2005, Pefanco 2007, Baksu 2009, Hassa 2010, Demetrio 2011, Polisseni 2013

Additional RCT: Gordon 2018

In een systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 18 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- oraal CEE +/- MPA,
- oraal piperazine-oestron,
- pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol,
- oraal oestradiol +/- noresthisteron of dienogest of progesteron,
- transdermale gel met oestradiol,
- vaginale ring met oestradiol + progestine.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de depressieve symptomen** beter dan een placebo. (GRADE B)

In een andere RCT door Gordon 2018 bij perimenopauzale en vroeg-postmenopauzale vrouwen zonder huidige majeure depressie werd het effect van transdermaal oestradiol plus intermitterend gemicroniseerd progesteron op de incidentie van klinisch significante symptomen van depressie vergeleken met dat van een placebo.

De studie vertoonde ernstige methodologische problemen die ons vertrouwen in de resultaten beperken: de verhulling van de toewijzing was ontoereikend (de actieve pleisters verschilden van de placebopleisters), er was een grote en ongelijke drop-out (19,8% in de placebogroep en 26,7% in de groep met oestradiol + progesteron) en er was een risico op vertekening als gevolg van selectieve rapportering.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de klinisch significante depressieve symptomen** beter dan een placebo. (GRADE C)

4.1.2.1.3. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij perimenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in perimenopausal women

Bibliography: Zhang 2023

Including:

Schmidt 2000, De Novaes Soares 2001, Morgan 2005, Kulkarni 2018, Schmidt 2021

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een



depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij perimenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- Tibolon
- Geconjugeerd oestrogeen

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: voor alle individuele studies waren de steekproeven erg klein (< 50) en was de duur kort (6-24 weken).

Bij perimenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming beter dan een placebo. (GRADE C)

4.1.2.1.4. Oestrogeen versus placebo voor de behandeling van depressie bij postmenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women
Bibliography: Zhang 2023
Including: Berlanga 2003, Morrison 2004, Rudolph 2004, Rasgon 2007, Karsidag 2012

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij postmenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

- Pleister voor transdermaal gebruik met oestradiol
- Tibolon
- Oraal oestradiol + dienogest
- Oraal oestradiol + norethisteron

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: in 3 van de individuele studies was de steekproef erg klein (n < 50) en alle studies waren van korte duur (6-24 weken). In één studie werd het risico op vertekening erg hoog geacht omdat er van de geplande interventie afgeweken werd.



Bij **postmenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming** niet beter of slechter dan een placebo. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

4.1.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo – Cognitie en dementie

4.1.2.2.1. Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis

Estrogen only versus placebo: dementia and mild cognitive impairment
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen-only trial; WHIMS Estrogen-only trial, WHISCA Estrogen-only trial; WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor aandoeningen aan de galblaas.

De resultaten voor de uitkomsten waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis werden verkregen uit de Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) en Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). De WHIMS-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 65 en 79 jaar oud waren en die geen waarschijnlijke dementie vertoonden. De WHISCA-studie was een bijstudie van de WHIMS-studie die 3 jaar na het begin van de WHI- en de WHIMS-studie begon en waarin de veranderingen in de domeinspecifieke cognitieve functies meer in detail geëvalueerd werden. De resultaten voor met dementie samenhangende mortaliteit werden verkregen uit de WHI-studie.

Waarschijnlijke dementie

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor waarschijnlijke dementie bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (*GRADE B*)

Lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst lichte cognitieve stoornis bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (*GRADE B*)

Waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar) was het **risico** op 'waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis' **hoger** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Met dementie samenhangende mortaliteit

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst sterfte door dementie bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE C*)

In de **postinterventiefase** was het risico op mortaliteit door dementie bij postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een median follow-up van 10,8 jaar.

Het risico op mortaliteit door dementie bij postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE dan met de placebo na een median **cumulatieve follow-up** van 17,7 jaar.



4.1.2.2.2. Algemene cognitieve functie

Estrogen versus placebo: global cognitive function

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen-only trial; WHISCA Estrogen-only trial; WHIMSY Estrogen-only trial; ULTRA Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie.

Er waren 4 RCT's (WHIMS, WHISCA, WHIMSY en ULTRA) waarin de algemene cognitieve functie beoordeeld werd met het 3MSE-onderzoek (Modified Mini-Mental State) of het TICS-m-onderzoek (Telephone Interview for Cognitive Status-modified). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in tijdsplanning.

Er werd nagegaan of het behandelingseffect in de ULTRA-studie afhankelijk was van de algemene cognitieve score van de deelnemster bij aanvang, en er werden geen verschillen gezien. Zie Bijlage 13.3.2 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)) voor details.

Op het einde van de interventiefase waren **de cognitieve stoornissen groter** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

In de postinterventiefase was er **geen verschil** in algemene cognitieve functie tussen CEE en de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

4.1.2.2.3. Andere maatstaven voor cognitie

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werden vier RCT's gevonden (WHISCA, WHIMSY, UTRA en ELITE-Cog) waarin andere maatstaven van de cognitieve functie geëvalueerd werden (bijv. ruimtelijk inzicht, verbale kennis, werkgeheugen, enz.). De resultaten zijn te vinden in Bijlage 13.3.3 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in uitkomstmaten. Voor de meeste uitkomsten werden geen verschillen waargenomen.

4.1.2.3. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo – Cognitie en dementie

4.1.2.3.1. Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis

Estrogen + Progestin versus placebo: dementia and mild cognitive impairment

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor dementie en lichte cognitieve stoornis.

De resultaten voor de uitkomsten waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis werden verkregen uit de Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) en Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). De WHIMS-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 65 en 79 jaar oud waren en die geen waarschijnlijke dementie vertoonden. De WHISCA-studie was een bijstudie van de WHIMS-studie die 3 jaar na het begin van de WHI- en de WHIMS-studie begon en waarin de veranderingen in de domeinspecifieke



cognitieve functies meer in detail geëvalueerd werden. De resultaten voor met dementie samenhangende mortaliteit werden verkregen uit de WHI-studie.

Waarschijnlijke dementie

Op het einde van de interventiefase was het **risico** op waarschijnlijke dementie **hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE C)

In de WHIMS-studie werd een hoger risico op waarschijnlijke dementie waargenomen. In de WHISCA-studie werd geen verschil met de placebo waargenomen, maar het aantal evenementen in die studie was erg laag (5 versus 6).

Lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst lichte cognitieve stoornis bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (GRADE B)

Waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor 'waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis' bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (GRADE B)

Met dementie samenhangende mortaliteit

Op het einde van de interventiefase werden geen gevallen van mortaliteit door dementie waargenomen (mediane follow-up van 7,2 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de mortaliteit door dementie in de postinterventiefase (mediane follow-up: 12,5 jaar) of na een mediane cumulatieve follow-up van 17,7 jaar.

4.1.2.3.2. Algemene cognitieve functie

Estrogen + Progestin versus placebo: global cognitive function
Bibliography: Gartlehner 2022 (WHIMS Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHIMSY Estrogen + progestin trial; KEEPS-Cog Estrogen plus progestin trial; KEEPS-MRI)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie.

Er waren 3 studies (HERS, KEEPS and WHI) met in het totaal 6 substudies (HERS; KEEPS-Cog; KEEPS-MRI; WHIMS; WISCA en WHIMSY) waarin de algemene cognitieve functie beoordeeld werd met het 3MS-onderzoek (Modified Mini-Mental State) of het TICS-m-onderzoek (Telephone Interview for Cognitive Status). De KEEPS-Cog- en de KEEPS-MRI-studie waren substudies waarin patiënten uit de KEEPS-studie opgenomen werden. De WHIMS- en de WISCA-studie worden hoger vermeld. De WHIMSY-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 50 en 55 jaar oud waren. Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. Het behandelingsschema in de HERS-studie was vergelijkbaar met dat in de WHI-studies.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen **op het einde van de interventiefase**. (GRADE B)

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen **in de postinterventiefase**.



4.1.2.3.2. Andere maatstaven voor cognitie

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werden vier RCT's gevonden (EMS, HERS, WHISCA en WHIMSY) waarin andere maatstaven van de cognitieve functie geëvalueerd werden (bijv. ruimtelijk inzicht, verbale kennis, werkgeheugen, enz.). De resultaten zijn te vinden in Bijlage 13.13.3 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in uitkomstmaten. Voor de meeste uitkomsten werden geen verschillen waargenomen.

4.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Deze informatie is te vinden in vraag 2 ([2.1.3.](#)).

4.2. Wat zegt de deskundige? (Depypere 2023) (*volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Commentaar op de gegevens uit de literatuurstudie (zie punt “4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?”)

Cognitieve functie, dementie en de ziekte van Alzheimer

1. Inleiding: Het literatuuroverzicht en de richtlijnen in verband met dementie geven een correcte weergave van de inzichten in verband met de relatie tussen hormoon therapie tijdens de menopauze en dementie. Toch zijn er echter belangrijke problemen met studies in verband met dementie.
 - De belangrijkste vorm van dementie, althans bij de vrouw, is Alzheimer's dementie (AD: Alzheimer's Disease). Dit is een aandoening waarbij de neuronen zelf afsterven. Op termijn zal er een te kort aan neuronen ontstaan, om een goede cognitie te bewerkstelligen. Hierdoor ontstaan afhankelijk van de getroffen gebieden in de hersenen, verschillende ziektebeelden. Zowel cognitief, motorisch als emotioneel geraakt een persoon met AD in een deficit, waardoor autonoom functioneren niet meer mogelijk wordt.
 - Vasculaire dementie ontstaat door verstoring van de doorbloeding van de hersenen. Bij een bloeding of een trombose in een belangrijk bloedvat ontstaat een belangrijk klinisch beeld. Meestal ontstaat dan een beeld van een TIA; of een indien blijvend schade ontstaat krijgt men het beeld van een hersenverlamming. Studies tonen aan dat vrouwen, veel meer dan mannen, gevoelig zijn voor hersenbloedingen of trombosen (Leening 2014). Beperkte toename van de bloeddruk tussen de laat reproductieve periode geeft aanleiding tot meer beschadiging van de hersenbloedvaten met dementie als gevolg (Gilsanz 2017). Kleine, repetitieve bloedingen of trombose vorming geven gestage uitval van kleine gebieden. Dit leidt tot milde cognitieve achteruitgang en uiteindelijk dementie.
 - Andere oorzaken van dementie zijn: de ziekte van Parkinson, de ziekte van Creutzfeldt-Jacob, metabole en infectieuze oorzaken
2. Het probleem in de literatuur is ten eerste; dat verschillende oorzaken van dementie niet van elkaar onderscheiden worden en in de meeste studies wordt dementie als één entiteit genomen, wat ook de oorzaak is. Ten tweede is het moeilijk een relatie te leggen tussen het geven van hormonen en dementie; dit omwille van het feit dat menopauze optreedt rond de leeftijd van 51

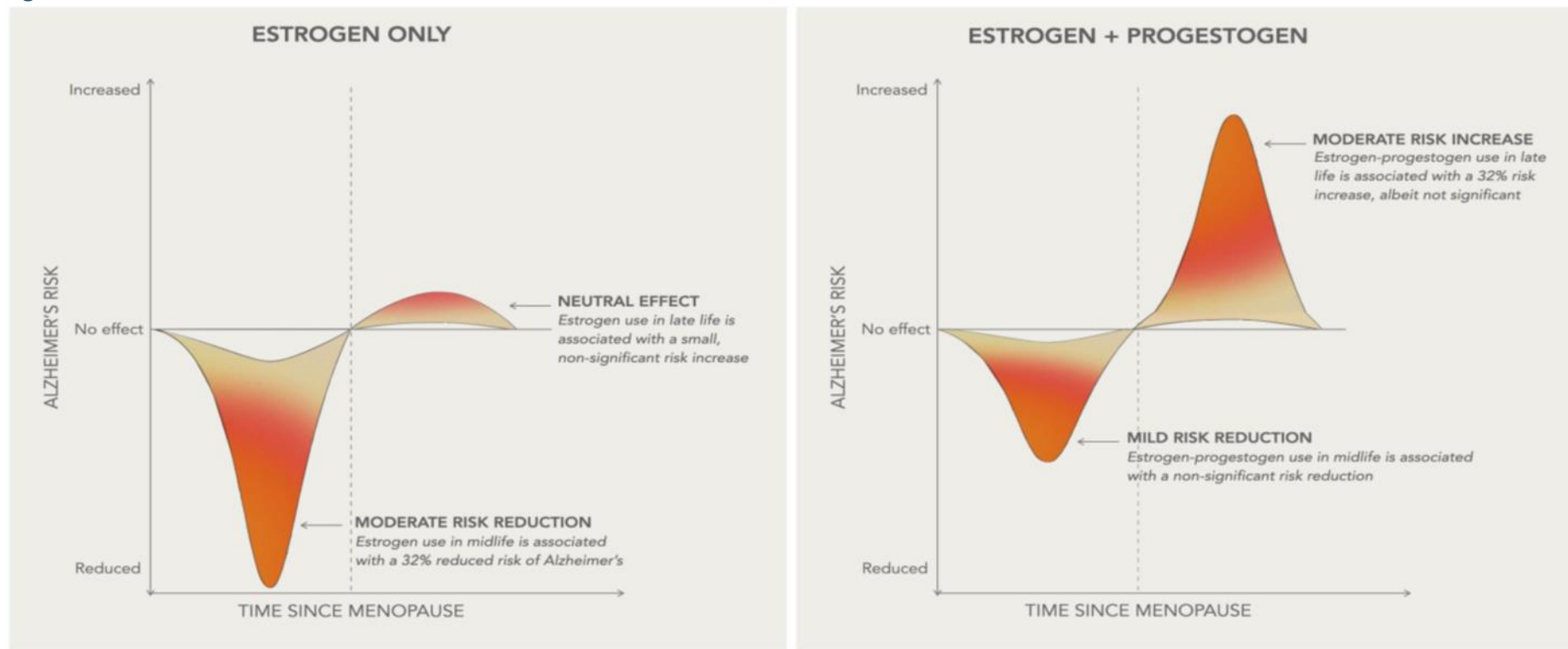


jaar en dat dementie meestal pas duidelijk wordt 20 of 30 jaar later. Een gerandomiseerde studie doen gedurende meer dan 10 jaar is vrijwel niet haalbaar qua follow up en zeker niet qua budget. Ten derde, hebben de meeste gerandomiseerde studies (WHIMs (Espeland 2004), weegt altijd zwaar door gezien de grootte van de studie) vrouwen geïnccludeerd op late leeftijd. Bij de WHIMs-studie was de gemiddelde leeftijd bij inclusie 68 jaar. Ten vierde zijn veel studies, waaronder de WHIMs, met hoog gedoseerde orale oestrogenen met synthetische androgene progestativa gebeurd.

3. Een studie doen bij vrouwen boven de 65 jaar is een studie doen bij vrouwen met al een gecompromitteerde vasculaire situatie. Het is gekend dat wanneer er al atheromatose plaques zijn ter hoogte van de bloedvaten, hormonen MMP9 zullen stimuleren. Dit protease zal de plaques onstabiel maken en daardoor is er een verhoogde kans op trombose. Het is dan ook logisch dat studies zoals de WHIMs op korte termijn het risico op dementie (met een vasculaire oorzaak) zal verhogen. WHIMs is een onderdeel van de WHI en als men kijkt naar de lange follow up van de ganse populatie dan ziet men op lange termijn (18 jaar opvolging, Manson 2017) dat er minder dementie optreedt.
4. De laatste jaren kan men met Amyloid en Tau pet scans vroegtijdig Amyloid en Tau neerslag ter hoogte van de hersenen opsporen (Prvulovic 2011). Dit is een manier om de progressie naar AD op te sporen. Belangrijk is, dat hierdoor vroeger AD-medicatie kan worden gegeven om de progressie naar dementie af te remmen. Reeds een tiental jaar kan men ook Amyloid en Tau dat via het cerebrospinaal vocht in de bloedbaan komt doseren. Zo kan men via het bloed de conditie van de hersenen monitoren (Ferretti 2018). Uit een recente studie (Depypere 2022) is gebleken dat, gebruik makend van deze serum parameters we de invloed van het toedienen van hormonen op Amyloid en Tau kunnen bestuderen.
5. Het belang van APO E. Ieder van ons maakt Apo E aan. Dit lipoproteïne zorgt voor het transport van de vetten tussen de cellen. Er zijn verschillende varianten van Apo E, namelijk E2, E3, E4. Het is aangetoond dat E4 draagsters een zes maal hoger risico hebben op AD. Bij homozygote E4E4 zou dit risico nog hoger liggen. Er zijn momenteel geen gerandomiseerde studies die de invloed van hormonen op dementie, die Apo E genotype hebben, bepaald. Er zijn enkel observationele studies met Apo E en hormonen. De studie van Depypere et al, toont aan dat innemen van hormonen bij gezonde, recent gemenopauzeerde vrouwen met Apo E4 draagsterschap, een duidelijk gunstige invloed heeft op Amyloid en Tau in het bloed.
6. Er zijn overtuigende studies dat verstoring van de slaap, o.a. door warmteopwellingen, een verhoogde amyloid opstapeling veroorzaakt. Dit verhoogt de kans op dementie (Saeed 2017). Het is duidelijk bewezen dat het toedienen van hormonen de nachtrust kan herstellen.

7. De invloed van hormonen op de kans op het ontwikkelen van dementie (van 6 gerandomiseerde en 45 case control, en observationele studies (Nerattini 2023) heeft een mooi overzicht in grafiek vorm:

Figuur 9.





8. Besluit: hormonen innemen om dementie te voorkomen op late leeftijd, zal de kans op vasculaire incidenten verhogen en daardoor zal vasculaire dementie in de hand worden gewerkt. Vroeg en lang toedienen van hormonen ter preventie van dementie lijkt veelbelovend maar kan enkel in studieverband. Vrouwen die Apo E4 draagsters zijn, zijn echte risico-vrouwen om dementie te ontwikkelen.

Stemmingsstoornissen, angst en depressie

Depressie en angststoornissen zijn geen indicatie om hormonen op te starten in de menopauze. Anderzijds is het gekend dat depressies vaak worden uitgelokt door stress of door belangrijke veranderingen. Het postpartum is een typische periode met grote belasting en daling van de hormoonspiegels. De post partum periode is dus voor alle vrouwen een belangrijke emotionele en fysische beproeving. Postpartum-depressies komen dan ook vaak voor. Menopauze en de menopauze transitie is ook een belangrijke beproeving waar hormonale stabiliteit uit evenwicht wordt gebracht. Deze periode is ook een risico periode voor het hervat in een depressie. Anderzijds heeft een recente studie 'Securex samen met Ugent' aangetoond dat de kans op burn out verdubbelde bij vrouwen met menopauze klachten (Kiss 2024).

Het gezamenlijk behandelen van een depressie of burn out (door de psychiater en/of huisarts) met antidepressiva kan zeer zeker gelijktijdig met het innemen van hormonen om de hormonale balans te herstellen. Eénmaal de balans hersteld is, kunnen vaak antidepressiva sneller worden afgebouwd. Oestrogenen zullen vermoeidheid, libido, stijfheid, nachtrust,... snel verbeteren. Dit vormt meteen de basis om de herstelbehoefte te verbeteren.

4.3. Wat besluit de jury?

Er is geen overtuigend bewijs dat MHT het risico op dementie vermindert, ook niet wanneer het de eerste tien jaar van de menopauze wordt opgestart. De richtlijnen NICE en AWMF 2020 raden aan om vrouwen te informeren over dit gebrek aan bewijs.

MHT is gecontra-indiceerd bij bewezen dementie.

De richtlijnen FR 2021 raden af om MHT op te starten louter ter preventie van de ziekte van Alzheimer of een cognitieve achteruitgang.

De jury is het eens met deze verschillende aanbevelingen. (*Expert advies/Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury merkt evenwel op dat er een gebrek is aan recente studies die een onderscheid maken tussen de verschillende soorten dementie en die een populatie bestuderen rond de leeftijd van de menopauze.

De jury is van mening dat er onderzoek moet worden gedaan naar de mogelijke invloed van MHT op de verschillende soorten dementie.

Oestrogenen zouden een gunstig effect kunnen hebben op symptomen van depressie tijdens de perimenopauze en de menopauze (*Expert advies/expert opinion*). MHT wordt evenwel toch niet aangeraden bij stemmingsklachten, noch bij somberheid die voorkomt uit de menopauzale status. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)



Deel 5. Invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen

Juryvragen:

Wat is de invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen (ischemische hart- en vaatziekten, veneuze trombo-embolie, ...)?

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren





5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

FR 2021 wijst erop dat bijna alle studies uitgevoerd zijn met een oraal geconjugueerd paardenoestrogeen (CEE), al dan niet in combinatie met medroxyprogesteronacetaat (MPA).

Het basisniveau van het cardiovasculaire risico van menopauzale vrouwen hangt sterk af van de risicofactoren. Alle richtlijnen bevelen aan om de cardiovasculaire risicofactoren optimaal onder controle te brengen, zodat ze geen contra-indicatie vormen voor MHT.

Patiënten met risicofactoren

Voor de menopauze adviseert FR 2021 een individuele beoordeling van het cardiovasculaire risico (graad A). FR 2021 beveelt aan om geen MHT te starten na een myocardinfarct of ischemisch CVA (Graad B).

AWMF 2021 vermeldt dat de vasculaire risicofactoren geëvalueerd en behandeld moeten worden voor er een MHT wordt opgestart.

NHG 2022 beveelt aan om het gebruik van MHT te ontmoedigen bij een voorafgaande diagnose van VTE, met of zonder trombofilie (die geldt niet voor vrouwen die anticoagulantia innemen) of een voorafgaande diagnose van cardiovasculaire ziekte. Het beveelt tevens aan om de opties om het individuele risico te verlagen te bespreken, zoals rookstop, minder alcohol drinken, meer bewegen en afvallen. Minder alcohol drinken kan ook het aantal warmteopwellingen verminderen.

Als er een persoonlijke voorgeschiedenis is van VTE, obesitas of biologische trombofilie (factor V Leiden-mutatie, protrombine G20210A-mutatie), raadt FR 2021 het gebruik van orale oestrogenen af (Graad A). In die situaties kan eventueel een cutaan oestradiol in combinatie met progesteron voorgeschreven worden, afhankelijk van de risico-batenverhouding van MHT bij de individuele patiënte (Graad C). Ook NICE upd 2019 beveelt aan om de voorkeur te geven aan transdermale boven orale MHT bij menopauzale vrouwen met een verhoogd risico op VTE, met inbegrip van vrouwen met een BMI van meer dan 30 kg/m², en om te overwegen om menopauzale vrouwen met een hoog risico op VTE (bijvoorbeeld omdat ze een zware familiale voorgeschiedenis van VTE of erfelijke trombofilie hebben) door te verwijzen naar een hematoloog voor evaluatie voor er een MHT voorgeschreven wordt.

Opstarten van MHT

De timing-hypothese: FR 2021 beveelt aan om binnen 10 jaar na de fysiologische menopauze met MHT te starten (Graad B). AWMF 2020 beveelt aan om voor de leeftijd van 60 jaar te starten met MHT voor de behandeling van menopauzale symptomen (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan de combinatie van cutaan oestradiol en progesteron om het risico op ischemisch CVA als gevolg van MHT te beperken (Graad B).

Ook AWMF 2020 en NICE upd 2019 geven specifieke aanbevelingen om vrouwen te informeren over de verschillende risico's:

- Wat het cardiovasculaire risico betreft:
 - MHT verhoogt het cardiovasculaire risico niet als het gestart wordt bij vrouwen jonger dan 60 jaar, en beïnvloedt de cardiovasculaire mortaliteit niet (NICE upd 2019).
 - EPT verhoogt het cardiovasculaire risico niet of slechts licht, en ET verhoogt of verlaagt het cardiovasculaire risico niet (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).



- Wat het risico op TVE betreft:
 - Het risico op trombo-embolie is verhoogd met orale MHT (ET en EPT) en is hoger dan met transdermale toepassing (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++ en NICE upd 2019).
 - Het risico van transdermale MHT in de standaard therapeutische dosis is niet hoger dan het basisrisico in de populatie (NICE upd 2019).
- Wat het risico op cerebrovasculaire accidenten betreft:
 - Orale EPT kan het risico op ischemische cerebrovasculaire accidenten verhogen, maar dat is niet het geval voor transdermale ET (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++ en NICE upd 2019).
- Wat coronaire hartziekte betreft:
 - Het basisniveau van het risico op coronaire hartziekte en CVA van vrouwen rond de leeftijd van de menopauze varieert afhankelijk van de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren (NICE upd 2019).
 - MHT met alleen ET verhoogt het risico op coronaire hartziekte niet of verlaagt het, en EPT verhoogt het risico op coronaire hartziekte licht of niet (AWMF 2020, NICE upd 2019).
 - MHT is niet geschikt voor de preventie van coronaire hartziekte (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).

Trombo-embolie

NHG 2022 bevestigt dat een monotherapie met EPT of ET het risico op VTE kan verhogen (vooral met orale oestrogenen).

AWMF 2020 meldt dat er geen bewijzen zijn dat transdermale vormen het risico op trombo-embolie verhogen. FR 2021 (NP2) en NICE upd 2019 stellen allebei dat cutaan oestradiol het risico op VTE niet lijkt te verhogen in de algemene bevolking.

Het gebruik van vaginaal oestradiol als behandeling voor vulvovaginale atrofie lijkt het risico op VTE niet te verhogen (FR 2021, NP3). Volgens NHG 2022 is dat onbekend.

Volgens FR 2021 lijkt het risico op VTE hoger te zijn met CEE dan met 17 β -oestradiol (FR 2021, NP2).

Bij obese vrouwen of vrouwen met een persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, V Leiden-mutatie of G20210A-protrombine-mutatie, verhoogt MHT met orale ET het risico op een recidief van VTE (NP1). MHT met cutane ET lijkt een neutraal effect te hebben op het risico op recidief van VTE (NP3) (FR 2021).

Cerebrovasculaire accidenten

De conclusie van NICE upd 2019 luidt dat er geen duidelijke bewijzen zijn voor een hoger risico op beroerte bij menopauzale vrouwen die MHT gebruiken en jonger dan 65 jaar zijn als ze stoppen met MHT.

NHG 2022 stelt dat EPT het risico op beroerte mogelijk verhoogt, vooral in het geval van een continue combinatietherapie. Met een sequentiële combinatietherapie lijkt het risico minder te stijgen. Ook een monotherapie met ET kan het risico op beroerte verhogen (met orale ET).

De combinatie van transdermale ET en natuurlijk progesteron lijkt het risico op ischemische beroerte niet te verhogen. (AWMF 2020; FR 2021, NP3).

In de praktijk rijst de vraag of dit hoge risico op beroerte onder MHT ook geldt voor vrouwen die minder dan tien jaar na het begin van de menopauze met MHT beginnen (AWMF 2020).



Coronaire hartziekte

De conclusie van NICE upd 2019 luidde dat er geen duidelijke bewijzen zijn voor een hoger risico op coronaire hartziekte bij menopauzale vrouwen die MHT gebruiken en jonger dan 65 jaar zijn als ze stoppen met MHT. Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat coronaire hartziekte aanzienlijk toeneemt bij vrouwen met vooraf bestaande aandoeningen die MHT gebruiken. Volgens NICE upd 2019 waren die bewijzen niet sluitend genoeg om een negatieve aanbeveling op te stellen ter informatie.

FR 2021 vermeldt dat het gebruik van CEE niet gepaard gaat met een toename van het risico op MI, ongeacht de duur van het gebruik (NP1). Tijdens het eerste jaar van het gebruik is het risico op een eerste event echter verhoogd (NP2). Ook het risico op een recidief van MI is verhoogd tijdens het eerste jaar van gebruik van een CEE en MPA (NP2). Nog volgens FR 2021 is het risico op MI significant lager als MHT minder dan 10 jaar na de menopauze gebruikt wordt (NP2) en kan het lager zijn als de MHT voor de leeftijd van 60 jaar gebruikt wordt (NP3). AWMF 2020 concludeert eveneens dat de effecten verschillen bij vrouwen die in de eerste 10 jaar of later met MHT gestart zijn, en in de leeftijdsgroepen onder en boven de 60.

De wijze van toediening van ET lijkt het risico op myocardinfarct niet te beïnvloeden, maar er is slechts een kleine gerandomiseerde studie beschikbaar (AWMF 2020; FR 2021, NP3).

Het type van ET heeft geen invloed op het risico op myocardinfarct (FR 2021n NP2).

NHG 2022 stelt dat EPT het risico op coronaire hartziekte mogelijk verhoogt, vooral in het geval van een continue combinatietherapie. Met een sequentiële combinatietherapie lijkt het risico minder te stijgen.

Het risico op myocardinfarct kan verlaagd zijn als de MHT voor de leeftijd van 60 jaar gebruikt wordt (AWMF 2020, FR 2021).

Tibolon

In de studies met tibolon werd geen stijging van het risico op myocardinfarct waargenomen, maar het aantal events was laag (NP2). De behandeling met tibolon ging niet gepaard met een stijging van het risico op VTE, maar de incidentie van die events was zeer laag in die twee studies (NP2). Het risico op beroerte was echter hoger bij vrouwen ouder dan 60 die met tibolon 1,25 mg behandeld werden dan bij vrouwen die de placebo kregen (FR 2021).

Verschillen tussen progestagenen

Progesteron: Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over coronaire hartziekte, beroerte en VTE. FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met progesteron.

Dydrogesteron: Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over het risico op coronaire hartziekte, beroerte en VTE (hoewel de weinige onderzoeken die beschikbaar zijn niet op een verhoogd risico lijken te wijzen). FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met dydrogesteron.

Chloormadinonacetaat en medrogestonacetaat: FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met chloormadinonacetaat en medrogestonacetaat (NP2).

Nomegestrolacetaat en pomegeston: Het risico op VTE is verhoogd met nomegestrolacetaat en pomegeston, zelfs in combinatie met cutaan oestradiol in de algemene populatie (FR 2021, NP2).



Medroxyprogesteron: NHG 2022 wijst erop dat medoxyprogesteron het risico op VTE kan verhogen, en volgens AWMF 2020 gaat het mogelijk met een zeer hoog risico gepaard. Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over het risico op coronaire hartziekte en beroerte.

Norethisteron: Volgens NHG 2022 kan het leiden tot een verhoogd risico op VTE, coronaire hartziekte en beroerte.

NHG 2022 heeft geen studies gevonden naar ernstige bijwerkingen van drospirenon en lynestrenol.

Volgens FR 2021 heeft het type van progestageen dat aan de ET wordt toegevoegd geen invloed op het risico op myocardinfarct (NP3). AWMF 2020 vermeldt dat de effecten van progestagenen op coronaire hartziekte tot dusver onvoldoende onderzocht zijn in gerandomiseerde interventiestudies.

Volgens NICE upd 2019 kan uit de resultaten voor de verschillende types van progestagenen in combinatie-MHT geen conclusie betrokken worden over het risico op VTE.

Hormonenspiraaltje

NHG 2022 wijst erop dat niet bekend is in welke mate het gebruik van oestradiol in combinatie met een hormonenspiraaltje als vorm van continue combinatietherapie het risico op VTE en cardiovasculaire ziekte verhoogt.

5.1.2. Wat zeggen de studies?

5.1.2.1. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo - Cardiovasculaire aandoeningen

5.1.2.1.1. Coronaire hartziekte

Estrogen only versus placebo: coronary heart disease

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst coronaire hartziekte.

Er werden vier RCT's (EPAT, PEPI, WHI en ERA) gevonden waarin het risico op coronaire hartziekte (CHD) gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd op basis van drie RCT's die genoeg op elkaar leken om samengevoegd te worden. Van de samengevoegde gegevens was 99% afkomstig uit de WHI-studie. De ERA-studie werd niet opgenomen omdat daar alleen vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico aan konden deelnemen. De resultaten voor de aanvullende uitkomsten (myocardinfarct, hartfalen, CHD-mortaliteit, enz.) van de WHI-studie en de resultaten voor de aanvullende tijdstippen voor de hier weergegeven uitkomsten (WHI) zijn te vinden in Bijlage 13.2.1 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor **coronaire hartziekte (CHD)** bij postmenopauzale vrouwen die een hysterectomie ondergaan hadden na een mediane interventie-follow-up van 2 tot 7,2 jaar. (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **totale CHD** bij postmenopauzale vrouwen

- in de postinterventiefase (mediane follow-up 3,9 jaar) die tot 19,4 jaar lang duurde.
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.



Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar) was het **risico op 'alle cardiovasculaire voorvallen' hoger** met CEE dan met de placebo. (*GRADE B*)

5.1.2.1.2. Veneuze trombo-embolie

Estrogen only versus placebo: venous thromboembolism

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst veneuze trombo-embolie.

Er werden drie RCT's (WHI, EPAT en ERA) gevonden waarin het risico op veneuze trombo-embolie gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. Aangezien er zich in de twee andere studies weinig of geen events voorgedaan hebben, worden hier alleen de resultaten van de WHI-studie weergegeven. We geven hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere twee studies staan in Bijlage 13.2.2 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Veneuze trombo-embolie

Geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) verhoogden het **risico op veneuze trombo-embolie** ten opzichte van de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 19,4 jaar.

Diepe veneuze trombose

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar) was het **risico op diepe veneuze trombose hoger** met CEE dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

In de **postinterventiefase** was het risico op **diepe veneuze trombose** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane follow-up van maximaal 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **diepe veneuze trombose** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

Longembolie

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **longembolie** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **longembolie** bij postmenopauzale vrouwen

- in de **postinterventiefase** (mediane follow-up 3,9 jaar).
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

5.1.2.1.3. Beroerte

Estrogen only versus placebo: stroke

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)



In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst beroerte. Er werden 3 RCT's gevonden (WHI, EPAT en ERA). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. We geven hier de resultaten van de WHI weer, in de andere twee RCT's hebben zich weinig of geen evenementen voorgedaan. Zie Bijlage 13.2.3 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)) voor details.

Beroerte

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar) was het **risico op beroerte hoger** met CEE dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

In de **postinterventiefase** was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een median follow-up van 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

Mortaliteit door beroerte

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **sterfte door beroerte** bij postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE C*)
- na een **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

5.1.2.1.4. Perifeer arterieel vaatlijden

Estrogen only versus placebo: peripheral arterial disease
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst perifeer arterieel vaatlijden. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **perifeer arterieel vaatlijden** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)

5.1.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen + progestageen versus placebo - Maladies cardiovasculaires

5.1.2.2.1. Coronaire hartziekte

Estrogen + Progestin versus placebo: coronary heart disease and all cardiovascular events
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst coronaire hartziekte.



Er werden 6 RCT's (EMS, EPHT, PEPI, WHI, WISDOM en ERA) gevonden waarin het risico op coronaire hartziekte gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd op basis van drie RCT's die genoeg op elkaar leken om samengevoegd te worden. Van de samengevoegde gegevens was 99% afkomstig uit de WHI-studie. De ERA-studie werd niet opgenomen omdat daar alleen vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico aan konden deelnemen. De EMS-studie werd niet opgenomen omdat de definitie van cardiovasculaire evenementen in die studie ook diepe veneuze trombose en cerebrovasculaire accidenten omvatte. De WISDOM-studie werd niet opgenomen omdat de follow-up in die studie slechts 1 jaar bedroeg. De resultaten voor de aanvullende uitkomsten (myocardinfarct, hartfalen enz.) van de WHI-studie en de resultaten voor de aanvullende tijdstippen voor de hier weergegeven uitkomsten (WHI) zijn te vinden in Bijlage 13.12.1 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Coronaire hartziekte

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor coronaire hartziekte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen

- na een gemiddelde interventie-follow-up van 4 jaar. (*GRADE B*)
- in de **postinterventiefase** (median follow-up 2,4 jaar).
- na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

Alle cardiovasculaire voorvallen

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op 'alle cardiovasculaire voorvallen' met CEE+MPA **hog**er dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Het risico op 'alle cardiovasculaire voorvallen' was met CEE+MPA **hog**er dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 13,0 jaar.

5.1.2.2.2. Veneuze trombo-embolie

Estrogen plus progestin versus placebo: venous thromboembolism

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, HERS)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor veneuze trombo-embolie.

Er werden 5 RCT's (WHI, ERA, EMS, EPHT en HERS) gevonden waarin het risico op veneuze trombo-embolie gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. De bibliografiegroep presenteert hier de resultaten van de WHI- en de HERS-studie. De resultaten van de drie kleinere studies, waarin weinig of geen evenementen werden waargenomen, zijn te vinden in Bijlage 13.12.2 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Veneuze trombo-embolie

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico op veneuze trombo-embolie hog**er met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Zowel in de WHI- als in de HERS-studie was het risico op veneuze trombo-embolie hog

er op het einde van de interventiefase. Na een cumulatieve follow-up van 19,4 jaar werden de resultaten van de WHI borderline niet-significant. In de HERS-studie bleef het hogere risico bestaan na een gemiddelde cumulatieve follow-up van 6,8 jaar.



Diepe veneuze trombose

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op diepe veneuze trombose hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor diepe veneuze trombose bij postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 2,4 jaar.

Het risico op diepe veneuze trombose bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

Longembolie

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op longembolie hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor longembolie bij postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 2,4 jaar.

Het risico op longembolie bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

5.1.2.2.3. Beroerte

Estrogen plus progestin versus placebo: stroke

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst beroerte.

Er werden 4 RCT's (WHI, ERA, EPHT en ERA) gevonden waarin het risico op beroerte gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. De bibliografiegroep presenteert hier de resultaten van de WHI-studie. De resultaten van de vier kleinere studies, waarin weinig of geen evenementen werden waargenomen, en de resultaten voor een aantal andere uitkomsten zijn te vinden in Bijlage 13.12.3 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Beroerte

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op beroerte hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst beroerte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar. Na een mediane **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar was het **risico** op beroerte echter hoger dan met de placebo.

Mortaliteit door beroerte

Er was **geen verschil** tussen CEE+PMA en de placebo voor de uitkomst sterfte door beroerte bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar). (GRADE B)



Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst sterfte door beroerte bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 12,5 jaar en 17,7 jaar.

5.1.2.2.4. Perifeer arterieel vaatlijden

Estrogen plus progestin versus placebo: peripheral arterial disease
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst perifeer arterieel vaatlijden. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie. Perifeer arterieel vaatlijden werd gedefinieerd als nieuwe gevallen van afwijkingen aan de carotisarteriën, abdominaal aorta-aneurysma of arterieel vaatlijden in de onderste ledematen.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor **perifeer arterieel vaatlijden** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar). (*GRADE B*)

5.1.2.3. Niet-orale hormoontherapie

5.1.2.3.1. Niet-orale hormoontherapie versus controle: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism
--

Bibliography: Rovinski 2018 including

Scarabin 2003, Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonic 2007), Daly 1996, Pérez Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonic 2010), MILLION 2012 (Sweetland 2012)
--

De systematische review en meta-analyse van Rovinski 2018 zocht naar studies (RCT's+ cohortstudies+ case control) die veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) beoordeelden bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE die orale of niet-orale hormonale behandeling gebruikten.

De auteurs vonden 10 observationele studies en geen RCT's waarin niet-orale hormoontherapie werd vergeleken met controle (niet-gebruikers van hormoontherapie).

Alle studies evalueerden transdermaal 17 β -oestradiol als niet-orale hormoontherapie. Er werd geen afzonderlijk analyse uitgevoerd voor gels of patches.

Er zijn enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van de resultaten beperken. De belangrijkste is dat er geen RCT's werden gevonden, wat resulteert in een verminderd vertrouwen in het bewijs.

Niet-orale hormoontherapie was **niet** geassocieerd met een verschil in risico op **veneuze trombo-embolie** vergeleken met controle bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE. (*GRADE C*)

5.1.2.3.2. Niet-orale hormoontherapie versus orale hormoontherapie: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism

Bibliography: Rovinski 2018 including Douketis 2005, ESTHER 2007 (Canonic 2007), Daly 1996, Pérez



Gutthann 1997, Renoux 2010a, Roach 2013, Bergendal 2016, E3N 2010 (Canonica 2010), Laliberte 2011, MILLION 2012 (Sweetland 2012), Dinger 2016, Simon 2016

In de systematische review en meta-analyse door Rovinski 2018 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar studies (RCT's+ cohortstudies + casus-controlestudies) waarin de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) onderzocht werd bij postmenopauzale vrouwen die een orale of niet-orale hormoontherapie gebruikten.

De auteurs vonden 12 studies. Voor de vergelijking tussen niet-orale en orale hormoontherapie werden alleen cohortstudies en casus-controlestudies gevonden en daarvoor werden alleen postmenopauzale vrouwen gerekruteerd die geen ziekten hadden die het risico op VTE konden verhogen.

In de verschillende studies werden oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen gebruikt. Er werden ook verschillende types van progestagenen gebruikt. In meerdere studies werden vrouwen opgenomen die gemicroniseerd oestradiol, oestradiolvaleraat of geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) gebruikten. In een grote studie werden alleen vrouwen opgenomen die CEE gebruikten. Er werden geen afzonderlijke analyses uitgevoerd voor pleisters of gel, en bij de evaluatie van het risico werd geen rekening gehouden met de dosis.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken. Het belangrijkste is dat er geen RCT's gevonden werden, waardoor de bewijzen minder betrouwbaar zijn. In de analyses van de groepen met orale versus niet-orale hormoontherapie werd een matige heterogeniteit waargenomen. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid aangezien in de meeste studies vooral vrouwen werden opgenomen die CEE gebruikten en in de grootste studie alleen CEE werd gebruikt als comparator, waardoor de resultaten minder algemeen toepasbaar zijn. CEE wordt momenteel niet gebruikt in België en is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger met orale hormoontherapie dan met niet-orale hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die het risico op VTE konden verhogen. (GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie))

5.1.2.4. Hormoontherapie voor de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte

Oral hormone therapy versus placebo: secondary prevention of cardiovascular disease

Boardman 2015

Including:

(EAGAR 2006 (Ouyang 2006); ERA 2000 (Herrington 2000a, Herrington 2000b) ; ESPRIT 2002 (Cherry 2002); HERS I 1998 (Bibbins-Domingo 2005); (Grady 1998); (Grady 2002); (Grady 2000); (Hlatky 2002); (Hulley 1998); (Khan 2003); (Shlipak 2000); (Simon 2001); (Simon 2006b); (Speroff 1998) ; WAVE 2002 (Hsia 2002); Waters 2001; WEST 2001(Kernan 1998); (Viscoli 2005); (Viscoli 2001); WHISP 2006 (Collins 2006); WELL-HART 2003 (Hodis 2003); EVTET 2000 (Højbraaten 2000))

In de Cochrane review door Boardman 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's met een studieduur ≥ 6 maanden waarin orale hormoontherapie vergeleken werd met een placebo of geen behandeling bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 10 studies gevonden waarin vrouwen met bevestigde cardiovasculaire ziekte opgenomen werden. De meeste studies werden uitgevoerd met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE). Een beperking van de Boardman 2015-review is dat er geen stratificatie gebeurde tussen hormoontherapie met alleen oestrogeen en een combinatietherapie.

In ERA 2000, WAVE 2002 en WELL-HART 2003 werden vrouwen opgenomen met een op angiogram aangetoonde stenose van een coronaire arterie. Zowel in HERS I 1998 als in EAGAR 2006 werden



vrouwen opgenomen die een revascularisatieprocedure ondergaan hadden (coronaire-overbruggingschirurgie of percutane coronaire interventie), terwijl in ESPRIT 2002, WEST 2001 en WHISP 2006 vrouwen opgenomen werden die in het verleden een acuut coronair syndroom of een transiënte ischemische aanval (TIA) hadden gehad. In HALL 1998 werden vrouwen gerekruteerd die in het verleden opgenomen waren wegens angor en in EVTET 2000 werden vrouwen gerekruteerd die een trombo-embolie, longembolie of diepe veneuze trombose doorgemaakt hadden.

Sommige studies vertoonden methodologische problemen. Zo bestond er in de EAGAR 2006-studie onduidelijkheid over vertekening door selectie, verhulling van de toewijzing en blinding.

De resultaten voor de uitkomsten niet-fataal myocardinfarct, angor en revascularisatie staan in Bijlage 16 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase. (GRADE B)

Er was **geen verschil** tussen hormoontherapie en de placebo

- voor de secundaire preventie van **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)
- voor de secundaire preventie van **cardiovasculaire mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)
- voor de secundaire preventie van **beroerte** bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)
- voor de secundaire preventie van **trombo-embolie in de longen** bij postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)

Hormoontherapie leidde tot **meer gevallen van veneuze trombo-embolie** dan een placebo bij postmenopauzale vrouwen met een bevestigde cardiovasculaire ziekte. (GRADE B)

5.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Deze informatie is te vinden in vraag 2 ([2.1.3.](#)).

5.2. Wat zegt de expert? (Rozenberg 2024) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

5.2.1. Inleiding

We zullen de invloed van menopauzale hormoontherapie (MHT) op het cardiovasculaire risico bespreken en de gestelde vragen beantwoorden.

- Wat is de invloed van MHT op cardiovasculaire aandoeningen?
 - We zullen commentaar geven op het literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd door de bibliografiegroep.
- We zullen de volgende onderdelen bespreken:
 - Coronaire hartziekten, beroerte, diepveneuze trombo-embolie.
- Waar nodig zullen de verschillende MHT-schema's toegelicht worden (type oestrogeen, therapie met enkel oestrogeen, oestrogeen-progestageentherapie, toedieningsweg van



oestrogeen (oraal, transdermaal), type progestageen, tibolon, TSEC (combinatie van oestrogeen en SERM (geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen)).

- Bovendien zullen we, zoals gevraagd, precies nagaan of deze effecten kunnen verschillen.
 - Bij vrouwen met of zonder vasomotorische symptomen (VMS).
 - Bij vrouwen met of zonder risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (CVD).
- Tot slot zullen we ingaan op MHT bij vrouwen met een vroege menopauze (vóór de leeftijd van 45 jaar of met premature ovariële insufficiëntie (POI) (vóór de leeftijd van 40 jaar).

5.2.2. Coronaire hartziekte (CHD)

5.2.2.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep concludeerde dat er een significant verhoogd risico is op "alle cardiovasculaire events" bij MHT-gebruik, ongeacht of deze oestrogeentherapie (ET) of oestro-progestatieve behandeling (EPT) omvat, maar geen gewijzigd risico op coronaire hartziekte of daaraan gerelateerde mortaliteit.

5.2.2.2. Commentaar

Ze baseerden hun conclusies op het onderzoek, dat werd uitgevoerd bij grote populaties vrouwen, met behulp van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) zoals de studies van het Women's Health Initiative (WHI) en de studies van de Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (Rossouw 2008, Hulley 1998). Omdat de WHI-studies echter een groot aantal patiënten omvatten, wegen deze studies zwaar door in alle meta-analyses.

In de jaren tachtig en negentig meldden dierstudies, observationele studies en RCT's waarbij gebruikgemaakt werd van surrogaateindpunten, dat MHT beschermende effecten had op CHD (Rozenberg 2013). In het kielzog van deze studies werden de WHI-studies opgezet om de mogelijkheid te onderzoeken om MHT te gebruiken met het oog op de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. De meeste gegevens waren echter afkomstig van vrouwen ouder dan 60 jaar, met een zekere mate van comorbiditeit. Bovendien werd er geen verhoogd risico op CHD gerapporteerd in de WHI ET-studie waarbij alleen geconjugerd paardenoestrogeen werd gebruikt (LaCroix 2011). Bovendien hadden, in de 10-jarige follow-upperiode na de WHI-studie, vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar die een behandeling met geconjugerd paardenoestrogeen kregen, 12 minder acute myocardiinfarcten per 10.000 persoonsjaren dan vrouwen die een placebo kregen. Aan de andere kant bestonden er bij vrouwen van 70-79 jaar per 10.000 persoonsjaren 16 extra gevallen vergeleken met placebogebruikers. (Lacroix 2011).

In 2021 gaven de WHI-auteurs zelf deze verschillen toe. Prentice et al. (2021) schreven : "Gedurende een (median) 18-jarige follow-upperiode (1993-2016) was het risico voor een globale index (gedefinieerd als het vroegste optreden van coronaire hartziekte, invasieve borstkanker, beroerte, longembolie, colorectale kanker, endometriumkanker, heupfractuur en sterfte door alle oorzaken (all-cause mortality)) verminderd met geconjugerd paardenoestrogeen, met een hazard ratio (HR) van 0,82 (95% BI: 0,71, 0,95)), en met nominaal significante verminderingen voor coronaire hartziekte, borstkanker, heupfractuur en sterfte door alle oorzaken (all-cause mortality). De overeenkomstige globale index HR-schattingen van 1,06 (95% BI: 0,95, 1,19) waren niet significant voor gecombineerde oestrogenen plus progestageen, maar er werd een verhoogd risico op borstkanker en een verlaagd risico op endometriumkanker waargenomen. Deze resultaten, bij vrouwen van 50-59 jaar, komen grotendeels overeen met de wereldwijde observationele literatuur, met uitzondering van borstkanker voor oestrogenen alleen." (Prentice 2021)



5.2.2.3. Timing-hypothese

De vaststelling van een gewijzigd leeftijdsgebonden risico, d.w.z. een mogelijk beschermend effect vóór de leeftijd van 60 jaar en een waarschijnlijk schadelijk effect na de leeftijd van 70 jaar, heeft geleid tot de ontwikkeling van de "timing-hypothese". Deze hypothese suggereert dat de MHT-initiatie beschermend zou kunnen zijn op jonge leeftijd en schadelijk op oudere leeftijd (Rossouw 2008, Rozenberg 2013, Hodis 2016). Vele studies ondersteunen deze hypothese, hoewel daar weinig RCT's bij zijn. In een aanvullende studie op de WHI-ET-studie, waarbij vrouwen in de leeftijd van 50-59 jaar betrokken waren, was de gemiddelde coronaire-arteriële calciumscore na afloop van het onderzoek lager bij vrouwen die oestrogeen kregen dan bij vrouwen die een placebo kregen (Manson 2007). Shufelt et al. (2011) bestudeerden 654 postmenopauzale vrouwen die een coronaire angiografie ondergingen voor de evaluatie van een vermoedelijke ischemie. De timing en het type van de menopauze, gebruik van hormoontherapie en kwantitatieve angiografische evaluaties werden bij aanvang verkregen, en de vrouwen werden gedurende een mediaan van 6 jaar gevolgd voor CVD-events. Deze auteurs stelden vast dat voormalige MHT-gebruikers ongeveer 60 % minder obstructieve coronaire hartziekte (CAD) hadden in vergelijking met niet-gebruikers en dat vrouwen met een natuurlijke menopauze die vóór de leeftijd van 55 jaar met MHT begonnen, minder ernstige CAD hadden in vergelijking met niet-gebruikers, terwijl diegenen die met MHT begonnen op de leeftijd van 55 jaar of ouder, statistisch niet verschilden van niet-gebruikers. MHT-gebruik bleef een significante voorspeller van obstructieve CAD wanneer dit gecorrigeerd werd voor een "gezond gebruiksmodel" (Shufelt 2011).

Daarom zijn veel experts en wetenschappelijke verenigingen tegenwoordig van mening dat oestrogeen een gunstig effect kan hebben op de ontwikkeling van atherosclerose, maar alleen als het wordt voorgeschreven kort na het begin van de menopauze, d.w.z. bij jonge, gezonde patiënten. Aan de andere kant is bij oudere, ongezonde patiënten het risico op trombose groter dan het voordeel van het afremmen van de atherosclerose. Deze resultaten suggereren het bestaan van een theoretische kans voor het gebruik van MHT om het risico op het ontwikkelen van CHD te verminderen (Manson 2007).

In het onderzoek "Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) versus placebo RCT" werden 643 postmenopauzale vrouwen geëvalueerd, die werden onderverdeeld op basis van de tijd die sinds de menopauze was verstreken (minder dan zes jaar of meer dan tien jaar na de menopauze), om ofwel 17 β -oestradiol (1 mg per dag, plus progesteron [45 mg] vaginale gel die sequentieel werd toegediend, voor vrouwen met een baarmoeder), ofwel een placebo te krijgen. De primaire uitkomst was de mate van verandering in de intima-media-dikte van de halsslagader (Carotid Intima-Media Thickness, CIMT), die elke zes maanden werd gemeten. De secundaire uitkomsten waren onder andere een beoordeling van de coronaire atherosclerose door middel van cardiale computertomografie (CT) aan het einde van de studie (Hodis 2016). Na een mediaan van 5 jaar vertraagde MHT de progressie van de CIMT bij MHT-gebruikers in de vroege menopauze, maar niet bij MHT-gebruikers in de late postmenopauze of bij placebogebruikers, maar CT-metingen van het calciumgehalte in de kransslagader, de totale stenose en plaque verschilden niet tussen de groepen. (Hodis 2016).

Sommige andere studies meldden geen gunstige of ongunstige effecten van MHT op CHD. In de Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), een vier jaar durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT (bij vrouwen in de leeftijd van 45 tot 54 jaar), waren de surrogaatmarkers van atherosclerose (calciumgehalte in de kransslagader en de intima-media-dikte van de halsslagader [CIMT]) niet significant verschillend bij gebruik van de hormoontherapie (MHT d.w.z. CEE (conjugated equine estrogen, geconjugeerd paardenoestrogeen) 0,45 mg/dag of transdermaal oestrogeen (50 mcg per dag) gecombineerd met progesteron) versus placebo, na vier jaar therapie (n= 727 vrouwen) of na 14 jaar follow-up (n= 299). (Harman 2014, Kantarci 2024).



5.2.2.4. Bij vrouwen met vasomotorische symptomen (VMS)?

Verschillende longitudinale, prospectieve studies hebben een verband waargenomen tussen de frequentie van VMS en verhoogde risicofactoren voor CVD, subklinische CVD en CVD-events. Armeni et al. (2023) voerden een systematische review en meta-analyse uit die 11 studies includeerden die het verband evalueerden tussen VMS en de incidentie van majeure ongunstige cardiovasculaire events, zoals CVD en beroerte. Deze auteurs stelden vast dat het risico op incidentele CVD-events bij vrouwen met en zonder VMS verschilde naargelang van de leeftijd van de deelnemers. Vrouwen met VSM jonger dan 60 jaar bij aanvang hadden een hoger risico op een incidenteel CVD-event dan vrouwen zonder VSM van dezelfde leeftijd (RR 1,12, 95% BI 1,05-1,19). Daarentegen was de incidentie van CVD-events niet verschillend tussen vrouwen met en zonder VMS in de leeftijdsgroep ouder dan 60 jaar (RR 0,96, 95% BI 0,92-1,01) (Armeni 2023). Thurston et al. (2021) onderzochten of frequente en/of aanhoudende VMS geassocieerd waren met een verhoogd risico op fatale en niet-fatale CVD-events in SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), waaraan 3.083 vrouwen deelnamen die bij aanvang 42 tot 52 jaar oud waren en die gedurende 22 jaar werden gevolgd met maximaal 16 persoonlijke bezoeken (Thurston 2021). Tijdens deze follow-upperiode werden de deelnemers getroffen door 231 CVD-events. Vrouwen met frequente VMS bij aanvang hadden een verhoogd risico op latere CVD-events (vergeleken met geen VMS; ≥ 6 dagen: hazard ratio [HR] [95% BI], 1,51 [1,05-2,17], $P=0,03$; 1-5 dagen: HR [95% BI], 1,02 [0,75-1,39], $P=0,89$, multivariabel). Vrouwen met frequente VMS die in de loop van de tijd aanhielden, hadden ook een verhoogd risico op CVD-events ($> 33\%$ versus $\leq 33\%$ van de bezoeken: HR [95% BI], 1,77 [1,33-2,35], $P<0,0001$, multivariabel). (Thurston 2021).

5.2.2.5. Bij vrouwen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVD)?

Bontempo et al. voerden in 2024 een systematische review uit naar het effect van MHT op cardiovasculaire uitkomsten en risicofactoren bij postmenopauzale vrouwen met cardiovasculaire aandoeningen (CVD). Uit 5.647 studies selecteerden ze 29 studies (23 RCT's en zes observationele studies) en concludeerden dat de deelnemers over het algemeen ouder waren met een wisselende frequentie van cardiale risicofactoren en onderliggende CVD. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen MHT-gebruikers en controles met betrekking tot de primaire uitkomsten van niet-fataal myocardinfarct, cardiovasculaire sterfte of beroerte, wat bevestigt dat MHT geen voordeel oplevert voor de secundaire preventie van CVD. Ze stelden een gedeelde besluitvorming voor bij de aanpak van menopauzale symptomen bij vrouwen met CVD, waarbij in de eerste plaats de voorkeur wordt gegeven aan een niet-hormonale behandeling en in de tweede plaats voor transdermaal oestrogeen wordt gekozen als MHT absoluut noodzakelijk is (Bontempo 2024).

5.2.2.6. Conclusie

Zoals Manson et al. (2020) rapporteerden, heeft systemische MHT een aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor de aanpak van de menopauze wanneer ze wordt gestart bij gezonde vrouwen die jong zijn (vóór de leeftijd van 60 jaar), of die recentelijk in de menopauze zijn gekomen en geen verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen hebben. (Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht) Het starten van de behandeling bij oudere vrouwen die ver verwijderd zijn van het begin van de menopauze, moet echter worden vermeden. (Manson 2020) (Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht)



5.2.2.7. Het bijzondere geval van menopauze op jonge leeftijd en CHD

Uit een systematische review en meta-analyse bleek dat vrouwen die voor de leeftijd van 45 jaar in de menopauze komen, wat ongeveer 10 % van de vrouwen treft, een 50% verhoogd risico hebben op CHD en een 10% verhoogd risico op fatale CHD (Muka 2016). (Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht)

Vrouwen die lijden aan premature ovariële insufficiëntie (vóór de leeftijd van 40 jaar) hebben een nog groter risico op CHD. De European Society of Human Reproduction (ESHRE 2016) concludeerde in haar richtlijnen het volgende: (vertaling) "Onbehandelde POI wordt geassocieerd met een verminderde levensverwachting, grotendeels als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen; vrouwen met POI moeten geadviseerd worden over hoe ze cardiovasculaire risicofactoren kunnen verminderen door niet te roken, regelmatig te bewegen en een gezond gewicht te behouden" (graad C-aanbeveling van ESHRE)" en "Ondanks een gebrek aan longitudinale uitkomstgegevens, wordt menopauzale hormoontherapie (MHT) met een vroege initiatie sterk aanbevolen bij vrouwen met POI om het toekomstige risico op cardiovasculaire aandoeningen te beheersen; deze moet ten minste worden voortgezet tot de gemiddelde leeftijd van de natuurlijke menopauze". Deze mening wordt gedeeld door de meeste experts op dit gebied, of het nu gynaecologen, voortplantingsspecialisten of cardiologen zijn (GRADE C-aanbeveling van ESHRE).

5.2.3. Beroerte

5.2.3.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep concludeerde dat er een significant verhoogd risico op een beroerte is bij MHT-gebruik, ongeacht of deze ET of EPT omvat.

5.2.3.2. Commentaar

We zijn het eens met deze conclusie, hoewel de incidentie van beroertes (zowel ischemische als hemorragische) laag is bij populaties met een laag risico op de leeftijd van de menopauze. De incidentie neemt echter exponentieel toe met de leeftijd. Zoals altijd moet men gebruikmaken van schattingen waarin het absolute, en niet het relatieve risico wordt gemeten. De meeste goed uitgevoerde studies meldden een verhoogd risico op ischemische beroerte (~30 %) bij gebruik van MHT, ongeacht of er nu ET, EPT of tibolon werd gebruikt (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht). Dit risico blijft echter laag bij vrouwen tussen de 50-60 jaar; het is verantwoordelijk voor ongeveer één tot twee extra gevallen per 10.000 vrouwen per jaar, terwijl het stijgt tot ongeveer drie gevallen bij vrouwen tussen de 60-65 jaar en zeven gevallen bij vrouwen ouder dan 65 jaar (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht). Het extra risico op een beroerte zou ook lager kunnen zijn bij gebruik van ET of EPT in lage dosis, transdermaal oestrogeen, en progesteron of dihydrogesteron in vergelijking met oestrogeen in hoge dosis in combinatie met niet-pregnaanderivaten. (Zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht)

5.2.3.3. Bij vrouwen met vasomotorische symptomen?

Aangezien de incidentie van beroertes laag is in de leeftijdsgroep 50-60 jaar, zijn er weinig gegevens beschikbaar. Niettemin rapporteerden Armeni et al. (2023) vier studies die gegevens verschaften over de associatie van beroerte bij vrouwen die al dan niet aan VMS leden. In hun meta-analyse



stelden ze geen significant verschil vast in het risico op een beroerte tussen de twee populaties (RR 0,94, 95% BI 0,83-1,06, I2 79%) (Armani 2023).

5.2.3.4. Bij vrouwen met risicofactoren voor een beroerte

Het risico op een beroerte is veel hoger bij vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of ongecontroleerde hypertensie of atriumfibrillatie en men is het erover eens dat MHT niet aan deze patiënten moet worden voorgeschreven (Sterke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht).

5.2.4. Veneuze trombo-embolie (VTE)

5.2.4.1. Bibliografiegroep

De bibliografiegroep concludeerde dat er een significant verhoogd risico op trombose is bij gebruik van MHT, ongeacht of deze ET of EPT omvat.

5.2.4.2. Commentaar

We zijn het eens met deze conclusie. Men is het erover eens dat MHT geassocieerd is met een twee- tot driemaal verhoogd risico op veneuze trombose. Het risico lijkt vergelijkbaar voor diepveneuze trombose en longembolie (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht). Een mogelijk mechanisme voor het verhoogde risico op VTE is een toename van de geactiveerde proteïne C-resistentie die is gemeld bij zowel oestradiol alleen als gecombineerde oestradiol-progestageentherapie. Niet alle schema's brengen echter hetzelfde risico met zich mee. Het risico lijkt lager te zijn bij gebruik van transdermale oestrogenen, lage dosis-oestrogenen of progestagenen die wel derivaten van progesteron zijn, maar geen niet-pregnaanderivaten. Verschillende observationele studies meldden geen extra risico bij gebruik van deze schema's, hoewel geen enkele studie evalueerde of transdermale MHT veilig was bij vrouwen met een voorgeschiedenis van DVT (Canonico 2007, Canonico 2010, Vinogradova 2019). Zoals altijd moet men gebruik maken van schattingen waarin de absolute of toerekenbare risico's worden gemeten, in plaats van de odds ratio of relatieve risico's. Op basis van de gegevens van de WHI kunnen er per 1.000 vrouwen van 50-60 jaar die MHT gebruiken, gedurende 5 jaar ongeveer 2-5 extra gevallen van DVT voorkomen (5 gevallen bij gebruik van oestrogeen+progestageen (CEE + MPA) en (2 gevallen bij gebruik van ET (alleen CEE)) (Manson 2016). Dat risico zal waarschijnlijk lager zijn bij gebruik van lagere dosissen oestrogenen en progesteron of dydrogesteron of bij gebruik van transdermale oestrogenen (Canonico 2007, Canonico 2010, Vinogradova 2019).

5.2.4.3. Vrouwen met VMS

We zijn niet op de hoogte van studies die VMS in verband brengen met een risico op trombo-embolie.

5.2.4.4. Vrouwen met risico op trombose

Het risico op trombose bij gebruik van MHT is waarschijnlijk hoger bij vrouwen met risicofactoren voor trombose, zoals een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van trombofilie. Het kan dubbel zo hoog zijn bij vrouwen met een factor V Leiden-mutatie. Het is ook verhoogd bij vrouwen met een eerdere voorgeschiedenis van DVT of ernstige obesitas. In tegenstelling tot het risico op borstkanker, waarbij het risico toeneemt met de tijd van gebruik, lijkt het tromboserisico het hoogst te zijn tijdens het eerste jaar van MHT-gebruik en lijkt het daarna af te nemen (Sweetland 2012, Vinogradova 2019).



5.2.4.5. Conclusie

MHT verdubbelt of verdrievoudigt het risico op DVT en embolie in de algemene populatie, maar de incidentie is laag (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht). Het risico is zelfs (zes keer) groter bij vrouwen met een bijzonder hoog aanvangsrisico (vrouwen met een factor V Leiden-mutatie of vrouwen met een voorgeschiedenis van DVT (Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht). MHT is daarom gecontra-indiceerd voor hen (Sterke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht). Transdermaal oestrogeen, lage dosissen oestrogenen en gecombineerde schema's met progesteronderivaten verdienen de voorkeur bij vrouwen met een matig verhoogd risico (Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht).

5.2.5. Samenvatting (Abramson 2021)

We zijn het eens met de verklaringen van de meeste wetenschappelijke verenigingen (Abramson 2021, NAMS 2017, Santen 2020, Trémollières 2022).

- Aangezien de menopauze meestal rond de leeftijd van 50 jaar optreedt, beginnen symptomatische vrouwen meestal op die leeftijd met MHT en lopen ze dus een laag risico op CVD-events.
- Niettemin moeten risicofactoren voor CVD worden geïdentificeerd en gecorrigeerd (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht).
- MHT moet worden aangeboden aan vrouwen met menopauzale symptomen, als er geen contra-indicatie voor de behandeling bestaat (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht).
- MHT kan geïndiceerd zijn voor de preventie of behandeling van osteoporose bij deze vrouwen (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht).
- Hoewel MHT het risico op atherosclerose kan verminderen, ontbreekt het aan voldoende RCT-gegevens om de preventie van CHD op dit moment als MHT-indicatie te beschouwen (Zwakke aanbeveling, matig tot laag niveau van bewijskracht).
- MHT verhoogt het risico op een beroerte, maar de incidentie ervan is zeer laag bij vrouwen rond de leeftijd van 50 jaar, bij afwezigheid van risicofactoren (Zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht).
- MHT verhoogt het risico op DVT (Sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht).
- MHT mag niet worden voorgeschreven aan vrouwen met een hoog risico op CHD-beroerte of DVT (Sterke aanbeveling, hoog tot matig niveau van bewijskracht).
- Het risico op een beroerte en DVT kan lager zijn bij gebruik van transdermale oestrogenen dan bij orale oestrogenen en bij gebruik van lage dosis-oestrogenen in plaats van hoge dosis-oestrogenen en bij gebruik van progesteron of dihydrogesteron in plaats van androgene progestagenen (Zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht).
- Vrouwen met POI of vroegtijdige menopauze vormen een specifieke groep met een verhoogd risico op CHD en CVD-sterfte (Sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht). Het is mogelijk dat dit risico kan worden voorkomen door MHT te gebruiken tot de gemiddelde menopauzeleeftijd (Zwakke aanbeveling, laag niveau van bewijskracht).

Algemene conclusies:

- MHT zou gunstig kunnen zijn voor vrouwen kort na de menopauze (binnen 10 jaar of tussen de leeftijd van 50 en 60 jaar), maar de preventie van CHD wordt momenteel niet gezien als een indicatie voor MHT.
- Vrouwen met ernstige langdurige VMS-symptomen kunnen een verhoogd risico op CVD hebben.
- Vrouwen met een vroege menopauze (< 45 jaar) of premature ovariële insufficiëntie (< 40 jaar) hebben een verhoogd risico op CHD en moeten ten minste tot de gemiddelde leeftijd waarop de natuurlijke menopauze optreedt met MHT worden behandeld.



- MHT biedt geen voordeel voor de secundaire preventie van CVD. Vrouwen met een hoog risico op CVD komen eerst in aanmerking voor een niet-hormonale behandeling, en transdermaal oestrogeen wanneer MHT absoluut noodzakelijk is.
- MHT verhoogt het risico op CVD bij oudere patiënten (na de leeftijd van 65 jaar).
- MHT verhoogt het risico op een beroerte, hoewel de incidentie laag is vóór de leeftijd van 60 jaar (toerekenbaar risico 1-2/10.000 vrouwen per jaar), maar daarna neemt het toe.
- MHT mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een hoog risico op een beroerte.
- MHT verhoogt het risico op DVT en embolie. MHT is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een hoog risico op trombose. Het risico is waarschijnlijk lager bij gebruik van lagere dosissen oestrogenen en progesteron of progesteronderivaten of transdermale oestrogenen.

5.3. Wat besluit de jury?

Het cardiovasculaire basisrisico hangt sterk af van het profiel van de patiënt. Alle richtlijnen raden sterk aan om cardiovasculaire risicofactoren (alcohol, tabak, cholesterol, diabetes, overgewicht of obesitas, hoge bloeddruk en een sedentair leven) te controleren alvorens de behandeling te starten. Alle vrouwen in de menopauze lopen risico op hart- en vaatziekten.

Vrouwen die voor de leeftijd van 45 jaar in menopauze gaan, hebben in vergelijking met vrouwen die pas na de leeftijd van 50 jaar in menopauze zijn, 50% meer kans op CHD en vroegtijdige cardiovasculaire sterfte (*Expert advies/expert opinion*).

Onbehandelde premature ovariële insufficiëntie (POI) wordt eveneens in verband gebracht met een verminderde levensverwachting omwille van cardiovasculaire factoren (*GRADE C*).

Het cardiovasculair risico neemt bij alle vrouwen toe. Dat risico vergroot naargelang de intensiteit van de vasomotorische symptomen (groter risico bij super flushers en bij jonge flushers).

Als MHT binnen tien jaar na het begin van de menopauze en/of vóór de leeftijd van 60 jaar wordt opgestart, heeft het een cardioprotectief effect (*GRADE B*). Het gebruik van transdermale en/of laaggedoseerde oestrogenen krijgt de voorkeur.

Er is geen indicatie voor het opstarten van MHT ter preventie van cardiovasculaire events, behalve in het geval van premature ovariële insufficiëntie (vóór de leeftijd van 40 jaar) en vroege menopauze vóór de leeftijd van 45 jaar.

Bij patiënten met significante cardiovasculaire risicofactoren moeten in eerste instantie niet-hormonale behandelingen worden overwogen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

MHT mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd risico op CVA (antecedenten van hartaanval, ongecontroleerde arteriële hypertensie of voorkamerfibrillatie). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij vrouwen tussen de 50 en 60 jaar zonder voorafbestaande cardiovasculaire risicofactoren kan MHT worden overwogen, gezien het lage relatieve risico op een CVA. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Daarnaast heeft het optimaliseren van een gezonde levensstijl met matig alcoholgebruik, regelmatige lichaamsbeweging en de afwezigheid van toxische stoffen (tabak en dergelijke) een gunstig effect op symptomen van de menopauze, ook op opvliegers.

Wat het trombo-embolische risico betreft:

MHT kan worden overwogen tussen de 50 en 60 jaar en de behandeling verhoogt het risico op een trombo-embolie enkel het eerste jaar.

In tegenstelling tot orale vormen hebben transdermale oestrogenen een bijna neutraal effect op trombo-embolie, zelfs bij vrouwen met een voorafbestaand hoog risico (obesitas, persoonlijke



voorgeschiedenis van trombose, factor V-mutatie, prothrombinegenmutatie). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De voorkeur gaat uit naar gemicroniseerde progesteron of dydrogesteron, omdat deze het risico op trombo-embolie niet of nauwelijks verhogen.



Deel 6. Invloed van MHT op het risico op kanker

Juryvragen:

Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker?

- a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
- b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risicofactoren





6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

FR 2021 beveelt aan om bij het bepalen van de individuele risico-batenverhouding en de gezamenlijke beslissing rekening te houden met het risico op verschillende vormen van kanker (Graad B). Volgens deze richtlijn lijkt MHT gepaard te gaan met een verhoogd risico op borstkanker (NP1) en sereuze/endometrioïde ovariumkanker (NP2), en met een verlaagd risico op colorectale kanker (NP2), pancreaskanker (NP2), slokdarm- en maagkanker (NP2) en leverkanker (NP3).

Wat de keuze voor het progestageen betreft, vermeldt de FR 2021-richtlijn specifiek dat het aanbevolen wordt om ET te combineren met progesteron of dydrogesteron om het hogere risico op borstkanker als gevolg van MHT te beperken (Graad B).

FR 2021 beveelt aan om ET te combineren met progestagenen om ET-geïnduceerde endometriumkanker te voorkomen (Graad A). (Zie ook aanbevelingen voor toedieningsschema's in hoofdstuk [2.1.1.1.](#)). Na een hysterectomie biedt het geen voordelen om een progestageen toe te voegen aan oestradiol met het oog op het risico op borstkanker (Graad A).

Wat het risico op endometriumkanker betreft, wordt combinatie met progestagenen in alle richtlijnen aanbevolen (zie ook hoofdstuk [2.1.1.1.](#)). (Sterke aanbevelingen)

AWMF 2020 en NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen te informeren over de risico's op verschillende soorten kanker:

- Wat borstkanker betreft:
 - Het basisniveau van het risico op borstkanker van vrouwen rond de leeftijd van de menopauze varieert van de ene vrouw tot de andere (NICE upd 2019).
 - MHT met ET alleen wijzigt het risico op borstkanker weinig of niet en EPT kan het risico op borstkanker verhogen (NICE upd 2019).
 - MHT (EPT/ET) verhoogt het risico op borstkanker weinig of niet (AWMF 2020).
 - De toename van het risico hangt af van de samenstelling van de MHT en de duur van de behandeling, en neemt af na stopzetting van de MHT (AWMF 2020, niveau van bewijs 1a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++, NICE upd 2019).
- Wat ovariumkanker betreft:
 - MHT (ET/EPT) kan het risico op ovariumkanker verhogen. Dat effect kan al na een gebruik gedurende minder dan 5 jaar optreden en neemt af na stopzetting van de behandeling (AWMF 2020, niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).
- Colorectale kanker:
 - MHT kan het risico op colorectale kanker verlagen. Dat vormt geen indicatie voor preventief gebruik van MHT (AWMF 2020, niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++).

Borstkanker

Volgens AWMF 2020 kunnen zowel ET als EPT het risico op borstkanker verhogen. NHG 2022 en NICE upd 2019 wijzen erop dat EPT het risico op borstkanker kan verhogen en dat dat risico geleidelijk toeneemt bij langer gebruik, afhankelijk van het type progestageen dat toegevoegd wordt. NICE upd 2019 vermeldt dat MHT met ET alleen het risico op borstkanker weinig of niet verandert. FR 2021 vermeldt dat het risico op borstkanker in de WHI-studie niet gestegen was met CEE alleen (NP1) en dat het risico op borstkanker dat toe te schrijven is aan MHT hoger is met EPT dan met ET in grote Europese observationele studies (NP1).

Er zijn aanwijzingen dat continue combinatie-EPT het risico meer verhoogt dan sequentiële EPT. (AWMF 2020, FR 2021, NP2).



FR 2021 voegt daaraan toe dat het type van progestageen invloed lijkt te hebben op de toename van het risico, waarbij de toename van het risico op borstkanker minder sterk is bij vrouwen die maximaal 5 jaar lang progesteron of dydrogesteron gebruiken dan bij vrouwen die combinaties met een synthetisch progestageen gebruiken (NP2).

Uit bewijs blijkt dat huidig gebruik het risico op borstkanker verhoogt, maar dat dat risico een aantal jaar (5 tot 10 jaar) na stopzetting daalt tot het niveau van niet-gebruikers (AWMF 2020, FR 2021 NP1, NICE upd 2019).

Volgens AWMF 2020 vertoonden vrouwen die tijdens of kort na de menopauze begonnen met hormoontherapie een hoger verhoogd risico dan vrouwen die meer dan 5 jaar na de menopauze begonnen met hormoontherapie. Er bestaat controverse over wanneer de toename van het risico op borstkanker begint na het begin van de hormoonbehandeling.

Volgens AWMF 2020 is er aangetoond dat EPT met progesteron het risico licht verhoogt. NHG 2022 vermeldt dat progesteron het risico op borstkanker niet lijkt te verhogen. NHG 2022 wijst erop dat dydrogesteron het risico op borstkanker weinig of niet verhoogt als het < 5 jaar gebruikt wordt. Volgens FR 2021 neemt het risico op borstkanker minder toe met progesteron of dydrogesteron dan met synthetische progestagenen.

FR 2021 stelt dat de sterfte door borstkanker niet toeneemt bij vrouwen die MHT krijgen (NP1).

Endometriumkanker

AWMF 2020 (niveau van bewijs 2, sterkte van consensus ++), FR 2021 (NP1) en NHG 2022 wijzen er allebei op dat MHT met ET alleen zonder beschermend progestageen een risicofactor vormt voor endometriumcarcinoom bij vrouwen met een baarmoeder. Het effect hangt af van de duur van gebruik.

FR 2021 (NP1) en NHG 2022 vermelden dat de stijging van het risico op endometriumkanker met MHT verdwijnt als er een combinatie van een progestageen en een oestrogeen gegeven wordt.

AWMF 2020 wijst erop dat er een daling van het risico op endometriumkanker waargenomen is bij toediening van een continue combinatie-MHT met CEE en medroxyprogesteronacetaat als progestageen met een gemiddelde duur van 5,6 jaar (bewijsniveau 2, sterkte van consensus ++). De conclusie in deze richtlijn luidt dat een continue combinatie-MHT gedurende < 5 jaar als veilig kan worden beschouwd wat het risico op endometriumkanker betreft (bewijsniveau 2, sterkte van consensus +++). In FR 2021 luidt het samengevat dat de toename van het risico op endometriumkanker met MHT minder groot is voor combinatieschema's met een duur < 10 jaar (NP1).

AWMF 2020 stelt dat sequentiële combinatie-MHT het risico op endometriumkanker kan verhogen. Het effect hangt af van de duur, het type en de dosis van het progestageengebruik (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++). Een sequentiële combinatie-MHT gedurende minder dan 5 jaar met een synthetisch progestageen kan als veilig worden beschouwd wat het risico op endometriumcarcinoom betreft (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus +++). FR 2021 vermeldt dat het risico op endometriumkanker niet toeneemt op voorwaarde dat het progestageen minstens 12 dagen per maand gebruikt wordt (NP2).

Volgens NHG 2022 mag het progestageen sequentieel (gedurende 14 dagen per maand) of continu toegediend worden.

AWMF 2020 stelt dat het gebruik van progesteron of dydrogesteron als onderdeel van een continue combinatie-MHT het risico op endometriumkanker kan verhogen (bewijsniveau 4, sterkte van



consensus +). NHG 2022 doet een vergelijkbare uitspraak over progesteron en voegt eraan toe dat aangezien endometriumcarcinoom vrij zeldzaam is, de absolute toename van het risico beperkt is bij een gebruik gedurende < 5 jaar. Voor dydrogesteron vermeldt NHG 2022 dat het risico op endometriumcarcinoom niet lijkt te verhogen. FR 2021 wijst erop dat synthetische progestagenen mogelijk werkzamer zijn dan progesteron en dydrogesteron (te bevestigen) en dat progesteron het endometrium mogelijk minder goed beschermt dan dydrogesteron (NP3). Volgens NHG 2022 lijken zelfs medroxyprogesteron en norethisteron het risico op endometriumcarcinoom slechts licht of helemaal niet te verhogen als ze maximaal 5 jaar lang gebruikt worden.

Volgens AWMF 2020 kan langdurig gebruik van een continue combinatie-MHT > 6 jaar of > 10 jaar het risico op endometriumkanker verhogen (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++).

Ovariumkanker

Volgens AWMF 2020 kunnen ET en EPT het risico op ovariumkanker verhogen. Er wordt op gewezen dat er afhankelijk van het histologische subtype significante verschillen werden waargenomen.

AWMF 2020 en FR 2021 leggen uit dat het effect samenhangt met de duur van het gebruik, al na minder dan 5 jaar gebruik kan optreden en afneemt na stopzetting van de behandeling.

De volledige tekst bevat meer details over de verbanden tussen MHT en de risico's op verschillende vormen van digestieve kanker.

Tibolon

Volgens FR 2021 hebben meerdere cohortstudies uitgewezen dat de behandeling met tibolon gepaard gaat met een verhoging van het risico op borstkanker die vergelijkbaar is met die van hormoontherapie voor menopauzale symptomen (NP2).

Ook NHG 2022 wijst erop dat ernstige bijwerkingen op lange termijn, zoals borstkanker en endometriumcarcinoom ook kunnen voorkomen bij gebruik van tibolon en dat die effecten minder goed onderzocht zijn dan bij hormoontherapie met oestrogeen. De contra-indicaties voor tibolon zijn dezelfde als die voor hormoontherapie.

Vaginale ET

Vaginale ET kan de systemisch werkzame oestrogeenconcentraties verhogen (AWMF 2020). Het is niet bekend of dat tot een verhoogd risico op borstkanker leidt (AWMF 2020, NHG 2022).

Er zijn geen bewijzen uit klinische studies dat vaginale ET endometriumhyperplasie veroorzaakt. Er zijn echter geen resultaten op lange termijn (> 1 jaar) beschikbaar over de veiligheid van vaginale ET voor het endometrium (AWMF 2020).

Hormonenspiraaltje

Volgens NHG 2022 kunnen hormonenspiraaltjes die levonorgestrel bevatten het risico op borstkanker verhogen. Volgens deze richtlijn bestaat er onzekerheid over het risico op endometriumcarcinoom, hoewel de zeer beperkte resultaten niet op een verhoogd risico wijzen. Naar andere uitkomstmaten is geen onderzoek gedaan.

Het is ook mogelijk dat het gebruik van oestradiol in combinatie met een hormonenspiraaltje als vorm van continue combinatietherapie het risico op borstkanker verhoogt.

Risicopatiënten

Borstkanker:

AWMF 2020 stelt dat MHT het risico op recidief na behandelde borstkanker kan verhogen (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus +++) en beveelt aan om geen MHT te geven aan vrouwen die



borstkanker gehad hebben. Als de niet-hormonale behandelingen falen en de levenskwaliteit in belangrijke mate aangetast is, kan MHT op individuele basis overwogen worden (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++). Ook NHG 2022 beveelt aan om hormoontherapie af te raden bij vrouwen die in het verleden een hormoonafhankelijke tumor gehad hebben, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom. NHG 2022 voegt daaraan toe dat er onvoldoende onderzoek uitgevoerd is naar de toename van het risico op borstkanker bij hormoontherapie in het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker. FR 2021 stelt dat het gebruik van MHT gecontra-indiceerd is bij vrouwen die borstkanker gehad hebben wegens het risico op recidief, maar maakt daar geen formele aanbeveling van (NP1).

Vrouwen die borstkanker hebben of gehad hebben mogen ook geen progestagenen of tibolon krijgen (niet als formele aanbeveling geformuleerd in AWMF 2020).

FR 2021 vermeldt ook dat SERM's in Europa niet gecontra-indiceerd zijn voor vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis, maar dat ze door de FDA niet goedgekeurd zijn. Aangezien er geen sluitende gegevens zijn, worden SERM's momenteel niet aanbevolen voor de behandeling van urogenitale symptomen bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker (niet geformuleerd als formele aanbeveling, NP3).

NICE upd 2019 beveelt aan om menopauzale vrouwen met borstkanker of een hoog risico daarop te informeren over alle mogelijke behandelingsopties en te verwijzen naar een zorgverlener met expertise in de menopauze. De richtlijn wijst er tevens op dat de SSRI's paroxetine en fluoxetine niet voorgeschreven mogen worden aan vrouwen met borstkanker die tamoxifen innemen. FR 2021 geeft een vergelijkbare aanbeveling tegen het gebruik van fluoxetine, paroxetine en sertraline in het specifieke geval van postmenopauzale vrouwen die behandeld worden voor borstkanker en last hebben van flushing als gevolg van interactie met cytochroom P450 2D6 (graad B).

Endometriumkanker:

AWMF 2020 wijst erop dat het risico van MHT na behandelde endometriumkanker niet afdoende onderzocht is (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus +++). In deze richtlijn wordt aanbevolen om MHT aan te bevelen bij patiënten die behandeld zijn voor endometriumkanker als ze menopauzale symptomen vertonen die de levenskwaliteit aanzienlijk aantasten en als niet-hormonale alternatieven geen verlichting brengen (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad: expertenconsensus, sterkte van consensus ++).

NHG 2022 beveelt aan om hormoontherapie af te raden bij vrouwen die in het verleden een hormoonafhankelijke tumor gehad hebben, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom.

Ovariumkanker

Volgens AWMF 2020 is het niet mogelijk om een betrouwbare uitspraak te doen over de veiligheid van MHT na behandeling voor ovariumkanker (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus ++) en kan MHT toegediend worden aan vrouwen die behandeld zijn voor ovariumkanker nadat ze voldoende geïnformeerd zijn (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus +++).

Vaginale ET:

AWMF 2020 wijst erop dat vaginale toepassing van ET ondanks het plaatselijke gebruik niet noodzakelijk veiliger is en geabsorbeerd kan worden. Volgens AWMF 2020 lijkt een behandeling met een ultralage dosis oestriol (0,03 mg, 3 toepassingen per week) aanvaardbaar te zijn.



Volgens FR 2021 mogen plaatselijke oestrogenen voorgeschreven worden aan vrouwen die borstkanker gehad hebben bij wie de symptomen aanhouden ondanks een niet-hormonale behandeling, rekening houdend met de ziektespecifieke risicofactoren (NP3).

Bij patiënten die behandeld zijn voor endometriumkanker en die symptomen van atrofische vaginitis hebben, beveelt AWMF 2020 aan om die symptomen eerst te behandelen met smerende gels of inerte crèmes (niveau van bewijs 4, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++). Na een behandeling voor endometriumkanker kan plaatselijke ET overwogen worden als inerte smerende gels of crèmes onvoldoende effect hebben (expertenconsensus, sterkte van consensus ++).

AWMF 2020 en FR 2021 (NP2) voegen daar ook aan toe dat bij vrouwen die borstkanker gehad hebben niet-hormonale behandelingen een belangrijkste eerstelijnsbehandeling vormen voor urogenitale symptomen.

Volgens FR 2021 kan op basis van de huidige kennis noch vaginaal DHEA noch vaginaal testosteron aanbevolen worden voor vrouwen die borstkanker gehad hebben (niet geformuleerd als een formele aanbeveling, NP3).

In de volledige aanbeveling vermeldt FR2021 ook een tabel met de internationale aanbevelingen voor de behandeling van urogenitale symptomen na borstkanker.

Niet-hormonale aanpak:

AWMF 2020 vermeldt dat acupunctuur, CBT (cognitieve gedragstherapie) en sint-janskruid volgens de huidige kennis veilige behandelingen zijn omdat ze geen oestrogeenachtige werking hebben. AWMF 2020 wijst er ook op dat volgens de netwerk-meta-analyse van NICE sint-janskruid de beste optie is voor vrouwen met warmteopwellingen na borstkanker, gevolgd door gabapentine. Voor Cimicifuga (zwarte zilverkaars) is er discussie of het effect al dan niet via de oestrogeenreceptoren optreedt.

In NICE upd 2019 staan specifieke aanbevelingen om vrouwen die borstkanker gehad hebben of daar een hoog risico op lopen te informeren over sint-janskruid. Hoewel er enig bewijs is dat sint-janskruid vasomotorische symptomen kan verlichten, bestaat er onzekerheid over de geschikte dosis, de duurzaamheid van het effect, de variatie in de aard en de kracht van de preparaten en mogelijk ernstige interacties met andere geneesmiddelen (waaronder tamoxifen, anticoagulantia en anticonvulsiva).

FR 2021 beveelt aan om geen fyto-oestrogenen te gebruiken bij postmenopauzale vrouwen die gevolgd worden voor borstkanker of om warmteopwellingen tijdens de menopauze te behandelen (Graad A). AWMF 2020 beveelt ook aan om vrouwen die borstkanker hebben of gehad hebben geen fyto-oestrogenen te geven (niet als formele aanbeveling geformuleerd).

6.1.2. Wat zeggen de studies?

6.1.2.1. Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo - Kanker

6.1.2.1.1. Borstkanker

Estrogen only versus placebo: breast cancer



Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, EPAT Estrogen-only trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst borstkanker. Er werden 4 RCT's gevonden (WHI, EPAT, ERA en EPEI). De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd, in de eerste plaats wegens de heterogeniteit in studieduur en in de definities van de incidentie van borstkanker. De bibliografiegroep vermeldt hier alleen de resultaten van de WHI-studie omdat in de drie andere studies de follow-up kort was (2 tot 3 jaar) en alle vormen van borstkanker (en niet alleen invasieve) geëvalueerd werden. De bibliografiegroep geeft hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere drie studies staan in Bijlage 13.1.1 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). Alle conclusies die hier weergegeven worden, hebben betrekking op de WHI-studie.

Invasieve borstkanker

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 6,6 jaar en 10,8 jaar).

Het risico op invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane **cumulatieve follow-up (studie en postinterventiefase)** van maximaal 20,7 jaar.

Mortaliteit door borstkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **mortaliteit door borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE C*)

Het risico op **mortaliteit door borstkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was lager met CEE dan met de placebo na een mediane cumulatieve follow-up **van 17,7 jaar en 20,7 jaar**.

6.1.2.1.2. Colorectale kanker

Estrogen only versus placebo: colorectal cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial, Multiethnic Cohort Study)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst colorectale kanker. Er werd één RCT (WHI) gevonden en de auteurs hebben ook een grotere prospectieve cohortstudie geselecteerd.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van colorectale kanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). (*GRADE C*)

De review van Gartlehner 2022 omvatte een prospectieve cohortstudie, de 'multi-etnische cohortstudie', die deel uitmaakte van een grotere studie en waarin bij 85.734 postmenopauzale



vrouwen het verband onderzocht werd tussen het gebruik van oestrogeen alleen en de incidentie van colorectale kanker. Het type oestrogeen werd niet vermeld maar de gegevens werden verzameld in de periodes 1999-2002 en 2003-2007. Uit de multi-etnische cohortstudie bleek dat huidig of vroeger gebruik van oestrogeen alleen gepaard ging met een lager risico op colorectale kanker.

6.1.2.1.3. Cervixkanker

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar en grote cohortstudies bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst cervixkanker. Er werden geen studies gevonden.

6.1.2.1.4. Endometriumkanker

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst endometriumkanker. Er werden 4 studies gevonden (ERA, EPAT, PEPI en ULTRA). In die studies hebben zich geen gevallen van endometriumkanker voorgedaan. In Gartlehner 2022 worden die resultaten niet besproken omdat bekend is dat onbeschermd oestrogeengebruik een risico op endometriumhyperplasie en -kanker met zich meebrengt.

6.1.2.1.5. Ovariumkanker

Estrogen only versus placebo: ovarian cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (Black Women's Health Study)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst endometriumkanker. Er werden geen RCT's gevonden. Er werd één prospectieve cohortstudie gevonden, de 'Black Women's health study' van Bethea 2017. Er zijn geen details beschikbaar over het gebruikte type oestrogeen.

Er waren enkele methodologische problemen die het vertrouwen van de bibliografiegroep in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren een matig risico op vertekening als gevolg van verstoring en classificatie van interventies.

Na een follow-up van 18 jaar was er **geen verschil in de incidentie van ovariumkanker** tussen postmenopauzale vrouwen die ooit of die nooit oestrogeen gebruikt hadden. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

6.1.2.1.6. Longkanker

Estrogen only versus placebo: lung cancer
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst longkanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.



Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar). (*GRADE B*)
- in de **postinterventiefase** (mediane follow-up 6,6 jaar).
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

6.1.2.1.7. Non-hodgkinlymfoom

Estrogen only versus placebo: Non-Hodgkin's lymphoma

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst non-hodgkinlymfoom. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen

- op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar). (*GRADE C*)
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 12,9 jaar.

6.1.2.1.8. Totale mortaliteit door kanker

Estrogen only versus placebo: total cancer mortality

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen-only trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst totale mortaliteit. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **totale mortaliteit** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen

- op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar). (*GRADE B*)
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 12,9 jaar.

6.1.2.2. Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo - kanker

6.1.2.2.1. Borstkanker

Estrogen + Progestin versus placebo: breast cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, EPHT Estrogen plus progestin trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst borstkanker.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin de incidentie van borstkanker gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd, in de eerste plaats wegens de heterogeniteit in studieduur en in de definities van de incidentie van borstkanker. Slechts in 2 studies (WHI en HERS)



werden de vrouwen meer dan 4 jaar lang gevolgd, en alleen in de WHI werd het risico op invasieve borstkanker (versus alle vormen van borstkanker) gerapporteerd. De bibliografiegroep presenteert hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie die hier niet weergegeven worden en de resultaten van de andere drie RCT's zijn te vinden in Bijlage 13.11.1 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)). De mortaliteit door borstkanker werd alleen gerapporteerd in de WHI.

Invasieve borstkanker

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op invasieve borstkanker **hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

In de postinterventiefase was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker na een median follow-up van 2,4 jaar en was er een **hoger risico** op invasieve borstkanker na een median follow-up van 8,2 jaar.

Het risico op invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.

Mortaliteit door borstkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst sterfte door borstkanker bij postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar). (*GRADE C*)
- na een **cumulatieve** follow-up van 20,3 jaar.

6.1.2.2.2. Colorectale kanker

Estrogen + Progestin versus placebo: colorectal cancer
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial, EMS Estrogen plus progestin trial, Multiethnic Cohort Study)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst colorectale kanker. Er werden 4 RCT's gevonden (WHI, EMS, HERS en WISDOM). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. De bibliografiegroep vermeldt hier alleen de resultaten van de WHI-studie omdat de drie andere studies van korte duur waren en er daarin weinig of geen gevallen van colorectale kanker gerapporteerd werden. De bibliografiegroep geeft hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere drie studies staan in Bijlage 13.11.2 van de literatuurstudie ([volledige \(Engelse\) versie](#)).

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op invasieve colorectale kanker **lager** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. (*GRADE B*)

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de mortaliteit door colorectale kanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar). (*GRADE C*)

De review van Gartlehner 2022 omvatte een prospectieve cohortstudie, de 'multi-etnische cohortstudie', die deel uitmaakte van een grotere studie en waarin bij 85.734 postmenopauzale vrouwen het verband onderzocht werd tussen het gebruik van oestrogeen plus progestageen en de incidentie van colorectale kanker. Het type oestrogeen werd niet vermeld maar de gegevens werden



verzameld in de periodes 1999-2002 en 2003-2007. Uit de multi-etnische cohortstudie bleek dat huidig of vroeger gebruik van oestrogeen plus progestageen gepaard ging met een **lager risico** op colorectale kanker.

6.1.2.2.3. Cervixkanker

Estrogen + Progestin versus placebo: cervical cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van cervixkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up van 5,6 jaar). (*GRADE C*)

6.1.2.2.4. Endometriumkanker

Estrogen + Progestin versus placebo: endometrial cancer
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, Danish Sex Hormone Register Study)
--

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er zijn 2 RCT's waarin de incidentie van endometriumkanker ingeschat werd: WHI en HERS. In die studies hebben in het totaal slechts 64 vrouwen endometriumkanker gekregen. De auteurs selecteerden ook een grote retrospectieve Deense cohortstudie: de Danish Sex Hormone Register Study.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van endometriumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up van 5,6 jaar). (*GRADE C*)

In de **postinterventiefase** (median follow-up van 8,2 jaar) was het **risico op endometriumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE+MPA dan met de placebo.

Het **risico op endometriumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

Uit een grote, retrospectieve Deense cohortstudie waarin meer dan 900.000 vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud, die geen hysterectomie ondergaan hadden, opgenomen werden, bleek dat het **risico op endometriumkanker hoger** was bij vrouwen die op dat moment oestrogeen plus progestageen gebruikten dan bij vrouwen die nooit een hormoontherapie gekregen hadden. Na stratificering volgens behandelingsschema bleek echter dat een continu combinatieschema van oestrogeen en progestageen (**dat ook in de WHI gebruikt werd**) **niet tot een hoger risico leidde**. Een cyclisch combinatieschema daarentegen verhoogde het risico in statistisch significante mate, en een lang cyclisch combinatieschema eveneens. Er werden geen verschillen in risico's waargenomen tussen oraal en transdermaal gebruik.



6.1.2.2.5. Ovariumkanker

Estrogen + Progestin versus placebo: ovarian cancer
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, Black Women's Health Study)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor ovariumkanker. Er werd één RCT gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van ovariumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar). (*GRADE C*)
- in de **postinterventiefase** (mediane follow-up 8,2 jaar).
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

In Gartlehner 2022 werd een prospectieve cohortstudie gevonden met gegevens over 6.525 postmenopauzale zwarte vrouwen die een behandeling met oestrogeen plus progestageen gebruikt hadden of die nooit hormoontherapie gebruikt hadden. In de loop van de follow-up van 18 jaar werd **geen verschil** in het risico op ovariumkanker waargenomen.

6.1.2.2.6. Longkanker

Estrogen + Progestin versus placebo: lung cancer

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er zijn 2 RCT's waarin de incidentie van longkanker ingeschat werd: WHI en HERS. De mortaliteit door longkanker werd alleen gerapporteerd in de WHI.

Longkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar). (*GRADE B*)
- in de **postinterventiefase** (mediane follow-up 8,2 jaar).
- na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 14 jaar.

Mortaliteit door longkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **mortaliteit door longkanker** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 14 jaar.

6.1.2.2.7. Non-hodgkinlymfoom

Estrogen + Progestin versus placebo: non-Hodgkin's lymphoma
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst non-hodgkinlymfoom. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.



Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar). (*GRADE B*)
- na een mediane cumulatieve follow-up van 13,5 jaar.

6.1.2.2.8. Totale mortaliteit door kanker

Estrogen + Progestin versus placebo: total cancer mortality
--

Bibliography: Gartlehner 2022 (WHI Estrogen plus progestin trial)

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst mortaliteit door kanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **totale mortaliteit door kanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen:

- op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar). (*GRADE B*)
- in de **postinterventiefase** (median follow-up 12,5 jaar).
- na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

6.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Deze informatie is te vinden in vraag 2 ([2.1.3.](#)).

6.2. Wat zegt de expert? (Neven 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

6.2.1. Inleiding

Reeds in de jaren '70 werd duidelijk dat het gebruik van vrouwelijke hormonen in de menopauze (MHT, vroegere benaming hormonale substitutie therapie) een risico inhield voor de ontwikkeling van bepaalde kankers (Lobo 2016). In de eerste plaats werd vastgesteld dat wanneer 'enkel oestrogenen' gebruikt werden, dit kon leiden tot goed- en kwaadaardige letsels van het endometrium. Hoewel toen reeds het vermoeden bestond dat het gebruik van MHT tevens een risico inhield voor de ontwikkeling van goedaardige en kwaadaardige borstletsels, duurde het tot de jaren '90 vooraleer grootschalige epidemiologische studies ook daadwerkelijk dit verband konden aantonen (Lobo 2016). Er is lang sprake geweest van puur 'detection bias' nl. vrouwen die hormonen gebruiken hebben meer screenings – en diagnostische onderzoeken (hogere deelname aan secundaire screening; meer borstpijn, beeldvorming, toevallige bevinding borstkanker; meer vaginale bloeding en meer kans op endometriumbiopsie en alzo meer kanker). Ondertussen is de associatie van MHT en borstkanker veelvuldig bestudeerd maar spijtig genoeg niet met de nieuwere preparaten (sommige noemen dat nu ook bio-identieke hormonen) noch aan de hand van grote gerandomiseerd onderzoeken. De associatie met borstkanker is best gekend in de algemene medische wereld. Echter, andere mogelijke associaties zoals met eierstok- en colonkanker verdienen tevens onze aandacht.

Verder is het ook van belang een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van MHT die gebruikt worden: type oestrogeen, oestrogeen alleen of combinatie met progesteron en tibolone,



een progestageen met oestrogeen en androgene eigenschappen. Daarnaast onderscheiden we de systemische vormen van MHT (oraal, transcutaan) van de lokale vaginale hormonale therapieën ter behandeling van vaginale atrofie. In onderstaande tekst wordt getracht een samenvatting van de huidige literatuur te geven volgens de verschillende vormen van kanker.

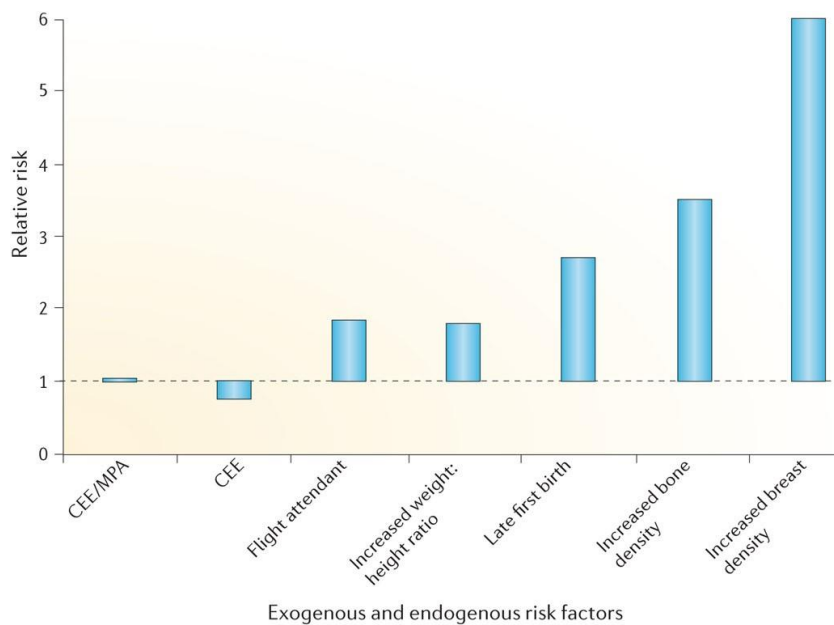
6.2.2. MHT en borstcarcinooma

6.2.2.1. Algemene principes

Studies uitgevoerd door het WHI (Women's Health's initiative) (Anderson 2012) toonden dat het gebruik van enkel geconjugeerde oestrogenen afkomstig van urine van merries het risico op de ontwikkeling van borstkanker niet doet stijgen (Figuur 10). Er is zelfs data die suggereert dat het risico op borstkanker daalt bij gebruik van oestrogenen alleen maar in veel van deze studies zijn patiënten met een verhoogd risico op borstkanker (bijv. familiale voorgeschiedenis) te weinig vertegenwoordigd. Studies naar langdurig gebruik van enkel oestrogeen als MHT, laten echter wel een transiënt verhoogd risico zien reeds na een periode van 3-jaar (Vinogradova 2020, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019). Bij zeer langdurig gebruik (> 10 jaar) blijft dit risico ook geruime tijd na stopzetten van MHT aanwezig (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019).

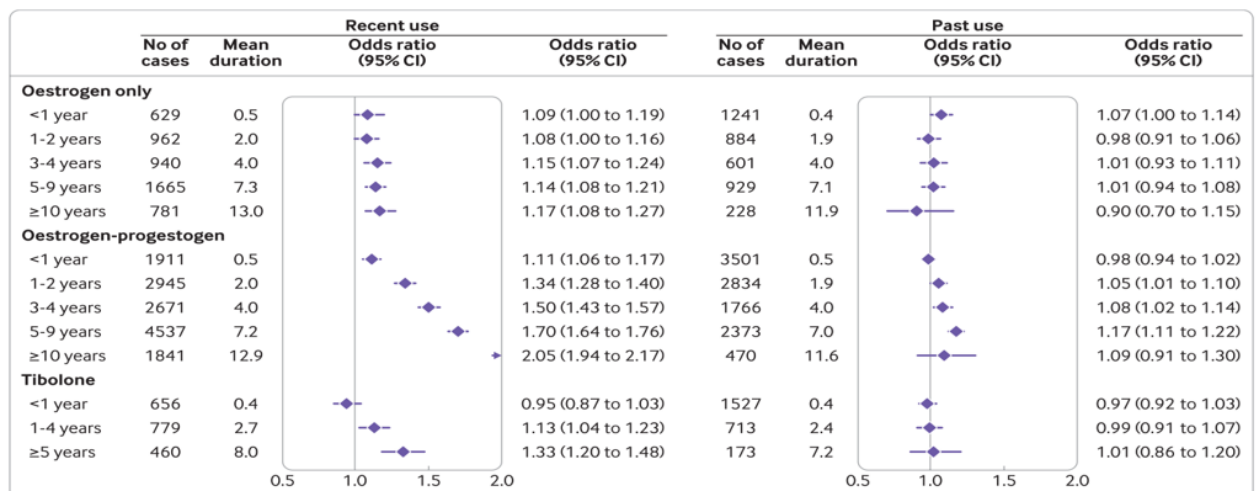
Bij gebruik van combinatiepreparaten werd er wel een verhoogd risico op de ontwikkeling van borstkanker vastgesteld (Figuur 10) (Anderson 2012), wat later door verschillende andere studies bevestigd werd. Het relatief risico is hierbij afhankelijk van de duur van het MHT gebruik alsook de tijd sinds het laatste gebruik (Vinogradova 2020, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019). Zo zal het risico transiënt toenemen tijdens de jaren van gebruik (Figuur 11). Echter bij langdurig gebruik blijft een verhoogd risico aanwezig tot meer dan 10 jaar na beëindigen van MHT (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019).

Tevens werden de risico's bij nieuwere producten zoals tibolon bestudeerd. Resultaten van observationele studies, randomized controlled trials en case-control studies waren controversieel (Lee 2023), met enkele studies die een risicoreductie beschreven terwijl andere een duidelijke toename van risico op borstkanker lieten optekenen met tibolon; mogelijk speelt de leeftijd of tijd sedert menopauze en opstart MHT een rol. Hoewel algemeen aangenomen wordt dat het risico op borstkanker met gebruik van tibolon lager is dan met combinatiepreparaten, is verder onderzoek nodig om het risico beter te definiëren. Het verhoogd risico op borstkankershervat na een korte inname van tibolon bewijst wel een overtuigend verband (cfr infra).

**Figuur 10.** Relatief risico van borstkanker

Nature Reviews | Endocrinology

Relatief risico van gebruik van MHT met oestrogeen alleen (CEE) en oestrogenen gecombineerd met progesteron (CEE/MPA). Figuur overgenomen uit 'Lobo R. 2016 - Nature Reviews' (Lobo 2016)

Figuur 11. Type risico van borstkanker

Risico van huidige en vroegere gebruikers van MHT volgens vorm van therapie en duur van gebruik. Figuur overgenomen uit 'Vinogradova *et al.* 2020 – BMJ (Vinogradova 2020)

6.2.2.2. Risico op bijzondere subtypes van borstkanker

Gezien borstkanker een heterogene ziekte is, houdt het gebruik van MHT een verschillend risico in voor de verschillende vormen van borstkanker. Zo wordt het transiënte risico van huidig en recent gebruik van MHT voornamelijk gezien voor de moleculaire lumbale (PAM50) of oestrogeen receptor positieve (immunohistochemisch) borsttumoren. Naast differentiatie tussen borstkankers op basis van hun PAM50 subtype, kan er ook een differentiatie gemaakt worden op basis van het histologisch subtype. De voornaamste vorm van borstkanker is het invasief carcinoma van niet-speciaal type (IBC-NST), terwijl het invasief lobulair carcinoma (ILC) teruggevonden wordt bij 15% van alle borstkankerdiagnoses.



Resultaten van de Nurses' Health Study hebben aangetoond dat het risico op de ontwikkeling van een ILC meer toeneemt in vergelijking met IBC-NST, bij gebruik van MHT (Kotsopoulos 2010). Bij gebruik van oestrogenen gedurende minder dan 5 jaar werd er enkel voor ILC een significante toename van relatief risico weerhouden (RR 1,56, BI 1,01 – 2,42). Voor gebruik gedurende 5 tot 10 jaar werd voor zowel IBC-NST (RR 1,30, BI 1,17 – 1,45) als ILC een significant verhoogd risico weerhouden, maar dit was meer uitgesproken voor ILC. Ook bij gebruik van gecombineerde MHT was het effect meer uitgesproken bij ILC (< 5 jaar RR 2,16, BI 1,52 – 3,06; 5-10 jaar: RR 3,12, BI 2,41 – 4,05) in vergelijking met IBC-NST (< 5 jaar RR 1,56, BI 1,36 – 1,78; 5-10 jaar: RR 1,75, BI 1,57 – 1,95).

6.2.2.3. Patiënten met genetisch risico

Patiënten met een bewezen BRCA1/2 mutatie ondergaan vaak een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie ter voorkoming van de ontwikkeling van een ovariumcarcinooma. Studies hebben uitgewezen dat deze populatie een overlevingsvoordeel haalt uit het gebruik van MHT tot de leeftijd waarop de menopauze zou optreden (51 jaar) zonder hierbij het risico op de ontwikkeling van borstkanker significant te doen toenemen (Loizzi 2023).

6.2.2.4. Patiënten met voorgeschiedenis van borstkanker

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van borstkanker, wordt er geadviseerd om af te zien van gebruik van systemische MHT. Zowel gebruik van gecombineerde MHT als tibolon zorgt voor een hoger hervalrisico en verminderde overleving in patiënten met borstkanker. Alternatieven voor MHT om menopauzale klachten in deze patiënten tegen te gaan, bestaan onder meer uit plantaardige alternatieven, selectieve serotonine re-uptake inhibitoren, oxybutinine en NK3R-antagonisten.

Voor vaginale atrofie kan evenzeer het gebruik van lokale oestrogenen overwogen worden. Voor deze preparaten wordt er geen verhoging van de borstkanker specifieke mortaliteit gezien (McVicker 2024). Verschillende guidelines laten dan ook het gebruik van vaginale oestrogenen toe na borstkanker maar adviseren dit enkel op te starten in samenspraak met de behandelend oncoloog (tabel 18) (Pinkerton 2020).

Het gebruik van prasteron (Intrarosa) bij patiënten met een voorgeschiedenis werd nog niet uitgebreid bestudeerd, maar eerste resultaten van de VIBRA pilot studie geven aan dat ook deze lokale vaginale therapie veilig zou zijn bij deze patiënten.

Tabel 18. Guidelines voor gebruik van vaginale therapie

Guideline	ACOG	NAMS	Endocrine Society
Advies vaginale therapie voor genito-urinair syndroom	Betrekken van oncoloog geadviseerd bij voorgeschiedenis van borstkanker	Lage dosis geadviseerd, betrekken van oncoloog bij voorgeschiedenis van borst- of endometriumcarcinooma	Multidisciplinair overleg met betrekken van een oncoloog

Tabel geadapteerd van 'Pinkerton J. 2020 – NEJM'

6.2.3. MHT en endometriumcarcinooma

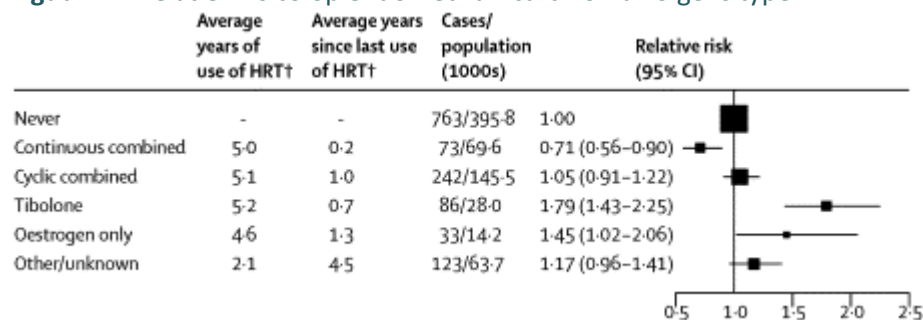
6.2.3.1. Algemene principes

Oestrogenen hebben een bewezen verhoogd risico op de ontwikkeling van endometriumcarcinooma (Figuur 12). Mogelijk is er een dosis effect maar dit is onvoldoende bestudeerd. Gezien progesteron, oraal, transdermaal of intra-uterien dit effect tenietdoet, wordt bij patiënten die in het verleden geen



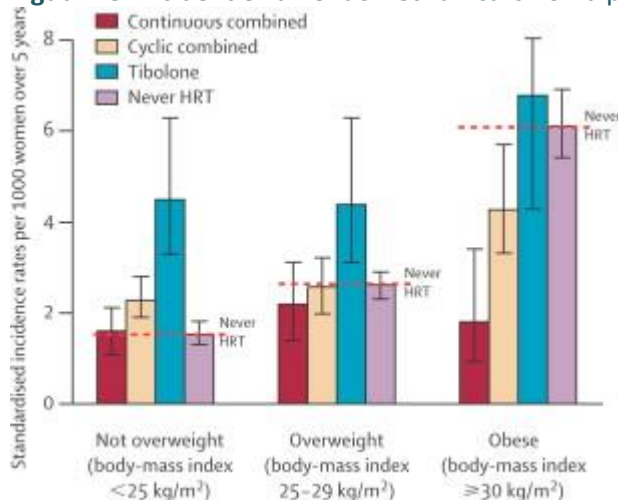
hysterectomie ondergingen sedert de jaren '80 aangeraden om combinatietherapie toe te passen. Bij continue associatie van progesteron wordt er een grotere risicoreductie gezien dan wanneer progesteron cyclisch voorgeschreven wordt (Million Women Study Collaborators 2005). Voornamelijk patiënten met obesitas hebben een significante risicoreductie door het gebruik van continu gecombineerde MHT (Figuur 13) (Million Women Study Collaborators 2005). Wat betreft tibolone werd er in de 'Million Women Study' tevens een verhoogd risico gezien, echter vroeger gebruik van andere preparaten werd bij deze studie niet in rekening gebracht (Million Women Study Collaborators 2005). In de prospectieve LIFT-studie werd er echter geen significant verschil gezien wat betreft ontwikkeling van endometriumcarcinooma tussen de patiëntengroep die tibolone kreeg ten opzichte van de controlegroep (Cummings 2008).

Figuur 12. Relatief Risico op endometriumcarcinooma volgens type MHT



Figuur overgenomen uit 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'

Figuur 13. Incidentie van endometriumcarcinooma per 1000 vrouwen volgens type MHT en BMI



Figuur overgenomen uit 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'

6.2.3.2. Patiënten met voorgeschiedenis van endometriumcarcinooma

Het kortdurend gebruik van MHT is veilig bij patiënten met een voorgeschiedenis van endometriumcarcinooma volgens een recente meta-analyse met vooral patiënten met een vroeg stadium (Londero 2021). Er is ook hier geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar noch gegevens over de veiligheid van lokale oestrogenen. De gevolgen van langdurig gebruik in deze populatie is tot op heden niet gekend. Voorzichtigheid is dus aangewezen.

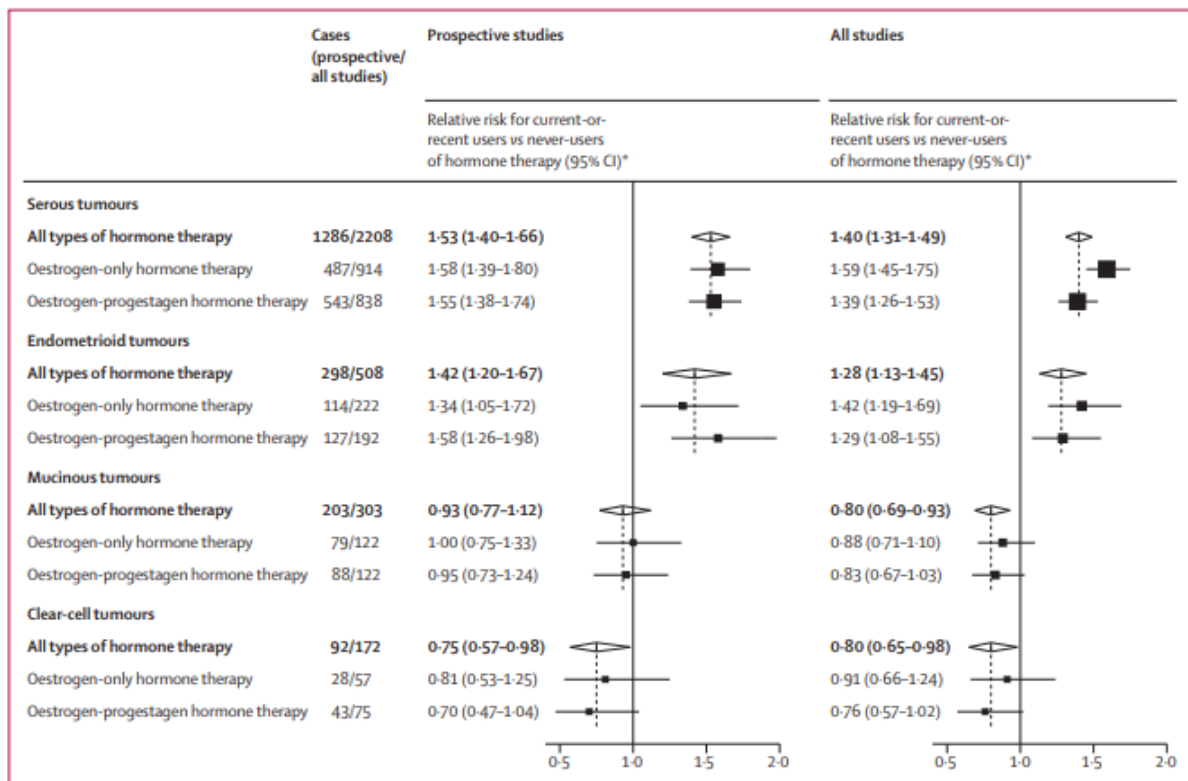


6.2.4. MHT en ovariumcarcinooma

6.2.4.1. Algemene principes

In prospectieve studies werd aangetoond dat huidig en recent gebruik van MHT het relatief risico op het ontwikkelen van een ovariumcarcinooma significant verhoogt (Figuur 14) (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). Het risico varieert volgens het histologisch subtype met voornamelijk risico op ontwikkeling van sereuze en endometrioïde ovariële tumoren. Voor tibolon werd tevens een verhoogd risico op ovarium carcinooma weerhouden. Er zijn weinig betrouwbare gegevens over een dosis en duur effect. Wat dit verhoogd risico in absolute cijfers op populatieniveau betreft voor de doelpopulatie van MHT (50-60 jaar) blijft onduidelijk.

Figuur 14. Relatief risico op ovariumcarcinooma voor huidig en recent gebruik van MHT



Figuur overgenomen uit 'Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015 – The Lancet'

6.2.4.2. Patiënten met voorgeschiedenis van ovariumcarcinooma

Het gebruik van MHT in patiënten die behandeld werden voor ovariumcarcinooma kan helpen in verlichten van menopauzale klachten wanneer deze geïnduceerd werden door de toegepaste behandelingen (Achimaş-Cadariu 2023). Een meta-analyse toonde aan dat patiënten die met MHT behandeld werden een significante verbetering van progression free (HR 0,73, BI 0,57 – 0,95) en overall survival (HR 0,66, BI 0,57 – 0,76) hadden. Er is echter weinig over de veiligheid van gebruik in patiënten met sereuze borderline tumoren, laaggradige sereuze tumoren en in geval van suboptimale debulking bij patiënten met ovariële tumoren.

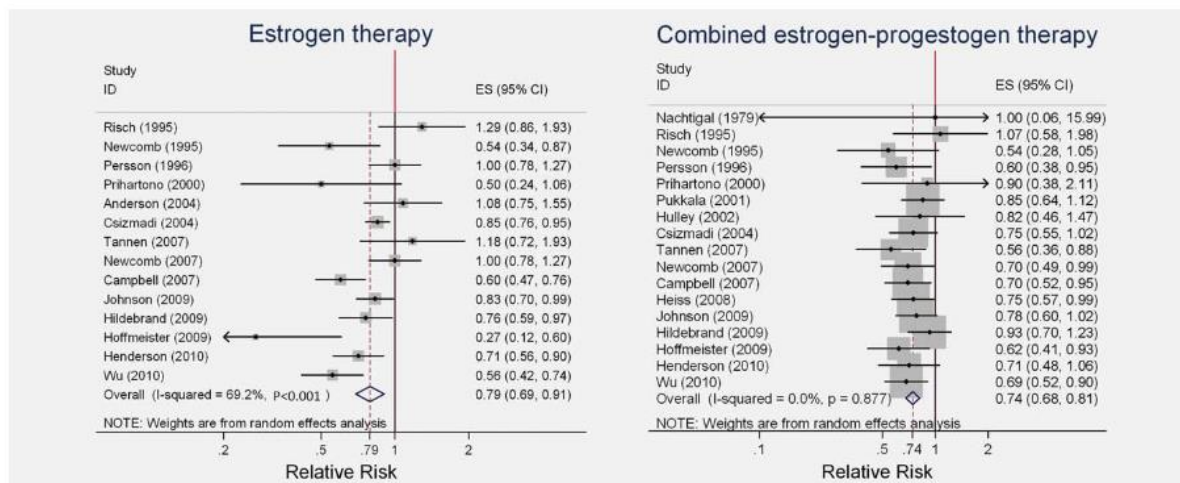


6.2.5. MHT en coloncarcinoma

6.2.5.1. Algemene principes

Het gebruik van MHT lijkt in de meeste studies te resulteren in verlaagd risico op coloncarcinoma (Figuur 15) (Lin 2012). Voor gecombineerde MHT blijft deze risicoreductie ook bestaan na stopzetten van het gebruik, terwijl voor MHT met 'oestrogene alleen' enkel een risicoreductie weerhouden werd gedurende het gebruik van MHT. Het gebruik van tibolon is eveneens mogelijks geassocieerd met een reductie van het risico op colon carcinoma.

Figuur 15. Relatief risico op coloncarcinoma per type MHT



Figuur overgenomen uit 'Lin K.J. *et al.* 2012 – Int J Cancer'

6.2.5.2. Patiënten met voorgeschiedenis van coloncarcinoma

In patiënten met een voorgeschiedenis van coloncarcinoma wordt het gebruik van MHT geassocieerd met gereduceerde mortaliteit. Zowel ziekte specifieke (HR 0,71, BI 0,62 – 0,80) als algehele overleving (HR 0,74, BI 0,67 – 0,81) was beter in de groep die MHT voorgeschreven kregen (Jang 2019). Echter bij patiënten bij wie MHT in het verleden stopgezet werd, werd geen verschil gezien met patiënten die nooit MHT gebruikten.

6.2.6. Discussie

Het gebruik van MHT heeft dus duale effecten op de ontwikkelingen van kankers met risicoreductie voor bijvoorbeeld coloncarcinoma terwijl er een stijging van risico is voor borstkanker. Echter het relatief risico op borstkanker is groter dan de andere voorgenoemde vormen van kanker. Zo zal het protectief effect van gecombineerde MHT gepaard gaan met een relatief grotere verhoging in risico op borstkanker waardoor het algemene risico op kanker in deze populatie van vrouwen nog steeds wat toegenomen zal zijn.

Dit staat tegenover talrijke andere positieve effecten van MHT waardoor in het algemeen bij vrouwen met menopauzale klachten kortstondig gebruik hiervan aangewezen blijft. Voor patiënten met uitgesproken risicofactoren voor bijvoorbeeld borstkanker, is bij uitgesproken menopauzale klachten het gebruik van MHT dan ook geoorloofd. Het is echter van uiterst belang dat de risico's met vrouwen besproken worden en dat een goede opvolging en kanker screening van deze vrouwen voorzien wordt. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van borstkanker blijft het advies om in de eerste plaats niet-hormonale alternatieven te proberen en enkel bij extreme klachten en niet afdoende



effect van niet-hormonale middelen over te gaan tot opstart van MHT. Over de veiligheid van lokaal gebruik van oestrogenen, zelfs na eerder borstkanker, indien niet oestrogeen preparaten weinig helpen is er een consensus.

6.2.7. Bijkomende informatie van de expert ontvangen op 6/6/2024 (via é-mail)

Tijdens ASCO 2024 werd op 4/6/2024 de WHI-studie (CEE + MPA of CEE versus placebo) voorgesteld voor de incidentie van ovariumcarcinoom (Chlebowski 2024)

De incidentie en mortaliteit door ovariumcarcinoom zijn significant hoger bij oestrogeen-only (dus de groep post hysterectomie).

De expert stelt dat dit een nieuw en ook belangrijk gegeven is.

6.3. Wat besluit de jury?

6.3.1. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét klachten?

Het antwoord op deze vraag is afhankelijk van de risicofactoren.

6.3.2. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder klachten?

Vrouwen zonder klachten hebben geen indicatie voor het opstarten van MHT; behalve bij POI (<40) of premature menopauze (< 45). Bij deze groep vrouwen weegt het risico op kanker over het algemeen niet op tegen het risico op cardiovasculaire aandoeningen en osteoporose, waardoor MHT opstart altijd wordt geadviseerd.

6.3.3. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen mét risicofactoren?

6.3.3.1. Borstkanker

Er is een duidelijke link tussen lobulair borstkanker en MHT. (GRADE C)

Risico op herval wordt verhoogd door MHT, waardoor bij voorgeschiedenis van borstkanker de aanbeveling is om geen MHT te starten. Indien erge klachten aanwezig, en na het uitproberen van non-MHT (bijv. SSRI, oxybutinine, NK3R-antagonist), kan men op individuele basis toch overwegen om MHT op te starten.

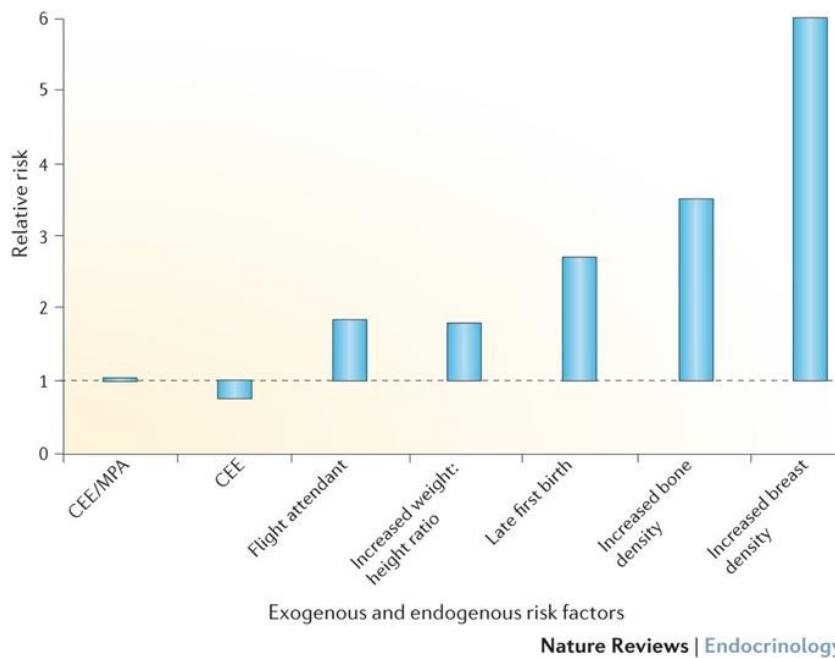
In het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker, zijn er onvoldoende gegevens om uitspraken te doen over verhoogde risico's.

In figuur 10 ziet men dat MHT één van de risicofactoren is op borstkanker, maar niet de enige. Er zijn belangrijker risicofactoren op borstkanker: bijv. obesitas, alcohol, roken, enz.



In figuur 16 ziet men het verhoogde risico specifiek vergeleken met BMI.

Figuur 10. Relatief risico van borstkanker



Relatief risico van gebruik van MHT met oestrogeen alleen (CEE) en oestrogenen gecombineerd met progesteron (CEE/MPA). Figuur overgenomen uit 'Lobo R. 2016 - Nature Reviews' (Lobo 2016)

Figuur 16. Incidentie van borstkanker t.o.v. BMI (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019)

Breast Cancer Risk by baseline BMI
Incident Breast Cancer (mainly) from Prospective Registers by BMI during 10 years

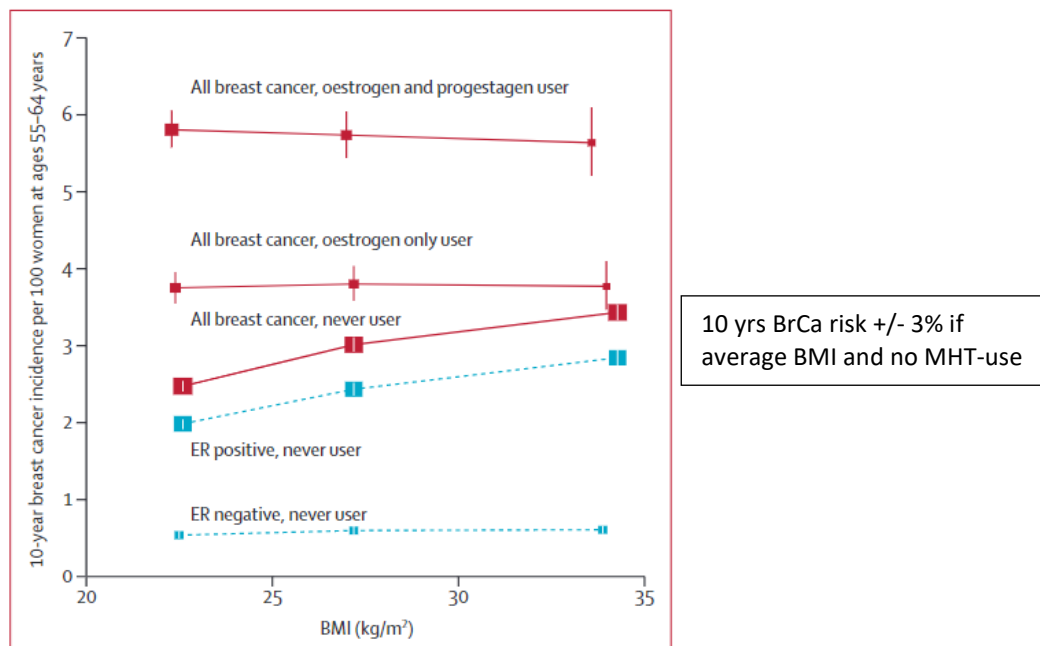


Figure 6: Relevance of BMI to the absolute 10 year breast cancer incidence rate per 100 women at ages 55–64 years in never users and in current users of MHT

ER: estrogen receptors



6.3.3.2. Familiaal genetisch belast (BRCA1)

MHT-toediening tot de leeftijd van 51 jaar geeft een overlevingsvoordeel bij vrouwen die een preventieve bilaterale salpingo-oöfrectomie hebben ondergaan ter voorkoming van ovariumkanker, zonder een significant verhoogd risico op de ontwikkeling van borstkanker. Hierbij is het uiteraard wel belangrijk de borsten elke 6 maanden te laten opvolgen.

6.3.3.3. Ovariumkanker

De risico's van MHT werden, bij vrouwen met risicofactoren, onvoldoende onderzocht voor sereuze borderline tumoren, laaggradige tumoren, en in het geval van suboptimale debulking.

MHT kan helpen bij het verlichten van menopauzale klachten, en leidt tot verbetering van progression free en overall survival.

6.3.3.4. Endometriumkanker

Het risico op herval is onvoldoende onderzocht. Indien endometriumkanker (in een vroeg stadium en zonder genetisch risico) in de voorgeschiedenis, kan men op individuele basis eventueel toch MHT aanbevelen voor de groep vrouwen met ernstige menopauzale klachten die reeds non-MHT maatregelen heeft toegepast zonder voldoende effect.

6.3.3.5. Colorectale kanker

MHT lijkt geassocieerd met een lagere mortaliteit en een betere ziektespecifieke en algemene overleving. Dit positieve effect is enkel aanwezig tijdens de duur van inname en daalt weer na het stoppen van MHT.

6.3.3.6. Andere gastro-intestinale kankers

FR2021 vermeldt een protectief effect voor andere gastro-intestinale tumoren (pancreas, maag, slokdarm, lever).

6.3.4. Wat is de invloed van MHT op het risico op kanker bij vrouwen zonder risicofactoren?

6.3.4.1. Algemeen

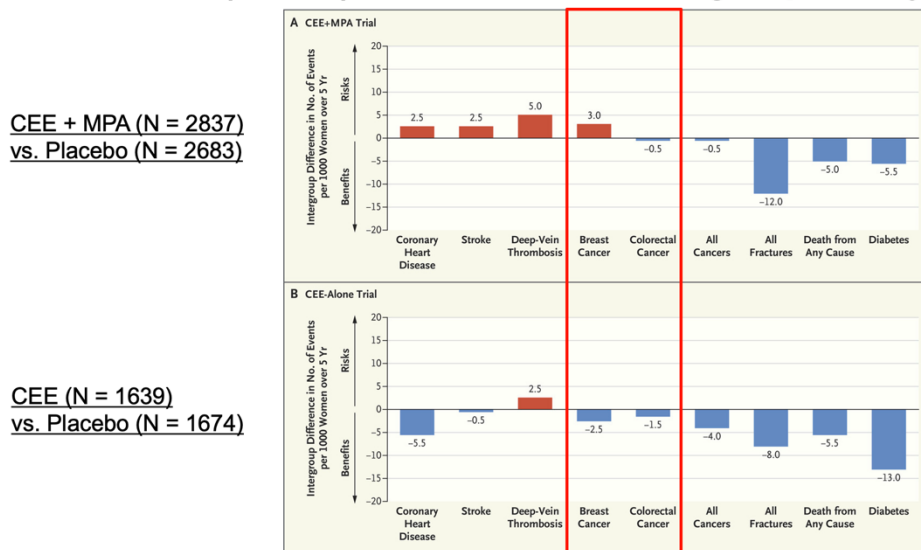
MHT geeft een verhoogd risico op borstkanker en ovariumkanker, en een verminderd risico op colorectale kanker.

Vrouwen met POI nemen langer MHT. Omdat het risico op het ontwikkelen van kanker toeneemt naarmate je het langer neemt, hebben zij een verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker.



Figuur 17.

Benefits and Risks of the Two Hormone-Therapy Formulations CEE (+ MPA) versus Placebo: subgroup 50-59yrs of age



Manson JE, Kaunitz AM. N Engl J Med 2016;374:803-806.



6.3.4.2. Borstkanker

Oestrogeen alleen MHT geeft een eerder protectief effect, in tegenstelling tot behandeling met CEE+MPA.

Bij uitgesproken klachten, en uitgesproken risicofactoren voor borstkanker, kan men toch MHT gebruiken, want het voordeel van behandeling kan doorwegen. Men ziet 4 extra gevallen per 1.000 vrouwen na 5 jaar (wat minder is dan het verhoogde risico veroorzaakt door roken van 10 sigaretten/dag, alcohol en obesitas).

6.3.4.3. Endometriumkanker

Om geen verhoogd risico te lopen op endometriumhyperplasie, is bij MHT-toediening altijd een geassocieerd progestageen nodig. Het risico hangt af van welk progestageen gebruikt wordt: men heeft een voorkeur voor (1^e keus) dydrogesteron en (2^e keus) progesteron, aangezien deze een beperktere verhoging van het risico op borstkanker geven.

Een continu progestageenschema is meer protectief voor endometriumkanker.

Een sequentieel progestageenschema is meer protectief voor borstkanker. Men heeft nood aan progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand om een voldoende protectief effect te hebben tegen endometriumkanker.

Hierbij is het dus nodig de patiënte goed te informeren, zodat deze zelf kan beslissen welk schema zij verkiest.

6.3.4.4. Bij hysterectomie

Oestrogeen alleen MHT is voldoende bij deze groep.

Men maakt hierbij een uitzondering voor endometriose-patiëntes: omwille van de mogelijkheid van eventuele restletsels en endometriaal weefsel, moet men bij deze groep vrouwen dus toch progestagenen geven. (*Expert advies/expert opinion*)



6.3.4.5. Ovariumkanker

Het relatieve risico op ontwikkelen van ovariumkanker is verhoogd door toediening van MHT. Hoeveel verhoogd, is afhankelijk van het histologische subtype, en men weet niet wat het effect is van de duur en de dosis van behandeling. Het risico stijgt al na minder dan 5 jaar gebruik, en daalt na stoppen van MHT-gebruik.

Aanvulling van de expert op 6/6/2024 naar aanleiding van nieuwe gegevens: de incidentie en mortaliteit door ovariumkanker zijn significant hoger bij oestrogeen-only MHT (dus de groep vrouwen post-hysterectomie).

6.3.4.6. MHT verlaagt risico op colorectale kanker

Toch wordt het niet aanbevolen MHT te geven als preventie bij vrouwen zonder menopauzale klachten.

6.3.4.7. Longkanker

Er is geen verschil tussen CEE en placebo. Meer gegevens ontbreken.

6.3.4.8. Cervixkanker

Er werden geen studies gevonden.

6.3.4.9. Non-hodgkinlymfoom

Er is weinig literatuur, geen verschil tussen CEE en placebo.

6.3.5. Algemeen

Het protectief effect van gecombineerde MHT gaat gepaard met een relatief grotere verhoging in risico op borstkanker, waardoor het algemene risico op kanker in deze populatie nog steeds wat toegenomen zal zijn.

Dit staat tegenover talrijke andere positieve effecten van MHT, waardoor in het algemeen bij vrouwen met menopauzale klachten 'kortstondig' gebruik (zo lang als nodig) hiervan aangewezen blijft. (*Expert advies/expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Risico's moeten besproken worden, kankeropvolging en screening is belangrijk.

Overweeg eerst non-MHT bij voorgeschiedenis van kanker.

Zeker vaginale therapie (oestradiol en oestriol) kan bij iedereen gebruikt worden, zelfs na borstkanker, liefst na overleg met de oncoloog. Dit advies moet accuraat zijn, zeker bij gebruik van aromatase inhibitoren.

Er bestaan enkele handige, door de expert aangehaalde, hulptools voor de arts om het individuele risico te bepalen:

- IBIS risk calculator (<https://ibis-risk-calculator.magview.com>) De jury merkt op dat roken niet wordt nagevraagd, evenmin als borstvoeding (protectief effect).
- BOADICEA (<https://canrisk.org>)
(Meer info op <https://bjgp.org/content/bjgp/73/733/e586.full.pdf>)



Een belangrijke kanttekening hierbij is dat bijv. alcohol niet vermeld staat tussen de risicofactoren die besproken worden.

Belangrijke opmerking van zowel de bibliografiegroep, als de expert, als de jury:

Veel studies over de link tussen MHT en kanker gaan over oudere producten (CEE, CEE+MPA). Er zijn te weinig studies over nieuwere preparaten; hier is duidelijk meer nood aan.



Deel 7. Risicopopulaties voor MHT

Juryvragen:

Welke zijn de risicopopulaties voor MHT?

- a. Hoe ermee omgaan?
- b. Wat zijn de relatieve en absolute contra-indicaties voor MHT in dergelijke populaties?





7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Over dit item werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld.

7.2. Wat zegt de expert? (Struyven 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Opmerking van de jury: gezien de uitermate grondige uitwerking van het onderwerp door de expert beperkt de jury zich tot het aanhalen van delen van de tekst die z.i. specifiek van toepassing zijn om een antwoord te kunnen formuleren op de gestelde vragen. De geïnteresseerde lezer kan de volledige tekst raadplegen.

De jury gebruikt ook een aangepaste nummering.

...

7.2.1. Behandeling van de menopauze in hoog-risicopatiënten?

Onder punt “III. Behandeling van de menopauze in hoog-risicopatiënten?” leest de jury in punt B deze duidelijke lijst met tegenindicaties en een interessant besluit over MHT.

...

→Tegenindicaties? Wanneer is de balans omgekeerd?

MHT wordt over het algemeen niet aanbevolen voor vrouwen met een voorgeschiedenis van:

- Beroerte of diepveneuze trombose (transdermaal kan acceptabel zijn)
- Borstkanker, endometriumkanker en ovariële(1/3=Salpingeaal) kanker.
- Ernstige leverziekte
- Draagsters van 5 genen : ATM (ca. 5%), BRCA1 (borstkanker 1, vroeg begin, 4-6%), BRCA2 (stadium kanker 2, vroeg begin, 8-10%), CHEK2 (kanker, borst, prostaat) en PALB2 (nog onbekend) gen
- CVA of TIA in de voorgeschiedenis

MHT is een complexe therapie met zowel voordelen als risico's, en moet altijd worden gepersonaliseerd op basis van individuele gezondheidsprofielen en in overleg met zorgverleners.

7.2.2. Welke vrouwen dragen de hoogste risico's van de gevolgen van Oestrogeen (Progestageen)-tekort en zouden dus sterke aanbeveling tot behandeling moeten krijgen?

Uit punt “A. III. C. Welke vrouwen dragen de hoogste risico's van de gevolgen van Oestrogeen (Progestageen)-tekort en zouden dus sterke aanbeveling tot behandeling moeten krijgen?”

...



Vrouwen die voortijdig in de menopauze komen

- Vroege menopauze: Vrouwen die vóór de leeftijd van 40 jaar de menopauze doormaken, hetzij op natuurlijke wijze, hetzij als gevolg van chirurgische verwijdering van de eierstokken (chirurgische menopauze), lopen een hoger risico op vroegtijdig botverlies, hart- en vaatziekten en mogelijk cognitieve achteruitgang.
- Bescherming tegen vroege risico's: MHT kan helpen deze risico's te verminderen door het voortijdige verlies van oestrogeen te compenseren. (Nudy 2020)

...

7.2.3. Wie zijn dan de hoog-risico patiënten?

Uit punt "III.D. Wie zijn dan de hoog-risico Patiënten?"

7.2.3.1. Beslisboom en behandeling ter preventie

Het afwegen van de voordelen en risico's van hormoonvervangings therapie (MHT) om geïndividualiseerde beslissingen te kunnen nemen, de patiënte te kunnen counsellen en de absolute en relatieve, evt. cumulatieve risicofactoren te isoleren, omvat een gedetailleerde evaluatie van persoonlijke gezondheidsfactoren, potentiële voordelen en mogelijke risico's.

Eigenlijk zou een gewogen risicotabel met de verscheidene Hazard Ratio's moeten worden opgesteld. Hier zijn de belangrijkste stappen en overwegingen voor het nemen van weloverwogen beslissingen over MHT:

7.2.3.1.1. Gedetailleerde gezondheidsevaluatie

- Medische geschiedenis: Bekijk de persoonlijke en familiale medische geschiedenis, inclusief een voorgeschiedenis van kanker, hartaandoeningen, bloedstolsels en beroertes.
- Huidige gezondheidsstatus: Beoordeel de huidige gezondheidstoestand en -elementen die kunnen worden beïnvloed door MHT, zoals bestaande cardiovasculaire gezondheid, botdichtheid en ernst van de symptomen van de menopauze.
- De nodige klinische en technische onderzoeken bevatten minstens een volledig, gedetailleerde anamnese en klinisch onderzoek, een recente mammografie met echografie, een volledig bloedonderzoek, evt. duplex van de halsvaten, en dan aangepast aan de resultaten evt. een cardiologisch onderzoek en botdensitometrie, of andere gerichte aanvullende onderzoeken.
- De risicofactoren voor ervaring van meer uitgesproken menopauzale symptomen (Costanian 2020), en dus per extrapolatie volgens andere studies een hoger risico op cardiovasculaire, kanker en metabole problemen (Ferri 2018, Zhu 2020, Tuomikoski 2017) zijn o.a. zich in een latere menopauze bevinden, roken, lagere sociaaleconomische status, etniciteit en hogere BMI, en volgens Chung 2021 vroege menarche. Deze zijn alle factoren waarvan werd vastgesteld dat ze het totale aantal en de totale ernstscores van menopauzale symptomen beïnvloeden. Dit zal wel verder moeten worden onderzocht met een groter aantal diverse groepen steekproeven.

In de complexe factoren die van invloed zijn op menopauzale symptomen moeten o.a. sociaal-economische status, zoals arbeidsstatus en gezinsinkomen, en de raciale/etnische verschillen worden opgenomen in de studies, zodat in de toekomstige ontwikkeling van interventies voor vrouwen van middelbare leeftijd en in de toekomstige praktijk met specifieke risicogroepen die in deze analyse zijn geïdentificeerd en specifieke raciale/etnische groepen van vrouwen van middelbare leeftijd kan worden rekening gehouden.



7.2.3.1.2. Begrijp de timing en duur

- Begin vroeg om risicogroepen ook nog voldoende preventie te kunnen geven: Overweeg de timinghypothese, die suggereert dat het starten van MHT dicht bij het begin van de menopauze bepaalde risico's kan verminderen en de voordelen kan verbeteren.
- Duur van de therapie:
Bespreek de aanbevolen duur van MHT met een zorgverlener, waarbij u deze over het algemeen beperkt tot de kortst mogelijke tijd die nog steeds symptoomverlichting bereikt, hoewel deze factor nog veel verder onderzoek vergt vooral afhankelijk van het type en de samenstelling van de hormoonsubstitutie die wordt gebruikt. De reden waarom bij gebruik van CEE alleen in de WHI-studie een duidelijke daling van de frequentie van borstcarcinoom is te zien (Bluming 2023) melden dat CEE alleen al het risico op borstkanker met 23% vermindert, terwijl het overlijden door borstkanker met 40% wordt verminderd. Zij vermelden een kleine toename van de incidentie van borstkanker met CEE en medroxyprogesteronacetaat (1 per 1.000 vrouwen per jaar), maar zonder verhoogd risico op sterfte aan borstkanker, die niet voorkomt met de zuivere E2-vormen, is gekend theoretisch (stimuleren van α - en β -receptoren bij CEE, alleen α - bij E2 en dus meer mitotisch (Neubauer 2024)), maar moet verder in longitudinale studies worden bevestigd, zeker in combinatie met de meer bio-identieke progesterons of een progesteron-SERM. Mogelijke oestrotrolpreparaten en meer soorten weefselselectieve oestrogeencomplexformuleringen zijn mogelijke richtingen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen in de toekomst van hormoontherapie voor langere termijn gebruik. (Wang 2024)

7.2.3.1.3. Beoordeel potentiële voordelen

- Symptoomverlichting: Evalueer hoe aanzienlijk de symptomen van de menopauze het dagelijks leven beïnvloeden. MHT kan zeer effectief zijn bij het beheersen van opvliegers, nachtelijk zweten, stemmingswisselingen en seksuele functies en vaginale droogheid.
- Botgezondheid: Overweeg het potentieel van MHT om de botdichtheid te behouden en het risico op osteoporose-gerelateerde fracturen te verminderen, vooral als er een hoog risico is.
- Cardiovasculaire en metabole voordelen bij vroege start: Zie hoger
- Mentale en cognitieve voordelen: Zie hoger
- Werkgerelateerde vereisten: Leeftijd, opleidingsniveau, soort werk, werkomgeving (bijv. drukte, gesloten ruimtes, lawaai, werkplekontwerp), vaste verblijfplaats, mentale factoren (bijv. stressniveau, werkdruk, werkpatroon), comorbiditeiten, overgangsklachten, tijdsverloop sinds menopauze en de fysieke activiteit zijn herhaaldelijk aangetoond dat ze de kwaliteit van leven (QoL) op de werkplek bij vrouwen in de menopauze beïnvloeden. Laagdrempelige toegang tot medische en psychologische ondersteuning en individuele aanpassing van de werkomgeving zijn onder meer aanbevelingen voor werkgevers. Verdere bewustmaking van de speciale behoeften van vrouwen in de menopauze en verdere systematische onderzoeksprogramma's zijn nodig (Theis 2023).
De mate waarin vrouwen uitputting ervaren, hangt samen met uitdagingen in zowel betaald werk als privéleven. De onderliggende processen lijken geen individuele problemen te weerspiegelen, maar weerspiegelen een complex geheel van factoren op structureel niveau. Niettemin nemen vrouwen verschillende individuele maatregelen om hun uitputting te verminderen, waaronder het verminderen van hun deelname aan betaald werk. (Verburgh 2024)

7.2.3.1.4. Evalueer de risico's

- Kankerrisico's: Houd rekening met het licht verhoogde risico op borst- en eierstokkanker, vooral bij langdurig gebruik.
- Cardiovasculaire risico's: Begrijp het potentieel voor een verhoogd risico op bloedstolsels en beroertes, met name voor bepaalde vormen van MHT of bij oudere vrouwen.



- Persoonlijke risicofactoren: Houd rekening met eventuele persoonlijke aanleg, zoals een voorgeschiedenis van trombose of hartaandoeningen.

7.2.3.1.5. Overweeg alternatieven en beschouw ze niet als exclusief, maar als te combineren

- Niet-hormonale behandelingen: Overweeg voor mensen met een hoog risico op MHT alternatieven zoals veranderingen in levensstijl, niet-hormonale medicijnen voor osteoporose en andere medische behandelingen voor symptomen van de menopauze.
- Natuurlijke remedies en aanpassingen van de levensstijl: Dieetaanpassingen, lichaamsbeweging en supplementen kunnen ook helpen bij het beheersen van symptomen zonder MHT en kunnen zeker de langetermijneffecten verbeteren.

7.2.3.1.6. Regelmatige controle en bijsturing

- Voortdurende evaluatie: Regelmatige vervolgspraken om de effecten van MHT te controleren en de therapie indien nodig aan te passen.
- Symptoomtracking: Houd de symptomen bij om tijdens controles met een zorgverlener te bespreken, wat kan helpen bij het effectief aanpassen van het behandelplan.

7.2.3.1.7. Overleg en gedeelde besluitvorming

- Samenwerking tussen zorgverleners: Werk nauw samen met zorgverleners, waaronder gynaecologen, endocrinologen en mogelijk een cardioloog, om een evenwichtige beslissing te nemen.
- Geïnformeerde besluitvorming: Zorg ervoor dat u volledig op de hoogte bent van de voordelen en risico's, waarbij u zowel de statistische risico's (absoluut en relatief) begrijpt als hoe deze van toepassing zijn op uw persoonlijke gezondheidsscenario. Door deze factoren grondig te evalueren en een open communicatie met de zorg te onderhouden

...

7.2.3.2. Risicopopulatie toch behandelen naargelang evenwicht met lange termijncomplicaties?

...

7.2.3.2.1. Risico-classificatie van MHT op basis van relatieve en absolute maatstaven

... kunnen risico's van voorschrijven van MHT worden geclassificeerd op basis van relatieve en absolute maatstaven:

1. Kanker (bijv. borst, eierstok):

- Relatief risico: licht verhoogd met MHT voor borst- en eierstokkanker.
- Absoluut risico: Blijft laag voor de meeste personen, maar moet worden beschouwd in de context van persoonlijke en familiale medische geschiedenis.

2. Hart- en vaatziekten:



- Relatief risico: Neemt toe met MHT, vooral voor vrouwen die meer dan 10 jaar na de menopauze beginnen met MHT.
- Absoluut risico: Over het algemeen laag voor gezonde vrouwen van in de 50, maar neemt toe met de leeftijd en onderliggende aandoeningen.

3. Bloedstolsels (veneuze trombo-embolie):

- Relatief risico: verhoogd, vooral bij orale vormen van MHT.
- Absoluut risico: Laag in absolute termen, maar belangrijk om te overwegen voor vrouwen met andere risicofactoren zoals obesitas of een voorgeschiedenis van bloedstolsels.

4. Beroerte:

- Relatief risico: Marginaal verhoogd risico.
- Absoluut risico: Laag voor de meeste jongere, gezonde vrouwen, maar dit risico neemt toe met de leeftijd.

5. Botbreuken (als gevolg van osteoporose):

- Relatief risico: Verminderd risico bij gebruik van MHT.
- Absoluut risico: Het voordeel in termen van fractuurvermindering kan aanzienlijk zijn, vooral bij vrouwen met een hoog uitgangsriskico op fracturen.

Inzicht in zowel absolute als relatieve risico's helpt bij het evalueren van de veiligheid en voordelen van MHT of een andere medische behandeling, waardoor individuen en clinici beter geïnformeerde beslissingen kunnen nemen die zijn afgestemd op persoonlijke gezondheidsomstandigheden.

Een gewogen interactieve risicotabel, die rekening houdt met de risicograad of -verlaging voor elk orgaanstelsel, voor elk verschillende hormonale molecule of combinatie en voor elke individuele patiënte met haar individuele risicofactoren of -bonussen, zou moeten worden opgesteld.

De populaties die het meeste risico lopen bij het gebruik van MHT op een verhoogde incidentie van kanker, of voor wie speciale overwegingen nodig kunnen zijn, en eerder absolute(A) contra-indicaties hebben of eerder relatieve(R), zijn onder meer:

**Tabel 19.** Categorieën van kankertypes volgens het oncologisch risico (recidief, progressie) van MHT

HRT	Advantageous	Neutral (no known negative effect)	Negative effect in certain setting (relative contra- indication)	Disadvantageous (contraindicated)
Breast cancer	-	BRCA 1/2 mutation without breast cancer	-	Breast cancer
Gynecologic cancers	Endometrial cancer (E2 dependent, type I) – E+P advantageous, E-only: neutral	UTERINE • Endometrial cancer (E2 independent type II) • Uterine carcinosarcoma • Uterine adenosarcoma	Leiomyosarcoma	Endometrial stroma sarcoma
		OVARIAN Ovarian cancer (epithelial, germ cell tumour)	OVARIAN Some ovarian tumours: • endometrioid ovarian cancer (?) • granulosa cell tumour	
	Cervical adenocarcinoma (E+P)	CERVICAL: Cervical cancer (squamous cell)		
		VULVOVAGINAL • Vaginal cancer (squamous cell) (adenocarcinoma??) • Vulvar cancer (squamous cell) (adenocarcinoma??)		
Non-gynecologic cancers	Haematologic malignancies (leukaemias lymphomas)	• Microprolactinoma • Macroprolactinoma (?? – close follow-up required if on HRT)	Brain tumours	Meningioma • Glioma
		Malignant melanoma (local, cutaneous)		Malignant melanoma (advanced, metastatic)
	Colorectal cancer Lung cancer	Kidney cancer	Gastric cancer	Gastric cancer (ER+ PR+)
	Liver (hepatocellular) cancer			
		Thyroid cancer	Bladder cancer	Bladder cancer (ER+)
		Pancreatic cancer		

E: oestrogeen

P: progestageen



7.2.3.2.2. Premature Menopauze

Een aparte groep is uiteraard de vrouwen die in **prémature menopauze** gaan, m.n. menopauze vòòr de leeftijd van 45 jaar, die eigenlijk bij uitstek, na screening voor risicofactoren, bij de in de voorgaande hoofdstukken besproken behandelingsschemata kunnen worden gevoegd, met dien verstande dat ze een veel langere oestrogeendervingsperiode hebben te overbruggen en de risicofactoren dus ook nog beter moeten worden uitgebalanceerd, alsook een nog meer zorgvuldige keuze van de voorgeschreven vorm en samenstelling van de MHT.

Bij premature menopauze wordt rekening gehouden met dezelfde risicofactoren als bij de natuurlijke menopauze en wordt dezelfde gewogen keuze van product gemaakt, afhankelijk van het stadium van de menopauze. Ook hier blijft het zeer belangrijk om de periode van de perimenopauze en vanaf de vroege menopauze te starten substitutie.

Tabel 20. Behandelingsschema (Brood-van Zanten 2020)

Peri- of post-menopauze	Hormoonschema	Behandeling (standaard)	
Perimenopauzaal met irregulaire cyclus	Hormonale anticonceptie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) 2x/week - Oestradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	Progestageen LNG-IUD 20µg (Mirena®)
		Gecombineerd - Oestradiolvaleraat 1-3mg/dienogest 2-3mg (Qlaira®) - Oestradiol 1,5mg/nomegestrolacetaat 2,5mg (Zoely®)	
Perimenopauzaal, amenorroe, geen hormonale anticonceptie-behoefte	Sequentieel MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg (Duphaston®) 1dd/14d • Progesteron 200mg (Utrogestan®) 1dd 25 dd /12d (bij voorkeur 's avonds)
		Gecombineerd -Oestradiol/dydrogesteron 1/10 (Femoston® 1/10)	
Postmenopauzaal, indien langere behandelingsduur en bloedingsvrije behandeling	Continu MHT	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	Progestageen • Dydrogesteron 10mg (Duphaston®) 1dd/14d • Progesteron 200mg (Utrogestan®) 1dd 25 dd (bij voorkeur 's avonds)
		Gecombineerd Oestradiol/dydrogesteron 0,5/2,5 of 1/5 (Femoston Conti® 0,5/2,5 en Femoston Conti® 1/5)	
Peri- of postmenopauzaal ná hysterectomie	Oestradiol monotherapie	Oestrogeen - Oestradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) halve of hele pleister 2x/week - Oestradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuingen, 1x/dag - Oestradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag - Oestradiolvaleraat 1mg (Progynova®)	
Postmenopauzaal bij urogenitale atrofie	Vaginaal oestrogeen	Oestrogeen - Oestriol ovule 0,5mg of crème 1mg/g (Synapause®) 2x/week	
		- Oestradiol 10µg (Vagifem®) 2x/week	



7.2.3.2.3. Vrouwen met een voorgeschiedenis van kanker

A. Gynaecologische (hormoondependente) kanker: (R)

Vooraf ovarium- en endometriumkanker worden hier bedoeld , omdat MHT de groei van hormoongevoelige weefsels kan stimuleren en mogelijk het risico op herhaling kan verhogen.

2.1.1. Endometrium kanker

2.1.2. Uteriene sarcomata

2.1.3. Cervix,- Vaginale en vulvaire kanker. .

2.1.4. Vulvovaginale Kanker . . .

Vooraf ovarium- en endometriumkanker worden hier bedoeld , omdat MHT de groei van hormoongevoelige weefsels kan stimuleren en mogelijk het risico op herhaling kan verhogen. Op basis van verzamelde gegevens, afgeleid van meta-analyse uit 2021 , en studies die in de afgelopen 20 jaar zijn gepubliceerd, lijkt het erop dat **het gebruik van het juiste type MHT bij correct geselecteerde overlevenden van gynaecologische kanker (epitheliale eierstokkanker - EOC, endometriumkanker, plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals) veilig en effectief** is. Er zijn acht retrospectieve studies en slechts één gerandomiseerde studie die de uitkomst hebben geanalyseerd bij overlevenden van endometriumkanker die hormoontherapie gebruikten na hun operatie, terwijl er onder overlevenden van eierstokkanker vier retrospectieve studies en één gerandomiseerde studie zijn. De onderzoeken bevatten wat kleine aantallen en hoewel de onderzoeken met betrekking tot endometriumkanker voornamelijk vrouwen met een vroeg stadium van de ziekte analyseren, hebben een aantal van de onderzoeken bij zowel de overlevenden van endometrium- als eierstokkanker een aanzienlijke follow-up. Het lijkt erop dat voordelen die verband houden met een betere kwaliteit van leven die voortvloeien uit het gebruik van de juiste MHT bij overlevenden van gynaecologische kanker, de ongegronde angst voor terugkeer van de ziekte in geselecteerde patiëntengroepen overheersen. (Brzozowska 2021)

De Women's Health Initiative Randomized Trials opnieuw bekeken in 2017, konden ook geen geassocieerd of hoger **sterfterisico door alle oorzaken** vinden bij postmenopauzale vrouwen die hormoontherapie kregen met CEE plus MPA gedurende een gemiddelde van 5,6 jaar of met CEE alleen voor een gemiddelde van 7,2 jaar. Er was geen verschil noch voor cardiovasculaire of kankersterfte tijdens een cumulatieve follow-up van 18 jaar. (Manson 2017)

Wereldwijd worden naar schatting elk jaar ongeveer 1,3 miljoen nieuwe gevallen van gynaecologische kanker gediagnosticeerd. Voor 2018 waren de voorspelde jaartotalen cervix uteri 569.847, corpus uteri 382.069, eierstok 295.414, vulva 44.235 en vagina 17.600. Behandelingen omvatten hysterectomie met of zonder bilaterale salpingo-ovariëctomie, radiotherapie en chemotherapie. Deze kunnen leiden tot verlies van de ovariële functie en, bij vrouwen jonger dan 45 jaar, tot een vroege menopauze. (Reesa 2020)

De behandeling van gynaecologische kanker heeft een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven van een vrouw, omdat het gewoonlijk de verwijdering van de baarmoeder en eierstokken omvat, beide de kern van de vrouwelijkheid van een vrouw, terwijl bestraling en chemotherapie, of ze nu als primaire therapie zijn of wanneer geïndiceerd als postoperatieve adjuvante therapie, zullen leiden tot ablatie van de eierstokfunctie als de eierstokken niet waren verwijderd.

Plotselinge stopzetting van de ovariële activiteit zal leiden tot een acuut begin van symptomen van de menopauze, die slopender kunnen zijn dan die welke optreden als gevolg van natuurlijke veroudering, en waarvan opvliegers, nachtelijk zweten, slapeloosheid, stemmingswisselingen, vaginale droogheid, verminderd libido, malaise en een algemeen gevoel van apathie de meest voorkomende zijn. Ongeveer 25% van de gynaecologische kankers zal voorkomen bij pre- en perimenopauzale vrouwen, van wie een groot percentage in de menopauze zal komen als gevolg van hun behandeling. Er zijn ook de overlevenden van gynaecologische kanker die niet in de menopauze



komen als gevolg van de behandelingsstrategie, maar die door natuurlijke veroudering in de menopauze zullen komen.

Een bijkomend gevolg van bilaterale ovariëctomie of chemo- of radiotherapie bij premenopauzale vrouwen, is lang, en nog steeds bij veel artsen een blinde vlek gebleven, verborgen achter het harde focuslicht op de kanker. Dit gaat dan vooral over de ernstigere gevolgen die niet te vergelijken zijn met de natuurlijke menopauze en die, door de verbetering van kankerbehandelingen en langere overleving van de patiëntes, alsmear belangrijker worden. Om er maar een paar te noemen die bij langdurig oestrogeneenderving belangrijk kunnen worden: hoger sterftcijfer, hoger percentage colorectale en longkanker, aandoeningen van de bloedsomloop, cognitieve stoornissen, ziekte van Parkinson, psychische stoornissen, osteoporose en seksuele stoornissen.

De langdurige periode van oestrogenentekort in de premenopauzale leeftijd wordt in verband gebracht met een verslechterde kwaliteit van leven. De vooruitgang in de oncologische zorg betekent dat bij veel kwaadaardige ziekten, ook in het geval van gynaecologische maligniteiten, het percentage overlevenden toeneemt. Hierdoor wordt het verbeteren van de kwaliteit van leven steeds belangrijker.

Het wordt dus alsmear belangrijker om op basis van EBM-gegevens het antwoord te vinden op de vraag of vervangende hormonale therapie, als de meest effectieve behandeling van symptomen van de menopauze, kan worden aanbevolen enerzijds voor vrouwen die een bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan vanwege ***gynaecologische kanker***, anderzijds voor vrouwen die een medicamenteuze, chirurgische of radiotherapeutische ovariële functiestop hebben ondergaan omwille van ***borstkanker***.

Een aparte groep is uiteraard de vrouwen die in ***prémature menopauze*** gaan, die eigenlijk bij uitstek, na screening voor risicofactoren, bij de in de voorgaande hoofdstukken besproken behandelingsschemata kunnen worden gevoegd, met dien verstande dat ze een veel langere oestrogeneendervingsperiode hebben te overbruggen.

Bezorgdheid onder de medische begeleiders van deze vrouwen uit de ***eerste 2 vermelde groepen*** is of het gebruik van oestrogentherapie of oestrogeen en progestagenen voor hun symptomen van de menopauze de tumorafzettingen zal reactiveren en daarom de recidiefsnelheid zal verhogen en, als gevolg daarvan, de algehele overleving bij deze vrouwen zal verminderen. De beschikbare gegevens ondersteunen deze bezorgdheid echter niet.

Een review van 2022 (Mitra 2022) probeerde het gebruik van hormonen bij de behandeling van gynaecologische kankers te begrijpen. Hormoontherapie wordt steeds vaker gebruikt bij deze behandeling de laatste jaren als gevolg van de harde bijwerkingen van chemotherapie. Hormoonbehandeling voor kanker omvat het nemen van medicijnen die de biologische activiteit afremmen of het niveau van hormonen verminderen om de groei van kankercellen te voorkomen of te verminderen. Hormoontherapie remt ofwel de productie van hormonen of voorkomt dat hormonen ervoor zorgen dat kankercellen zich vermenigvuldigen en verdelen. Aromataseinhibitoren, anti-oestrogenen, progestageen, oestrogeenreceptorantagonisten, GnRH-agonisten en progestageen worden effectief gebruikt als therapieën voor vulvaire kanker, baarmoederhalskanker, vaginale kanker, baarmoederkanker en eierstokkanker, en sommigen met SERM-eigenschappen kunnen in andere organen eerder als substituut-hormoon ageren, maar dit valt buiten dit betoog. De nevenwerkingen behandelen van de hormoondeprivatie ontstaan door deze behandelingen in deze hormoongevoelige kankers, is een zeer moeilijke evenwichtsoefening van afwegen van risico's en voordelen.

Hormoonsubstitutietherapie heeft verder een hoog slagingspercentage. Met name progestageen- en oestrogeenvervanging worden in verband gebracht met een verminderde incidentie van gynaecologische kankers bij vrouwen die zijn geïnfecteerd met het humaan papillomavirus (HPV). De activering van oestrogeen via de transcriptionele functionaliteit van ER-alpha kan worden bevorderd of verminderd door genproducten van HPV. Hormonale therapie (Danforth 2007) wordt vaak toegediend aan patiënten met hormoongevoelige terugkerende of gemetastaseerde gynaecologische maligniteiten, hoewel responspercentages en therapeutische resultaten inconsistent zijn.



In deze review wordt het gebruik van hormonale therapie voor gynaecologische kankers uitgelicht en de huidige kennislacunes geïdentificeerd.

MHT is neutraal bij endometriumkanker type II, baarmoedercarcinosarcoom en adenosarcoom, sommige vormen van eierstokkanker, baarmoederhals-, vaginaal en vulvair plaveiselcelcarcinoom, prolactinoom, nierkanker, alvleesklierkanker en schildklierkanker. Weefselselectief oestrogeencomplex met bazedoxifene/CEE is echter een mogelijke menopauzetherapie voor postmenopauzale vrouwen.

Deze studies lijken te ondersteunen dat oestrogeentherapie na de behandeling van gynaecologische kanker geen negatieve invloed heeft op de uitkomst bij overlevenden van endometrium- en eierstokkanker en dat oestrogeentherapie kan worden beschouwd als een plausibele therapeutische optie bij overlevenden die sterk lijden onder hun menopauzale symptomen. Het is verstandig om geen oestrogeentherapie aan te bieden aan overlevenden van endometriumstromaal sarcoom en vrouwen met granulosa-celtumoren van de eierstokken. Vulva-, vaginale en baarmoederhalskanker worden niet als hormoonafhankelijk beschouwd en daarom kan oestrogeentherapie worden gegeven. (Manson 2017)

Hormoontherapie, dus als behandeling van de kanker) is een veelbelovende therapeutische optie voor patiënten met terugkerende gynaecologische maligniteiten, waarvan het primaire doel palliatief en levensverlenging is (in plaats van genezing). Aromatase-inhibitoren kunnen gedurende lange perioden worden gebruikt met nog minder cumulatief letsel, aangezien deze inhibitoren meestal goed worden verdragen. Eerdere studies hebben een breed scala aan functionele eigenschappen en responspercentages. Hormoontherapie wordt vaak gezien als "minder krachtig" in vergelijking met chemotherapie, maar het kan net zo nuttig zijn bij bepaalde soorten gynaecologische kanker. Hormoonbehandeling wordt geclassificeerd als een "systemische" therapie omdat het het hele lichaam beïnvloedt en evt stimulerende effecten kunnen hebben op andere lichaamsdelen.

Naast de preventie van sommige gynaecologische kankers (cervicaal, vulvovaginaal, HPV-gerelateerd), heeft MHT (Hormonale Substitutie therapie/Menopauzale hormoontherapie, ter behandeling van hormoondeprivatie) potentieel getoond bij de behandeling van postmenopauzale symptomen. MHT, zoals combinatietherapie met progestageen en oestrogeen of oestrogeenmonotherapie, is in recente onderzoeken aangetoond dat het gunstig is voor postmenopauzale vrouwen met osteoporose en enkele bijkomende aandoeningen.

Hormoontherapie kan de groei van kanker stoppen of vertragen en de kans verkleinen dat het terugkeert. Om een betere toekomstige generatie en een gezond leven te bevorderen, is hormoontherapie voor gynaecologische aandoeningen erg belangrijk. Verdere studie en klinische proeven moeten worden uitgevoerd om nieuwe voordelen van hormoontherapie voor gynaecologische kankers te ontdekken.

Het standpunt van de European Menopause and Andropause Society (EMAS) en de International Gynecologic Cancer Society (IGCS) over het beheer van de menopauze na gynaecologische kanker is het volgende:

Beperkte gegevens suggereren dat vrouwen met laaggradige endometriumkanker in een vroeg stadium systemische of actuele oestrogenen kunnen overwegen. Hormoontherapie in de menopauze kan echter de tumorgroei stimuleren bij patiënten met een meer gevorderde ziekte, en niet-hormonale benaderingen worden aanbevolen. Baarmoedersarcomen kunnen hormoonafhankelijk zijn en daarom moeten oestrogeen- en progesteronreceptortesten worden uitgevoerd om beslissingen te nemen over de vraag of menopauzale hormoontherapie of niet-hormonale strategieën moeten worden gebruikt. Het beperkte beschikbare bewijs suggereert dat menopauzale hormoontherapie, systemisch of actueel, niet geassocieerd lijkt te zijn met schade en de algehele of ziektevrije overleving niet vermindert bij vrouwen met niet-sereuze epitheliale eierstokkanker en kiemceltumoren. Voorzichtigheid is geboden bij zowel systemische als lokale menopauzale hormoontherapie bij vrouwen met sereuze en granulosa-celtumoren vanwege hun hormoonafhankelijkheid, en niet-hormonale opties worden aanbevolen als initiële therapie. Er is geen bewijs voor een contra-indicatie voor het gebruik van systemische of lokale menopauzale



hormoontherapie door vrouwen met baarmoederhals-, vaginale of vulvaire kanker, aangezien deze tumoren niet als hormoonafhankelijk worden beschouwd.

...

B. Vrouwen met voorgeschiedenis van borstkanker

B.1. Borstkanker: differentieel risico versus beschermend effect?

MHT en het verband met borstkanker zijn uitgebreid bestudeerd, waarbij een complexe relatie aan het licht is gekomen waarbij het type MHT, de duur van het gebruik en individuele patiëntfactoren de risiconiveaus aanzienlijk beïnvloeden.

Sommige bevindingen tonen aan dat de verschuiving in het metabolisme van borstkankercellen naar een meer glycolytisch en lipogeen fenotype als reactie op behandeling met combinatiehormoon, wat kan bijdragen aan een meer metabolisch adaptieve toestand voor celoverleving.

De verkeerde interpretatie van de WHI-studie (Women's Health Initiative) heeft geleid tot een irrationele angst voor substitutie met vrouwelijk hormoon, zowel bij de algemene bevolking als bij medische professionals, waardoor in de eerste plaats MHT gewoon werd afgeraden, dit in tegenstelling tot elk ander endocrinologisch orgaanfalen, waarbij automatisch tot substitutie wordt overgegaan, tenzij bij expliciete contra-indicaties.

Dit leek de logische en veilige conclusie in de veronderstelling dat deze houding zeker geen schade aanrichtte, terwijl de beslissing om oestrogeen met of zonder progestagenen voor te schrijven oncologische en trombo-embolische risico's met zich mee zou brengen en zelfs zou kunnen leiden tot rechtszaken in geval van een mogelijk gerelateerde complicatie.

Daartegenover was het nochtans al van vóór de WHI-resultaten bekend dat vroegtijdige menopauze en hypogonadisme de levensverwachting van vrouwen met jaren verminderde door de skelet- en cardiovasculaire effecten, en een hogere frequentie van colorectale kanker en dat dit negatieve effect correleerde met de lengte van de hypo-oestrogene periode.

Daarom zou het weerhouden van MHT ook obligaats moeten worden ondersteund door bewijs en moeten de risico's en onthouding van de preventieve voordelen, zeer zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's van MHT. Toch is het oncologische risico van MHT uiterst moeilijk in te schatten. (Deli 2020) In deze studie is een gedetailleerd onderzoek naar de invloed van MHT op het risico op borstkanker en de mogelijke beschermende effecten van verschillende vormen van therapie: Zie tabel hogerop (Deli 2020)

HRT	Advantageous	Neutral (no known negative effect)	Negative effect in certain (relative indication) setting contra-	Disadvantageous (contraindicated)
Breast cancer	-	BRCA 1/2 mutation without breast cancer	-	Breast cancer

Als de associaties (Cancer 2019) grotendeels causaal zijn, dan zou voor vrouwen met een gemiddeld gewicht in ontwikkelde landen 5 jaar MHT, beginnend op de leeftijd van 50 jaar, de incidentie van borstkanker op de leeftijd van 50-69 jaar verhogen met ongeveer één op de 50 gebruikers van oestrogeen plus dagelijkse progestageenpreparaten; één op de 70 gebruikers van oestrogeen plus intermitterende progestageenpreparaten; en één op de 200 gebruikers van preparaten met alleen oestrogeen. De overeenkomstige overschrijdingen van 10 jaar MHT zouden ongeveer twee keer zo groot zijn.

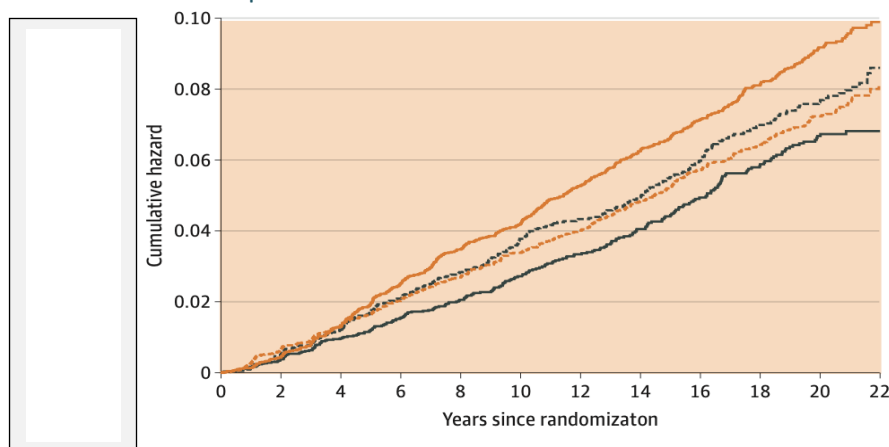
Deze bevindingen nopen dus nog steeds tot voorzichtigheid, hoewel ze ook controverses openen, die nog niet zijn verklaard. En dan herhaalt zich de conclusie van hogerop:



Gemicroniseerd progesteron is in staat om endometriumhyperplasie in combinatie met oestrogenen te voorkomen, verhoogt het risico op VTE en beroerte niet bij gebruik met transdermale oestrogenen. Gemicroniseerde progesteron lijkt de cardiovasculaire voordelen van oestrogenen niet te verzwakken en is waarschijnlijk veiliger dan progestagenen. **Het probleem van borstkanker is een grote zorg, en volgens observationele studies zijn MHT-regimes die gemicroniseerde progesteron bevatten geassocieerd met een significant lager risico op borstkanker dan die met progestagenen.** (Gompel 2020)

Zelfde bemerking geldt voor CEE en de E2-preparaten: aangezien er zo'n duidelijk verschil bestond tussen de frequentie van borstca bij CEE-alleen gebruikers waarbij de borstkankerfrequentie significant daalde tov placebo (hazard ratio [HR], 0,78) (Association 2020), t.o.v. andere studies met andere vormen van zuiver E2 (louter α -receptor stimulerend), moet dit in verdere studies worden uitgeklaard.

Figuur 18. Kaplan-Meier-schattingen voor de associatie van MHT met invasieve borstkanker tijdens cumulatieve follow-up



The overall median length of follow-up for participants receiving conjugated equine estrogen (CEE) alone was 16.2 years (interquartile range [IQR], 9.1-20.8 years) and 20.7 years (IQR, 19.7-21.7 years) for those participating in extension II; for participants receiving CEE plus medroxyprogesterone acetate (MPA), the overall median length of follow-up was 18.9 years (IQR, 10.5-21.0 years) and was 20.7 years (IQR, 19.8 – 21.7) for those participating in extension II. Summary statistics are from a Cox proportional hazards regression model stratified by 5-year age group, randomization status in the dietary trial, prior hormone therapy use, race/ethnicity, randomization year, and study phase (time-dependent). The *P* value corresponds to a 2-sided stratified score (log-rank) test.

HR indicates hazard ratio.

Er zijn aanwijzingen voor een verschillend effect van MHT met E2 of progesteron en die met CEE of progestagenen, waarbij er aanwijzingen zijn voor een potentieel beter veiligheidsprofiel met E2 cardiovasculair, en met CEE op gebied van borstkanker, zowel als van progesteron op al deze gebieden. (Graham 2022)

...

B.2. Wie zijn hoog risico patiënten: *binnen de kankergroep (toegevoegd door de jury)*

B.2.1. Vrouwen hersteld van hormoongevoelige kankers

Naarmate de bevolking van oudere vrouwen groeit, zullen vrouwen in de menopauze ook toenemen: een nauwkeurige schatting van de postmenopauzale bevolking is essentiële informatie voor zorgverleners, aangezien met het ouder worden de incidentie van alle vormen van kanker naar verwachting zal toenemen. Hormoonvervangings therapie (MHT) is zeer effectief gebleken bij het verlichten van symptomen van de menopauze, zoals opvliegers, nachtelijk zweten, dyspareunie,



seksuele stoornissen en slapeloosheid en bij het voorkomen van osteoporose. Volgens preklinische gegevens worden oestrogeen en progesteron verondersteld betrokken te zijn bij de inductie en progressie van borst- en endometriumkanker. Evenzo lijkt bij epitheliale eierstokkanker (EOC) de pathogenese op zijn minst gedeeltelijk hormonaal te worden beïnvloed. Is MHT bij overlevenden van gynaecologische kanker mogelijk? De literatuurgegevens zijn controversieel. Veel klinici blijven terughoudend om MHT voor te schrijven aan deze patiënten vanwege de angst voor terugval en het risico om coronaire hartziekten of borstkanker te ontwikkelen. Voorafgaand aan de beslissing om MHT te gebruiken, moet een nauwkeurige counseling verplicht zijn om te individualiseren op basis van mogelijke risico's en voordelen, inclusief een nauwgezette follow-up. Desalniettemin zijn we van mening dat artsen met sterke geïnformeerde toestemming individueel kunnen overwegen om een kuur met MHT voor te schrijven om symptomen van de menopauze en ziekte die verband houden met hormonale reductie te minimaliseren. (Angioli 2018)

Waarin er een risicoverschil bestaat tussen patiënten met ER en PR-positieve borstkanker en de Triple Negatieve kankers.

Overmatige risico's op borstkanker namen gestaag toe met de gebruiksduur en waren groter voor oestro-progestageen dan voor preparaten met alleen oestrogeen, voor oestro-progestageen in het 5^e – 14^e jaar waren groter bij dagelijks gebruik dan bij minder frequent gebruik van progestageen (RR 2,30, 2,21-2,40 versus 1,93, 1,84-2,01; heterogeniteit $p < 0,0001$).

Voor een bepaald preparaat waren de RR's in de jaren 5-14 van het huidige gebruik veel groter voor oestrogeenreceptorpositieve tumoren dan voor oestrogeenreceptornegatieve tumoren

Deze resultaten geven aan dat SERM's in combinatie met CEE differentiële farmacologie vertonen, en daarom leveren combinaties van andere SERM's en oestrogeenpreparaten mogelijk niet dezelfde gunstige effecten op die in de kliniek worden waargenomen door bazedoxifene met CEE te koppelen. Door rekrutering van cofactorpeptiden tot ER-alfa door componenten van CEE en een mengsel dat de 10 belangrijkste componenten van CEE bevat, met of zonder drie verschillende SERM's, hebben studies aangetoond dat een differentiële rekrutering van cofactorpeptiden tot ER-alfa plaatsvindt door de individuele CEE-componenten met behulp van een multiplex nucleaire receptor-cofactorpeptide-interactietest. Het lijkt erop dat oestron en equiline partiële agonisten zijn in vergelijking met 17beta-oestradiol bij het rekruteren van cofactorpeptiden voor ER-alfa. CEE was ook krachtiger dan 17beta-oestradiol bij het mediëren van ER-alfa-interactie met cofactorpeptiden.

Ten slotte, in overeenstemming met deze biochemische bevindingen, vertoonden 17beta-oestradiol en CEE, evenals SERM/CEE-combinaties, differentiële genregulatiepatronen in MCF-7-cellen. Bovendien vertoonde bazedoxifene antagonisme van een unieke set CEE-gereguleerde genen en verlaagde het de expressie van een aantal CEE-gereguleerde genen, waarvan de expressie effectief werd tegengewerkt door twee andere SERM's.

B.2.2. Genetische mutaties met hoogrisico voor borstkanker

a) Welke?

De cumulatieve risico's die gepaard gaan met het dragen van genetische mutaties met een hoog risico voor borstkanker hebben voornamelijk betrekking op verschillende sleutelgenen, met name BRCA1, BRCA2 en andere zoals PALB2, PTEN en TP53.

...

b) Impact van de verscheidene influencers

De aanwezigheid van deze mutaties garandeert niet dat borstkanker zich zal ontwikkelen, maar het verhoogt het risico aanzienlijk in vergelijking met de algemene bevolking.

De risico's kunnen sterk variëren op basis van individuele en familiale factoren, en erfelijkheidsadvies wordt aanbevolen om persoonlijke risico's te begrijpen en preventieve maatregelen te overwegen.

De impact van hormonen, met name oestrogeen en progesteron, op het risico op borstkanker bij dragers van genetische mutaties met een hoog risico is een belangrijk studiegebied. Deze hormonen kunnen de ontwikkeling en progressie van borstkanker beïnvloeden door de celgroei en DNA-herstelmechanismen te beïnvloeden.



Verskillende hormonale en andere factoren beïnvloeden het risico op borstkanker bij dragers van genetische mutaties:

...

B.2.3. Overwegingen voor gebruik en monitoring

1. Individuele risicobeoordeling: Beslissingen met betrekking tot MHT moeten een grondige beoordeling van de persoonlijke en familiale medische geschiedenis omvatten, inclusief genetische factoren zoals BRCA1- of BRCA2-mutaties.
2. Duur van de therapie: Het wordt over het algemeen aanbevolen om het gebruik van MHT te beperken tot de kortste duur die nodig is om de symptomen van de menopauze te beheersen om het risico op borstkanker te minimaliseren.
3. Regelmatige screening: Mammogrammen en andere borstonderzoeken moeten een vast onderdeel zijn van de gezondheidsmonitoring voor alle vrouwen die MHT ondergaan, waardoor mogelijke borstafwijkingen vroegtijdig kunnen worden opgespoord en behandeld.

B.2.4. Conclusie

1. De beslissing om MHT te starten bij hoog-risicopatiënten voor hormoon gevoelige kankers moet van geval tot geval worden genomen, waarbij de mogelijke voordelen van het verlichten van symptomen van de menopauze zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waaronder het risico op borstkanker, maar bij bepaalde hormooncombinaties ook een verminderd risico op ovariumkanker en cardiovasculaire bescherming. Regelmatig overleg met zorgverleners, gepersonaliseerde risicobeoordelingen en naleving van de aanbevolen screening op borstkanker zijn essentiële onderdelen van het beheer van de gezondheid tijdens MHT.
2. Prospectieve en generatieoverbruggende studies moeten de risicofactoren beter in kaart brengen (Clavel-Chapelon 2015):
Er werd een biologische materiaalbank aangelegd met bloedmonsters van 25.000 vrouwen en speekselmonsters van nog eens 47.000 vrouwen. Vergrijzing onder het E3N-cohort bood de mogelijkheid om factoren te onderzoeken die verband houden met ouderdomsziekten en -aandoeningen, evenals de overleving van de ziekte. Het nieuwe complementaire E4N-cohort (Epidemiologie 4 kNowledge), dat bestaat uit de kinderen en kleinkinderen van het E3N-cohort en de vaders van de kinderen, zal onderzoekers in staat stellen om belangrijke levensperiodes te onderzoeken waarin blootstelling aan omgevingsfactoren het meest van invloed is op het latere ziekterisico. De E3N- en E4N-cohortgegevens zullen worden gebruikt om ziekten en risicofactoren te onderzoeken door middel van een transgenerationale benadering. Verzoeken om samenwerking zijn welkom, met name in verband met zeldzame ziekten.

7.2.3.2.4. Vrouwen met cardiovasculaire problemen (atheromatose, hartinfarct, cardiomyopathie...)

Postmenopauzale hormoontherapie was jarenlang enorm populair als behandeling voor vele aandoeningen, waaronder de preventie van cardiovasculaire ziekte. De negatieve resultaten van het Women's Health Initiative (WHI) maakten een einde aan het wijdverbreide prescriptieve gebruik van hormoontherapie gedurende bijna 20 jaar.

De WHI-bevindingen zijn breed en onterecht toegepast op alle hormoonformuleringen, inclusief moderne behandelingen met bio-identieke hormonen. Hoewel de gezondheid van cardiovasculair stelsel onbetwistbaar verband houdt met de oestrogeenstatus, wordt hormoontherapie met een



combinatie van hormonen momenteel niet aanbevolen voor primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte. In het kielzog van meer positieve resultaten van recente studies en herevaluatie van de WHI, is hormoontherapie opnieuw naar voren gekomen als een probleem voor specialisten in cardiovasculaire ziekte om met hun patiënten te bespreken.

Er is een rigoureuze wetenschappelijke analyse nodig om de paradox te verklaren van cardioprotectie die wordt verleend door endogene ovariumhormonen ten opzichte van de schijnbare cardiotoxiciteit veroorzaakt door hormoontherapie (Hypertensie).

...

Welke cardiovasculaire stoornissen worden beschouwd als risicofactor voor MHT?

...

Risicofactoren voor het optreden van hart- en vaatziekten

1. Sigaretten

...

2. Verhoogde bloeddruk of hypertensie

...

Jarenlang werd MHT beschouwd als gecontra-indiceerd bij postmenopauzale vrouwen met hypertensie en veel van dergelijke vrouwen werden uitgesloten van MHT vanwege bezorgdheid dat MHT een nadelig effect op de bloeddruk kan hebben. Deze perceptie was voornamelijk te wijten aan de effecten van orale anticonceptiva, met name de oestrogeencomponent, bij het verhogen van de bloeddruk. Er bestaan verschillen tussen de formulering en de doses van oestrogeenpreparaten die worden gebruikt, hetzij als oraal anticonceptiva bij pre- of perimenopauzale vrouwen (bij wie hoge doses synthetische oestrogenen worden gebruikt) of als MHT in de postmenopauzale vrouwen (bij wie lage "vervangende" doses natuurlijke oestrogenen worden gebruikt). (Felmeden 2000)

Ondanks tegenstrijdige gegevens in de literatuur, lijkt het erop dat de "dramatische" postmenopauzale verhogingen van de bloeddruk aanvullende of zelfs andere onderliggende oorzaken kunnen hebben dan toenemende leeftijd.

Het gebrek aan endogene oestrogeenproductie kan een belangrijke rol spelen bij verhoogde postmenopauzale bloeddrukniveaus. Endotheelafhankelijke vasodilatatie is ook verminderd bij vrouwen in de menopauze, wat verbetert na toediening van exogeen oestrogeen, wat wijst op de betrokkenheid van oestrogeen bij de regulering van de bloeddruk. Kortdurende oestrogeenvervangings therapie verbetert flow-gemedieerde endotheelafhankelijke vasodilatatie bij postmenopauzale vrouwen. Deze verbetering kan worden gemedieerd door een direct effect van oestrogeen op de vasculaire functie of kan worden geïnduceerd door wijziging van het lipoproteïenmetabolisme. (Lieberman 1994)

Verder bewijs uit een Fins onderzoek toont verhoogde bloeddruk aan bij vrouwen die een ovariëctomie ondergaan in vergelijking met vrouwen van dezelfde leeftijd met eierstokken die nog *in situ* zijn. Oestrogeen, of eerder het gebrek daaraan, lijkt dus betrokken te zijn bij de pathogenese van de verhoging van de postmenopauzale bloeddruk.

Differentiële klinische effecten van MHT, afhankelijk van het tijdstip van initiatie, de onderliggende ziekte, het type regime en de toedieningsweg, werden geïdentificeerd door middel van subgroepenanalyses. Deze bevindingen suggereren dat de onderliggende ziekte en het tijdstip van de start zorgvuldig moeten worden overwogen voordat de therapie bij postmenopauzale vrouwen wordt gestart.

Het gebruik van MHT bij hypertensieve vrouwen is beperkt door een waargenomen angst voor een hypertensief effect veroorzaakt door veronderstelde overeenkomsten tussen MHT en orale anticonceptiva. Het bewijs tot nu toe suggereert op zijn minst een neutraal, zo niet een mild antihypertensief effect van MHT op de bloeddruk. De onderliggende mechanismen van bloeddrukverandering met MHT, met name de effecten op het renine-angiotensinesysteem, blijven het onderwerp van controverse.

**Besluit:**

De beschikbare gegevens suggereren dat MHT veilig kan worden voorgeschreven aan vrouwen met hypertensie, met zorgvuldige controle en zo vroeg mogelijk na inzet van de menopauzale klachten. Niettemin moeten andere kwesties, zoals veranderingen in het lipidenprofiel, het lichaamsgewicht en zorgen over een verhoogd risico op borstkanker, evenals de associatie met trombo-embolische voorvallen, worden overwogen. (Felmeden 2000)

3. Cholesterol en aderverkalking of atheromatose

...

4. Hartlijden

...

7.2.3.2.5. Vrouwen met Metabool syndroom - Diabetes Mellitus – Obesitas

1. Gewicht en Eetlust – Metabolisme

...

Kortom, MHT lijkt de neiging tot leeftijdsgerelateerde gewichtstoename eerder tegen te gaan dan te veroorzaken. De betrokken mechanismen dragen allemaal bij aan een negatieve energiebalans, waaronder een verminderde energie-inname, een verhoogde energie-uitgave bij lichamelijke activiteit en een verhoogde energie-uitgave in rust. De wijdverbreide angst dat MHT alleen gewichtstoename veroorzaakt, is ongegrond. Integendeel, er zou zelfs gesteld kunnen worden dat MHT het metabolisme verhoogt. (Weidlinger en Stute 2024)

2. Insuline-Resistentie en MHT

Insulineresistentie is nauw verbonden met diabetes mellitus. Aan de andere kant wordt een toename van het visceraal vet tijdens de menopauze ook in verband gebracht met IR, waardoor postmenopauzale vrouwen met diabetes een groot risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen. Er zijn tegenstrijdige rapporten over de effecten van MHT op insulineresistentie.

MHT werd in verband gebracht met een statistisch significante toename van de insulinegevoeligheid. Grotere klinische onderzoeken zullen nodig zijn om te begrijpen of MHT de insulineresistentie en glucosehomeostase bij vrouwen met diabetes kan verbeteren, vooral wanneer het kort na het ingaan van de menopauze wordt gegeven.

7.2.3.2.6. Vrouwen met voorgeschiedenis van thrombose, embolen, CVA, beroerte of voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA) of andere trombo-embolische aandoeningen

Aangezien MHT het risico op een **beroerte** enigszins kan verhogen door orale toediening van Oestrogenen, moet het voorzichtig worden gebruikt bij vrouwen met deze aandoeningen. MHT kan het risico op bloedstolsels verhogen, dus het kan bij deze personen gecontraïndiceerd zijn afhankelijk van de risicograad.

MHT is een complexe therapie met zowel voordelen als risico's, en moet altijd worden gepersonaliseerd op basis van individuele gezondheidsprofielen en in overleg.

Oestrogeensubstitutie therapie met of zonder progestageen wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op een beroerte bij postmenopauzale vrouwen. Het gebruik van transdermale hormoonsubstitutie therapie met lage doses oestrogeen was niet geassocieerd met een verhoogd



risico op een beroerte, in tegenstelling tot de orale route van oestrogeen alleen of in combinatie met een progestageen. Transdermale toediening van hormoonsubstitutie therapie kan een veiliger alternatief zijn voor de orale toedieningsweg. (Renoux 2010b)

Hoewel de *toedieningsroute van oestrogeen nu algemeen wordt erkend als een belangrijke bepalende factor voor het VTE-risico, is er ook steeds meer bewijs dat progestagenen het oestrogeengerelateerde VTE-risico kunnen moduleren*. De Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group (ESTHER), een case-control studie uitgevoerd in Frankrijk, toonde, naast een significant verhoogd risico op VTE voor oraal E2 versus transdermaal oestrogeen, aan dat er geen significant verband was van VTE met gemicroniseerd P en pregnanen, maar een viervoudig verhoogd risico op VTE wanneer norpregnanen, zoals nomegestrolacetaat, werden gebruikt in combinatie met MHT. (Canonica 2007, Gompel 2020)

De studie van norpregnanescoagulatie (SNAC) was een cross-sectioneel onderzoek dat tussen 2006 en 2007 in Frankrijk werd uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 45 tot 70 jaar die werden behandeld met transdermaal E2 in combinatie met norpregnaten of gemicroniseerd P. Hoewel gemicroniseerd P geen invloed heeft op de hemostase, kunnen norpregnaten resistentie tegen proteïne C (APC) induceren en de stolling activeren (Canonica 2010, Gompel 2020)

Conclusie: Het gebruik van transdermale MHT met lage doses oestrogeen lijkt het risico op een beroerte niet te verhogen. De aanwezigheid van residuele versturende effecten kan echter niet volledig worden uitgesloten bij de interpretatie van deze bevinding. (Renoux 2010b)

7.2.3.2.7. Vrouwen met hoog-risico op cognitieve aandoeningen

...

1. *Risico op Depressie - Cognitieve en stemmingswisselingen*

...

2. *Slaapstoornissen*

...

3. *Alzheimer Disease (AD)*

...

4. *Vasculaire Dementie (VD)*

...

5. *Prolactinomas*

...

7.2.3.2.8. Vrouwen met een leverziekte of Risico op Colorectale Kanker

...

7.2.3.2.9. Vrouwen met een Auto-Immuunziekte

1. *M.S. (multipole sclerose)*

2. *Rheumatoïde artritis*



7.2.3.2.10. Vrouwen met een risico op osteoporose

Hoewel MHT botverlies en breuken kan helpen voorkomen, kan de beslissing om het te gebruiken afhangen van individuele risicofactoren en andere veiligere alternatieven.

Vrouwen met een familiegeschiedenis van osteoporose of botverlies: Ze kunnen MHT overwegen voor botbescherming, maar nogmaals, het afwegen van risico's is cruciaal.

**Oestrogenen* staan erom bekend botverlies te voorkomen vanwege hun fysiologische remmende effect op botresorptie gekoppeld aan osteoclasten. Van norethisteronacetaat is aangetoond dat het botresorptie bij postmenopauzale vrouwen voorkomt zonder toevoeging van oestrogeen. Hoge doses MPA veroorzaken een gedeeltelijke vermindering van de botresorptie (The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory panel 2017; Stanczyk 2013). Sommigen hebben melding gemaakt van een gunstig effect van P en MPA op het bot (vóór 1990).

* In een KEEPS-deelstudie (n = 76) verhinderde oraal CEE of transdermaal E2 geassocieerd met cyclisch oraal gemicroniseerd P gedurende 4 jaar de afname van de corticale volumetrische botmineraaldichtheid (BMD) en de toename van de corticale porositeit bij de distale radius zoals waargenomen bij placebo (Farr 2013). Andere studies toonden BMD-verbeteringen aan met vergelijkbare regimes van MHT met gemicroniseerd P (Prestwood 2003; Riis 1987).

7.2.3.2.11. Andere Co-Morbiditeiten in rekening te brengen

Absoluut eerst verder te onderzoeken:

- Onverklaarbare vaginale bloedingen
- Borstkanker bekend of vermoed
- Acute hepatitisziekte
- Actieve diagnose van trombo-embolie
- Acute hart- en vaatziekten
- Recente beroerte
- Zwangerschap

Relatief Belangrijke Co-morbiditeiten:

- Hypertensie
- Roken
- Obesitas
- Hoge lipidemie of risico op hart- en vaatziekten
- Galstenen

7.2.4. Algemene behandelingsrichtlijnen en – beperkingen bij hoog-risico-patiënten

Uit punt “E). Algemene behandelingsrichtlijnen en – beperkingen bij hoog-risico-patiënten”:

7.2.4.1. Voortijdige menopauze

Vrouwen die een voortijdige of vroege menopauze ondergaan, hetzij na bilaterale salpingo-ovariëctomie of vanwege primaire ovariële insufficiëntie, ervaren het vroege verlies van oestrogeen en andere ovariële hormonen. De langetermijngevolgen van een voortijdige of vroege menopauze zijn onder meer nadelige effecten op de cognitie, stemming, cardiovasculaire, bot- en seksuele gezondheid, evenals een verhoogd risico op vroege sterfte. Het is aangetoond dat het gebruik van MHT sommige, maar niet al deze risico's vermindert. Daarom raden meerdere medische



verenigingen aan om MHT te geven tot ten minste de natuurlijke leeftijd van de menopauze. Het is belangrijk om MHT te individualiseren voor vrouwen met vroege oestrogeendeficiëntie, en hogere doseringen kunnen nodig zijn om de fysiologische concentraties bij premenopauzale vrouwen te benaderen. Het is ook belangrijk om de psychologische impact van de vroege menopauze aan te pakken en de opties voor vruchtbaarheid en de mogelijke behoefte aan anticonceptie te bekijken, als de eierstokken intact zijn.

Conclusie— Vrouwen die voortijdig of vroeg in de menopauze komen, moeten geïndividualiseerde MHT en counseling krijgen. (Faubion 2015)

7.2.4.2. Timing van de MHT-start

De timing van MHT-initiatie bleek een kritische factor te zijn bij de beoordeling van cardiovasculaire risico's. In overeenstemming met de "timinghypothese" hebben gezonde symptomatische vrouwen die MHT startten toen ze jonger waren dan 60 jaar, of die binnen 10 jaar na het begin van de menopauze waren, een vermindering van zowel het risico op coronaire hartziekten (CHD) als sterfte door alle oorzaken aangetoond. In het bijzonder werd MHT-therapie geassocieerd met verbetering van subklinische tekenen van atherosclerose.

Bij vrouwen ouder dan 60 jaar, ouder dan 10 jaar na het voltooien van de menopauze, en vrouwen met risicofactoren zoals eerdere cardiovasculaire gebeurtenissen, VTE en borstkanker, zijn de risico's van MHT waarschijnlijk groter dan de voordelen, en alternatieve therapieën moeten worden overwogen voor symptomen van de menopauze, waaronder niet-hormonale medicijnen. Neurokinine 3-receptorantagonisten zijn een nieuwe therapeutische optiewaaraan de werkzaamheid is aangetoond in fase 3-onderzoeken. Dit medicijn is in afwachting van goedkeuring door de FDA. Toekomstig onderzoek op het gebied van cardiovasculaire ziekte, VTE en kankerrisico bij transgenders die tijdens hun middelbare leeftijd exogene hormonen gebruiken, is absoluut noodzakelijk, aangezien veel transgenders gedurende langere tijd genderbevestigende hormoontherapieën nodig hebben. Er zijn meer gegevens nodig over de fysiologie van de overgang van de menopauze, hoe de formulering en dosis van MHT kunnen worden geoptimaliseerd (bijv. gebruik van transdermale formuleringen voor minder trombotische en metabole effecten), en de identificatie van andere nieuwe therapieën tijdens deze periode, terwijl toekomstige gezondheidsrisico's worden geminimaliseerd.

7.2.4.3. Voorkeursbehandeling, bij risicopatiënten

Het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) wordt verminderd wanneer lage doses oraal oestrogeen worden gebruikt.

Bovendien vermindert transdermale hormonale toepassing het cardiovasculaire risico aanzienlijk in vergelijking met orale toediening.

De impact van MHT op het cardiovasculair systeem wordt beïnvloed door factoren die inherent zijn aan het specifieke regime, of door factoren die inherent zijn aan de specifieke patiënt. Daarom is individualisering van de zorg noodzakelijk.

Conclusie: Cardiovasculaire risicoberekening dient door klinici overwogen te worden om patiënten met een hoog cardiovasculair risico, bij wie MHT gecontra-indiceerd is, uit te sluiten. Het beoordelen van risico's en voordelen in een patiëntgerichte benadering op basis van individuele kenmerken, gezondheidstoestand en persoonlijke voorkeuren is belangrijk om een veilige en effectieve behandeling te realiseren.



7.2.4.4. Relatieve aandachtspunten bij voorschrift van MHT

Sommige aandoeningen worden door MHT ongunstig beïnvloed.

Overweeg een aangepaste dosering en toedieningsroute, extra controles en benadruk indien van toepassing het belang van goede instelling / behandeling van de aandoening:

- Uterus myomatosus, endometriose of voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (MHT altijd continu gecombineerd oestrogeen+progestageen)
- Astma
- Diabetes mellitus
- Hypertensie
- Migraine
- Epilepsie
- Otosclerose
- Voorgeschiedenis met trombose
- Auto-immuunziekten m.n. met vasculaire betrokkenheid
- Leverfunctiestoornissen of cholelithiasis
- Familiaire hypertriglyceridemie
- Dyslipidemie

(Relatieve) contra-indicaties MHT

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker of borstkanker in de voorgeschiedenis. Eventueel in overleg met de oncoloog te overwegen in bepaalde situaties
- Meningeoom (contra-indicatie voor progestageen)
- Actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele effectieve antistolling
- Leverziekten (cirrose, hepatitis, porfyrie, SLE)
- Abnormaal vaginaal bloedverlies (altijd vooraf onderzoek naar oorzaak) Risico's (langdurig) MHT
- Borstkanker: er is geen bewijs voor een verhoogd borstkankerrisico bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar bij gebruik van oestradiol en natuurlijk progesteron of dydrogesteron. Bij vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar, is er met deze MHT zo goed als geen verhoogd borstkankerrisico, mits gebruik van maximaal 5 jaar en mits geen aanwezigheid van andere risicofactoren zoals een hoog BMI, overmatig alcoholgebruik etc.
- Endometriumcarcinoom: gebruik van natuurlijk progesteron of dydrogesteron korter dan 5 jaar geeft geen verhoogd risico op endometriumcarcinoom. Zorg voor adequate progestageen dosering en duur (zie Schema's en doseringen).
- Ovariumcarcinoom: laag extra risico.

...

7.3. Wat besluit de jury?

Voorafgaande opmerking van de jury:

De jury interpreteert de gestelde vraag als: bij wie wordt er, met extra voorzichtigheid, eventueel toch MHT opgestart?

De expert beantwoordt de vraag ook deels andersom, als: bij welke populatie wordt er best WEL MHT opgestart, omwille van te hoge risico's als zij geen MHT zouden krijgen?

Het antwoord op deze vraag is dat zowel de vrouwen die in menopauze gaan jonger dan 45 jaar, wat premature menopauze genoemd wordt, als de vrouwen met premature ovariële insufficiëntie, die in menopauze gaan jonger dan 40 jaar, best MHT krijgen, zelfs zonder aanwezigheid van menopauzale



klachten, omwille van het hoge risico op hart- en vaatziekten en osteoporose. Uitgebreider antwoord kan gevonden worden bij de vragen 3 en 5.

7.3.1. Wie zijn dan de risicopopulaties waarbij men met extra voorzichtigheid MHT kan overwegen op te starten?

Relatieve aandachtspunten bij het voorschrijven van MHT omwille van mogelijk ongunstige evolutie door MHT

- Uterus myomatosus, endometriose of voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (MHT altijd continu gecombineerd oestrogeen+progestageen)
- Astma
- Diabetes mellitus
- Hypertensie
- Migraine
- Epilepsie
- Otosclerose
- Voorgeschiedenis van trombose
- Auto-immuunziekten m.n. met vasculaire betrokkenheid
- Leverfunctiestoornissen of cholelithiasis
- Familiaire hypertriglyceridemie
- Dyslipidemie
- Obesitas

Contra-indicaties voor MHT

- (voorgeschiedenis/aanwezigheid/verdenking van) hormoongevoelige kanker
 - Borstkanker
 - Endometriumkanker
 - Eierstokkanker
- Meningeoom (contra-indicatie voor progestageen)
- Actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele effectieve antistolling
- Leverziekten (cirrose, hepatitis, porfyrie, SLE)
- Abnormaal vaginaal bloedverlies (altijd vooraf onderzoek naar oorzaak)
- Genetische en familiale risicofactoren: draagsters van atm, brca1, brca2, chek2, en palb2 genen
- Coronaire vaatziekten CHD
- CVA of TIA

Opmerking van de jury: bovenstaande lijst omvat absolute contra-indicaties. Dit geldt uiteraard indien de ziekte actief is of 'niet onder controle'. Men kan deze lijst beschouwen als 'relatieve contra-indicaties' indien de ziekte aanwezig was in de voorgeschiedenis. Op basis van de individuele patiënte en in overleg met de behandelend arts (bijv. oncoloog, cardioloog, ...) kan eventueel alsnog gekozen worden tot opstart van MHT. Dit doet men dan best zeer bedachtzaam en aan de hand van onderstaande stappen.



7.3.2. Hoe ermee omgaan?

Voorkeursbehandeling bij risicopatiënten

Transdermale hormonale toepassing verlaagt het risico in vergelijking met orale toediening. Ook lagere doses oraal oestrogeen houden minder risico in.

Personalisatie van MHT → individualisering van zorg

Beslisboom afwegen voor/nadelen

1. Gedetailleerde gezondheidsevaluatie

- **Medische geschiedenis:** persoonlijke en familiale geschiedenis van kanker, hartaandoeningen, trombo-embolische events en beroertes.
- **Huidige gezondheidsstatus:** cardiovasculaire gezondheid, botdichtheid en menopauzale symptomen.
- **Klinische onderzoeken:** gedetailleerde anamnese, klinisch onderzoek, mammografie, bloedonderzoek. Indien verhoogd risico: duplex van halsvaten, cardiologisch onderzoek en botdensitometrie.
- **Risicofactoren voor menopauzale symptomen:** Overweeg factoren zoals late menopauze, roken, lagere sociaal-economische status, hogere BMI, en vroege menarche.

2. Timing en duur

- **Vroege start:** Begin MHT dicht bij het begin van de menopauze om risico's te verminderen en voordelen te vergroten.
- **Duur van de therapie:** per geval te bepalen, afhankelijk van symptomen, het type en de samenstelling van de MHT. (zie vraag 2) Sommige experts stellen voor 'de laagste dosis voor een zo kort mogelijke tijd (<5 jaar)' te gebruiken.

3. Potentiële voordelen beoordelen

- Symptoomverlichting
- Botgezondheid (zie vraag 3)
- Cardiovasculaire en metabole voordelen (zie vraag 5)
- Mentale en cognitieve voordelen (zie vraag 4)
- Werkgerelateerde psychologische ondersteuning.

4. Risico's evalueren

- Kankerrisico's (zie vraag 6)
- Cardiovasculaire risico's (zie vraag 5)
- Persoonlijke risicofactoren

5. Overweeg alternatieven

- **Niet-hormonale behandelingen, levensstijl:** Alternatieven zoals levensstijlveranderingen en niet-hormonale medicijnen voor osteoporose. (zie vraag 8)

6. Regelmatige controle en bijsturing

- **Voortdurende evaluatie:** Regelmatige afspraken om effecten van MHT te controleren en therapie aan te passen.
- **Symptoomtracking:** Houd symptomen bij om aanpassingen in het behandelplan effectief te bespreken.



7. Overleg en shared decision making

- Samenwerking zorgverleners:**

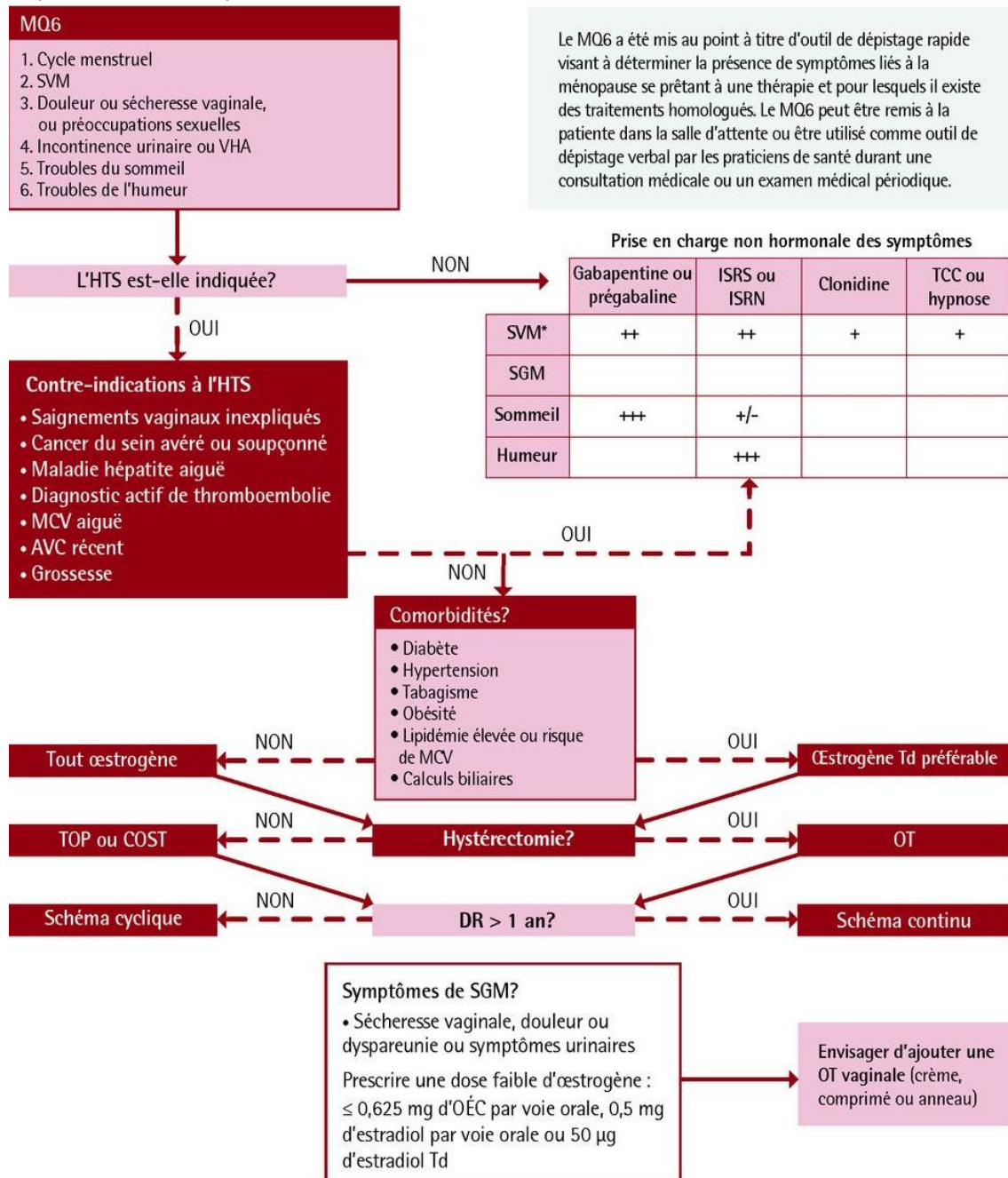
Werk samen met gynaecologen, endocrinologen, cardiologen, oncologen, ... voor gebalanceerde beslissingen.

- Geïnformeerde besluitvorming:**

Zorg voor volledige kennis van de patiënte van voordelen en risico's, zowel statistisch als toegepast op persoonlijke gezondheid

De jury meent dat het gebruik van onderstaand algoritme nuttig kan zijn.

Figuur 19. Evidence-based algoritme voor de aanpak van menopauzale symptomen (Canadian Family Physicians, vol. 63, april 2017)



TCC—thérapie cognitivo-comportementale, OÉC—œstrogène équin conjugué, MCV—maladie cardiovasculaire, TOP—thérapie par œstrogène-progestatif, OT—œstrogénothérapie, SGM—syndrome génito-urinaire de la ménopause, DR—dernières règles, HTS—hormonothérapie substitutive, MQ6—Menopause Quick 6, VHA—vessie hyperactive, ISRN—inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, ISRS—inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine, Td—transdermique, COST—complexe d'œstrogène sélectif de tissu, SVM—symptômes vasomoteurs, AVC—accident vasculaire cérébral.

*Données obtenues auprès de la North American Menopause Society⁶.



7.3.3. Relatieve en absolute risico's van MHT

De jury sluit zich aan bij het overzicht van relatieve en absolute risico's bij de opstart van MHT, aangebracht door de expert. Het relatieve risico geeft het verschil weer voor de individuele patiënte indien ze wel of niet MHT inneemt. Het absolute risico is het risico t.o.v. de algemene populatie. Dit overzicht kan helpen bij het gebruik maken van de beslisboom hierboven.

- **Kanker (bijv. borst, eierstok):**
 - Relatief risico: Licht verhoogd.
 - Absoluut risico: Laag, maar afhankelijk van persoonlijke en familiale medische geschiedenis.
- **Hart- en Vaatziekten:**
 - Relatief risico: Verhoogd, vooral bij late start van MHT.
 - Absoluut risico: Over het algemeen laag voor gezonde vrouwen van in de 50, neemt toe met leeftijd en onderliggende aandoeningen.
- **Bloedstolsels (Veneuze trombo-embolie):**
 - Relatief risico: Verhoogd bij orale MHT.
 - Absoluut risico: Laag, maar belangrijk voor vrouwen met risicofactoren zoals obesitas of voorgeschiedenis van bloedstolsels.
- **Beroerte:**
 - Relatief risico: Marginaal verhoogd.
 - Absoluut risico: Laag voor jongere, gezonde vrouwen, neemt toe met leeftijd.
- **Botbreuken (Osteoporose):**
 - Relatief risico: Verminderd bij MHT-gebruik.
 - Absoluut risico: Significant voordeel bij vrouwen met hoog risico op fracturen.



Deel 8. Niet-hormonale behandelingen

Juryvragen:

Welke zijn bestaande niet-hormonale behandelingen in het kader van de menopauze?

- a. Wat is hun wetenschappelijk aangetoond/bewezen effect?
- b. Wat zijn hun ongewenste effecten en risico's?





8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen

Fyto-oestrogenen

AWMF 2020 bevat de aanbeveling dat CBT, isoflavonen en preparaten van Cimicifuga (zwarte zilverkaars) gebruikt kunnen worden om vasomotorische symptomen te behandelen (Niveau van bewijs 1b, aanbeveling graad 0, sterkte van consensus ++). Verder beveelt AWMF 2020 aan om onderscheid te maken tussen de verschillende preparaten van Cimicifuga. De werkzaamheid van de goedgekeurde medicinale producten met Cimicifuga is aangetoond, maar dat is niet het geval voor andere producten met Cimicifuga (bijv. voedingssupplementen). Daarom mogen alleen goedgekeurde medicinale producten met Cimicifuga aanbevolen worden (aanbevelingsgraad: A (medicinaal isopropanolisch Cimicifuga-extract), B (medicinaal ethanolisch Cimicifuga-extract); Niveau van bewijs: 1b (medicinaal isopropanolisch Cimicifuga-extract), 2b (medicinaal ethanolisch Cimicifuga-extract)).

NICE upd 2019 beveelt aan om aan vrouwen uit te leggen dat er enig bewijs is dat isoflavonen of zwarte zilverkaars helpen tegen vasomotorische symptomen, dat er verschillende preparaten beschikbaar zijn, dat de veiligheid daarvan onzeker is, dat er verschillen kunnen zijn tussen de verschillende preparaten en dat er melding gemaakt is van interacties met andere geneesmiddelen.

Verder beveelt NICE upd 2019 aan om aan vrouwen uit te leggen dat de werkzaamheid en veiligheid van niet-gereguleerde samengestelde bio-identieke hormonen (gedefinieerd als niet-gereguleerde van planten afgeleide combinaties van hormonen die chemisch vergelijkbaar zijn met of structureel identiek zijn aan menselijke hormonen en die in opdracht van de voorschrijver samengesteld worden door de apotheker) onbekend zijn en aan vrouwen die complementaire behandelingen willen gebruiken uit te leggen dat de kwaliteit, zuiverheid en bestanddelen van die producten onbekend kunnen zijn.

Volgens FR 2021 is het op basis van de literatuurgegevens niet mogelijk om het gebruik van extracten van fyto-oestrogenen aan te bevelen als behandeling van menopauzale warmteopwellingen (Graad B). FR 2021 stelt dat is aangetoond dat genisteïne, yoga en hypnose (+ sommige farmacologische behandelingen) enigszins werkzaam zijn en aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale warmteopwellingen (Graad B). FR 2021 voegt daar nog aan toe dat deze behandelingen (fytotherapieën) gezien de beperkte bewijzen momenteel niet aanbevolen zijn voor de aanpak van urogenitale symptomen (NP3).

NHG 2022 beveelt zwarte zilverkaars en fyto-oestrogenen niet aan bij vrouwen met warmteopwellingen en/of nachtelijk zweten (sterke negatieve aanbeveling, zeer laag niveau van bewijs).

- Volgens NICE upd 2019 zijn er beperkte bewijzen dat MHT (alleen ET) somberheid kan verlichten, maar is dat niet geval voor de andere niet-farmacologische behandelingen die geëvalueerd werden, zoals kruidengeneesmiddelen.
- Volgens NHG 2022 kunnen fyto-oestrogenen het aantal warmteopwellingen verminderen ten opzichte van een placebo of geen behandeling. Er zijn echter tal van verschillende fyto-oestrogenen op de markt, in veel verschillende doseringen. De bijwerkingen zijn amper onderzocht. Er is weinig onderzoek gebeurd naar de langetermijneffecten van specifieke fyto-oestrogenen, zodat er onzekerheid blijft bestaan over de werkzaamheid en bijwerkingen ervan.
- Volgens AWMF 2020 wordt het betrouwbaarste effect gezien met genisteïne in een dosis van 30-60 mg/dag. FR 2021 stelt dat hoge dosissen van genisteïne (> 30 mg per dag) het aantal



warmteopwellingen significant verminderen (NP2). Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat genisteïne angst significant vermindert. Aangezien niet bekend is of genisteïne veilig is, wordt in NICE upd 2019 geconcludeerd dat de voorkeur uitgaat naar MHT en CBT om somberheid te behandelen.

- AWMF 2020 stelt dat isoflavonen het aantal warmteopwellingen significant verlagen (> 30 mg/dag isoflavonen zijn werkzaam in bepaalde studies, maar niet in andere). FR 2021 wijst erop dat het op basis van de gepubliceerde studies niet mogelijk is om het effect van extracten van isoflavonen op de frequentie en ernst van warmteopwellingen met zekerheid te bepalen. Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat isoflavonen VMS beter verlichten dan een placebo bij vrouwen met een baarmoeder, maar niet significant beter dan EPT. De richtlijn wijst erop dat isoflavonen de angst kunnen verminderen bij vrouwen met menopauzale symptomen maar dat er geen consistentie bestaat tussen de verschillende isoflavonen. NICE upd 2019 wijst ook op mogelijke veiligheidsproblemen met isoflavonen en benadrukt dat er onbekende risico's kunnen bestaan.
- Volgens FR 2021 en NHG 2022 zijn bij evaluatie van het gebruik van zwarte zilverkaars geen significante verschillen in de frequentie of de ernst van de warmteopwellingen aangetoond. Aangezien zwarte zilverkaars ook in verband gebracht wordt met aanzienlijke levertoxiciteit, moet het vermeden worden (FR 2021, NHG 2022). AWMF 2020 stelt daarentegen dat het effect van Cimicifuga (zwarte zilverkaars) vergelijkbaar is met dat van fyto-oestrogenen (verlaging van de frequentie van warmteopwellingen, maar niet van nachtelijk zweten). Ook volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat zwarte zilverkaars VMS beter verlicht dan een placebo bij vrouwen met een baarmoeder, maar niet significant beter dan EPT. Het wijst ook op mogelijke veiligheidsproblemen met zwarte zilverkaars en benadrukt dat er onbekende risico's kunnen bestaan.
- Volgens FR 2021 (NP2) en AWMF 2020 zijn bij evaluatie van het gebruik van Chinese medicinale kruiden geen significante verschillen in de frequentie of de ernst van de warmteopwellingen aangetoond. AWMF 2020 voegt daar nog aan toe dat de veiligheid van een behandeling met Chinese medicinale kruiden onvoldoende onderzocht is.
- Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat rode klaver angst significant vermindert. Aangezien niet bekend is of rode klaver veilig is, wordt in NICE upd 2019 geconcludeerd dat de voorkeur uitgaat naar MHT en CBT om somberheid te behandelen. FR 2021 wijst erop dat het gebruik van rode klaver de frequentie van warmteopwellingen niet lijkt te verminderen in vergelijking met de placebo (NP2).
- Wat lijnzaad betreft, stelt FR 2021 dat onderzoeken naar het gebruik van lignanen (met inbegrip van lijnzaad) tegenstrijdige resultaten opgeleverd hebben en dat de studies zeer heterogeen en van een slechte methodologische kwaliteit waren. AWMF 2020 vermeldt dat lijnzaad in een dosis van minstens 100 mg/dag mogelijk werkzaam is.
- Volgens AWMF 2020 zijn equol 10 mg/dag en Rheum raphanistrum mogelijk werkzaam. In de richtlijn wordt erop gewezen dat in de meeste studies geen verschillen tussen de interventie- en de controlegroepen waargenomen werden wat de veiligheid betreft. In geen van de studies werd een significante toename van de endometriumdikte waargenomen.

Ginseng

Volgens AWMF 2020 zijn er te weinig gegevens om een uitspraak te doen over ginseng, terwijl FR 2021 stelt dat het gebruik van ginseng geen invloed lijkt te hebben op de frequentie van de warmteopwellingen of op de scores voor de levenskwaliteit van vrouwen (NP2).

Vitamine E

Volgens FR 2021 zijn er maar weinig gegevens over de werkzaamheid van vitamine E als behandeling van warmteopwellingen, en zijn die gegevens tegenstrijdig. Er kan dan ook geen aanbeveling geformuleerd worden.



Bèta-alanine

De conclusie van de HAS luidt dat er 'geen plaats is voor deze verbinding in de behandeling van menopauzale warmteopwellingen'. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van bèta-alanine als behandeling van warmteopwellingen om een aanbeveling te doen. (FR 2021)

Omega-3

Volgens FR 2021 lijkt het gebruik van omega-3 de warmteopwellingen bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen niet te verbeteren (NP2).

Pollenextracten:

FR 2021 vermeldt dat er maar weinig studies uitgevoerd zijn er dat er maar één gerandomiseerde studie is naar de werkzaamheid van pollenextracten op vasomotorische symptomen. Daaruit bleek dat pollenextracten de warmteopwellingen significant verminderden ten opzichte van de placebo, maar de steekproef omvatte slechts 54 vrouwen (NP3).

Teunisbloemolie

Teunisbloemolie lijkt de frequentie van warmteopwellingen niet te verminderen (FR 2021, NP2).

Aromatherapie

Er zijn zeer weinig studies uitgevoerd naar met effect van aromatherapie of massage met etherische olie op warmteopwellingen. De gunstige resultaten van een studie met overkruisende groepen moeten bevestigd worden met andere gerandomiseerde studies (FR 2021).

Vaginale glijmiddelen

(Zie ook hoofdstuk [2.1.1.2](#). Behandeling van menopauzale symptomen voor meer aanbevelingen over vaginale atrofie.)

AWMF 2020 beveelt aan om vrouwen met symptomatische urogenitale atrofie glijmiddelen voor te schrijven, al dan niet in combinatie met vaginale ET. De behandeling kan gebruikt worden zolang als dat nodig is (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++).

Ook NHG 2022 beveelt aan om bij klachten van vaginale atrofie zowel inerte middelen (vochtinbrengende gel, crème met hyaluronzuur) als vaginale ET te overwegen (lage aanbeveling, laag niveau van bewijs).

FR 2021 beveelt als 1^e-lijnsbehandeling glijmiddelen en vochtinbrengende middelen aan, gevolgd door een laaggedoseerde vaginale hormoontherapie als 2^e-lijnsbehandeling (expert advies/expert opinion).

NICE upd 2019 adviseert om vrouwen met vaginale droogte erop te wijzen dat vochtinbrengende middelen en glijmiddelen alleen of in combinatie met vaginale ET kunnen worden gebruikt.

FR 2021 wijst erop dat er in de handel verschillende varianten beschikbaar zijn op basis van water, silicone, glycerine, minerale of plantaardige olie. Ze hebben slechts een tijdelijk effect en verbeteren de troficiteit van de vagina niet op lange termijn. Er is geen bewijs dat het ene glijmiddel beter is dan het andere. De richtlijn stelt dat glijmiddelen en vochtinbrengers aanbevolen kunnen worden aan vrouwen met matige urogenitale symptomen maar dat ze minder werkzaam zijn dan plaatselijke ET (NP3). Vaginaal hyaluronzuur verbetert de urogenitale symptomen significant (NP3).

CBT en op mindfulness gebaseerde therapie

AWMF 2020 stelt dat CBT gebruikt kan worden voor vasomotorische symptomen.



NHG 2022 beveelt aan om op mindfulness gebaseerde therapie of doorverwijzing voor stressverlagende psychotherapie (zoals cognitieve gedragstherapie) in overweging te nemen bij vrouwen met warmteopwellingen en/of nachtelijk zweten die ontstaan voor psychologische interventies en die geen hormoontherapie mogen of willen gebruiken (lage aanbeveling, laag niveau van bewijs).

NICE upd 2019 beveelt aan om CBT te overwegen voor de verlichting van somberheid of angst die optreden als gevolg van de menopauze. Volgens die richtlijn is er enig bewijs dat CBT de angst en somberheid beter vermindert dan de standaardzorg.

FR 2021 stelt dat is aangetoond dat yoga en hypnose (+ sommige farmacologische behandelingen) enigszins werkzaam zijn en aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale warmteopwellingen (Aanbevelingsgraad B). Die richtlijn vermeldt dat hypnose (NP2) en yoga (NP3) de frequentie en ernst van warmteopwellingen significant lijken te verminderen en dat gedragstherapie de ernst van warmteopwellingen significant lijkt te verminderen maar weinig effect heeft op de frequentie ervan (NP2).

Volgens FR 2021 heeft relaxatie geen significant effect op de frequentie van warmteopwellingen (NP2). AWMF 2020 stelt dat er onvoldoende gegevens zijn om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van diepe relaxatie op vasomotorische klachten.

FR 2021 vermeldt verder dat het op basis van de weinige gepubliceerde studies niet mogelijk is om uit te maken of reflexologie warmteopwellingen vermindert.

Acupunctuur

De resultaten variëren volgens de gebruikte comparator (AWMF 2020, FR 2021). Uit studies blijkt dat de frequentie en de ernst van de warmteopwellingen dalen in vergelijking met patiënten die op een wachtlijst staan (AWMF 2020, FR 2021 NP3). Acupunctuur verlaagt de frequentie van warmteopwellingen niet ten opzichte van schijnacupunctuur (AWMF 2020).

Van elektro-acupunctuur en diepe relaxatie is geen effect aangetoond (AWMF 2020).

MHT verlaagde de frequentie van warmteopwellingen beter dan bovenstaande methoden. Er werden echter geen verschillen waargenomen tussen het effect van MHT en acupunctuur op de intensiteit van de warmteopwellingen (AWMF 2020).

Sport

NHG 2022 stelt in het algemeen dat lichaamsbeweging de gezondheid ten goede komt (laag niveau van bewijs). Ook FR 2021 beveelt aan om regelmatig met een lage tot matige intensiteit te bewegen en een zittend leven te vermijden om de mortaliteit en het cardiovasculaire risico na de menopauze tegen te gaan (graad A).

FR 2021 vermeldt ook dat het voordeel van lichaamsbeweging op de preventie van osteoporose en fracturen kleiner is. Dat is vooral zo als het fractuurrisico al verhoogd is en in het begin van de menopauze, doordat het botverlies sterk oestrogeenafhankelijk is. De richtlijn voegt daar echter aan toe dat het na de menopauze en bij een risico op osteoporose aanbevolen is om een zittend leven te vermijden en aan lichaamsbeweging te doen in de vorm van een combinatie van gewichtsdragende oefeningen met impact en spierversterkende oefeningen om het fractuurrisico te verlagen (graad B).

Het is niet aangetoond dat sport een significant effect heeft op de warmteopwellingen (AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022). De resultaten van sport zijn significant minder goed dan die van MHT (AWMF 2020). Er zijn echter te weinig goede studies uitgevoerd om een effect met zekerheid te kunnen uitsluiten. Er is ook geen onderzoek gedaan naar het effect van lichaamsbeweging in de voorafgaande



jaren op de vasomotorische symptomen in de peri- en de postmenopauze. Er is geen onderzoek gebeurd naar de bijwerkingen en gunstige effecten op andere gezondheidseffecten en andere gezondheidsparameters (AWMF 2020).

Voeding

NHG 2022 wijst erop dat gewichtsverlies een positief effect kan hebben op de gezondheid van vrouwen met overgewicht of obesitas, maar er is niet aangetoond dat gewichtsverlies de warmteopwellingen of het nachtelijk zweten verbetert (zeer laag niveau van bewijs).

FR 2021 beveelt ook aan om de energie-opname matig te verlagen bij postmenopauzale vrouwen met overgewicht, in combinatie met een voldoende eiwitname om het lichaamsvet te verminderen en het verlies van vetvrije massa te helpen tegengaan, evenals lichaamsbeweging (graad C). Volgens FR 2021 is het voor postmenopauzale vrouwen ook aanbevolen om voldoende en diverse eiwitten te eten, voldoende calcium in te nemen, met een voorkeur voor calcium in de voeding (zuivelproducten), en voldoende vitamine D in te nemen. Van de laatste wordt 80% aangeleverd door de vitamine D-synthese in de huid onder invloed van ultraviolet licht (graad C). In de richtlijn staat een tabel met algemene aanbevelingen voor preventie via de voeding tijdens de menopauze (zie volledige met de FR 2021-aanbevelingen)

Het gebruik van fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen bij vrouwen met kanker of een voorgeschiedenis van kanker wordt besproken in hoofdstuk [6.1.1](#), over risico's op kanker.

8.1.2. Wat zeggen de studies?

Niet-farmacologische maatregelen voor de behandeling van menopauzale symptomen.

8.1.2.1. Zwarte zilverkaars versus placebo voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen

Black cohosh versus placebo: menopausal symptoms
Bibliography: Leach 2012 (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)
including Amsterdam 2009, Frei-Kleiner 2005, Geller 2009, Jacobson 2001, Kronenberg 2009, Newton 2006, Osmers 2005, Pockaj 2006, Stoll 1987, Wuttke 2003(192)

In de systematische review en meta-analyse door Leach 2012 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid van zwarte zilverkaars geëvalueerd werd bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 10 studies geselecteerd waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een chirurgische of spontane menopauze, ongeacht de comorbiditeiten.

In één studie werden alleen vrouwen opgenomen met angstsymptomen, en in twee studies werden vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker opgenomen. Alle oraal toegediende monopreparaten van zwarte zilverkaars kwamen in aanmerking. Er waren verschillen in de formuleringen (delen van de plant, extractie, oplossing), de behandelingsduur (4 tot 52 weken) en de gebruikte dosissen (8 tot 160 mg).

In 4 studies werden ook de vulvovaginale symptomen geëvalueerd, maar de resultaten konden niet samengevoegd worden als gevolg van de heterogeniteit in geëvalueerde uitkomstmaten. Er werden geen individuele resultaten gerapporteerd voor vulvovaginale symptomen.



Voor de meeste van de geselecteerde studies ontbraken details over de methodologie. Een groot deel van het risico was te wijten aan het gebrek aan gedetailleerde informatie over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie, de behandeling van onvolledige uitkomstgegevens, de rapportage van uitkomsten en terugtrekking van deelnemers. In meerdere studies waren er verschillen tussen de groepen wat het aantal terugtrekkingen en de redenen daarvoor betreft. In meerdere studies werden ook verschillen in de basiskkenmerken van de patiënten waargenomen.

Voor meerdere uitkomsten beperkte de onverklaard hoge mate van heterogeniteit en grote mate van onnauwkeurigheid het niveau van bewijs. De kwaliteit van het bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid indien de gerekruteerde populatie vrij veel vrouwen met borstkanker omvatte, aangezien de resultaten in die populatie niet veralgemeend kunnen worden naar alle menopauzale vrouwen.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor:

- **de dagelijkse frequentie van warmteopwellingen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen. (GRADE C)
- **de intensiteit van de warmteopwellingen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen. (GRADE C)
- **de dagelijkse frequentie van het nachtelijk zweten** bij peri- en postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)
- **de score voor menopauzale symptomen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen. (GRADE B)
- het aantal **gemelde bijwerkingen en het aantal vrouwen dat bijwerkingen vertoonde** tijdens de peri- en de postmenopauze. (GRADE C)

Er waren **onvoldoende gegevens om het** effect van zwarte zilverkaars op de **vulvovaginale symptomen** te vergelijken met dat van een placebo.

8.1.2.1. Zwarte zilverkaars versus MHT voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen

Black cohosh versus hormone therapy: menopausal symptoms
Bibliography: Leach 2012 (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)
including Bai 2007, Geller 2009, Lehmann-Willenbrock 1988, Nappi 2005, Newton 2006, Stoll 1987, Wuttke 2003

In de systematische review en meta-analyse door Leach 2012 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid van zwarte zilverkaars geëvalueerd werd bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 7 studies geselecteerd waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met hormoontherapie bij vrouwen met een chirurgische en/of spontane menopauze, ongeacht de comorbiditeiten.

Alle oraal toegediende monopreparaten van zwarte zilverkaars kwamen in aanmerking. Er waren verschillen in de formuleringen (delen van de plant, extractie, oplossing), de behandelingsduur (4 tot 52 weken) en de gebruikte dosissen (8 tot 160 mg).

Er was slechts 1 studie waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met tibolon 2,5 mg/dag.

In 3 studies werd tibolon vergeleken met oraal CEE (0,625 mg/dag) + oraal medroxyprogesteron (2,5 mg/dag).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met oraal CEE (1,25 mg/dag).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met oraal CEE (Oestrofeminal, 0,3 mg, 2 caps/dag).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met oraal oestradiol + norethisteronacetaat per dag



In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met oraal oestriol (1 mg/dag).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met transdermaal oestradiol (25 µg/week) + sequentieel dihydrogesteron 10 mg/dag.

In de meeste studies werd een combinatie van oestrogeen met progestageen gebruikt.

In 2 studies werden de dagelijkse frequentie van warmteopwellingen gerapporteerd, in 3 studies de intensiteit van de warmteopwellingen en in 2 studies werden ook de vulvovaginale symptomen geëvalueerd, maar de resultaten konden niet samengevoegd worden als gevolg van de heterogeniteit in geëvalueerde uitkomstmaten. Er werden geen individuele resultaten gerapporteerd voor vulvovaginale symptomen en slechts één studie naar de intensiteit van de warmteopwellingen voldeed aan onze inclusiecriteria.

Voor de meeste van de geselecteerde studies ontbraken details over de methodologie. Een groot deel van het risico was te wijten aan het gebrek aan gedetailleerde informatie over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie, de behandeling van onvolledige uitkomstgegevens, de rapportage van uitkomsten en terugtrekking van deelnemers. In meerdere studies waren er verschillen tussen de groepen wat het aantal terugtrekkingen en de redenen daarvoor betreft. In meerdere studies werden ook verschillen in de basiskkenmerken van de patiënten waargenomen.

Voor meerdere uitkomsten beperkte de onverklaard hoge mate van heterogeniteit en grote mate van onnauwkeurigheid het niveau van bewijs.

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid als vooral CEE werd gebruikt als comparator aangezien CEE niet beschikbaar is in België en het moeilijk is om de resultaten te vergelijken met andere oestrogenen (gebrek aan direct vergelijkende studies).

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de score voor menopauzale symptomen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Bij peri- en postmenopauzale vrouwen **verbeterde hormoontherapie de dagelijkse frequentie van nachtelijk zweten beter** dan zwarte zilverkaars. (*GRADE C*)

Bij peri- en postmenopauzale vrouwen **verbeterde hormoontherapie de score voor menopauzale symptomen beter** dan zwarte zilverkaars. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Met zwarte zilverkaars werden 0,80 evenementen/persoon gemeld, ten opzichte van 1,46 evenementen/persoon voor hormoontherapie. (*GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie)*)

Er waren **onvoldoende gegevens** om het effect van zwarte zilverkaars op de **dagelijkse frequentie van warmteopwellingen en de vulvovaginale symptomen** te vergelijken met dat van een placebo.

8.1.3. Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

Deze informatie is te vinden in vraag 2 ([2.1.3.](#)).



8.2. Wat zegt de expert? (Laekeman 2023) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

8.2.1. Situering

Deze bijdrage bevat bijkomende commentaar op de expertrapporten, meer bepaald het hoofdstuk over fytotherapie. *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. of zilverkaars krijgt de meeste aandacht. Het gaat meer bepaald over de wortel van deze plantensoort. Aan secundaire metabolieten van de plant, zoals cimicifugoside worden fyto-oestrogene eigenschappen toegewezen. De bespreking van zilverkaars wordt mee bepaald door het feit dat enkel deze plant als geneesmiddel in België is geregistreerd. Naast zilverkaars worden ook nog soja (*Glycine max* (L.) Merr.) en ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.) vermeld in het literatuurrapport, maar deze planten zijn enkel onder de vorm van voedingssupplementen in België verkrijgbaar. Er is nog slechts één geneesmiddel met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum* L.) in België geregistreerd voor de behandeling van milde tot matige depressieve symptomen, zonder verwijzing naar menopauze. Verder zijn er nog medicinale planten die gebruikt worden in de menopauze. Ze zijn enkel onder de vorm van voedingssupplementen beschikbaar, meestal in mengsels met andere planten, omega-3 vetzuren, vitamines en mineralen. Voorbeelden zijn: hop (*Humulus lupulus* L.), macawortel (*Lepidium meyenii* W.), salie (*Salvia officinalis* L.), tribulus (*Tribulus terrestris* L.), rode klaver (*Trifolium pratense* L.), teunisbloem (*Oenothera biennis* L.) en vlaszaad (*Linum usitatissimum* L.).

8.2.2. Europese dimensie

Binnen het Europees Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency* of EMA) functioneert een Europese commissie voor medicinale planten, de *Herbal Medicinal Plant Committee* (HMPC). In de HMPC zetelen vertegenwoordigers uit de 27 landen van de Europese Unie, uit Noorwegen en ook gecoöpteerde experts (EMA 2024). Zij hebben als opdracht evaluatierapporten te maken over medicinale planten. Deze evaluatierapporten kunnen uitmonden in een monografie of in een zogenaamd 'public statement', afhankelijk van het al dan niet beschikbaar zijn van geneesmiddelen op basis van planten in de Europese Unie. Indien de risico's prevaleren boven het therapeutisch nut, kan een 'public statement' gepubliceerd worden. HMPC evalueerde een aantal planten met fyto-oestrogene eigenschappen. De evaluatierapporten en monografieën mogen door de farmaceutische industrie gebruikt worden om registratiedossiers van medicinale planten te stofferen (preklinisch en klinisch deel van het dossier). De firma moet zelf een analytisch dossier samenstellen over de identiteit en de zuiverheid van de plantaardige grondstof. Ze moet tevens aangeven hoe de plantaardige grondstof wordt verwerkt tot het preparaat dat gebruikt wordt in het geneesmiddel en resultaten kunnen voorleggen van de analyse van de inhoudsstoffen. Indien HMPC oordeelt dat er voldoende klinische evidentie bestaat voor welbepaalde therapeutische indicaties kan besloten worden tot het toekennen van het label 'Well Established Use' (WEU). Indien het gebruik van een medicinale plant enkel steunt op (soms eeuwenoude) traditie, krijgt deze plant het label 'Traditional Use' (TU). Beide labels hebben betrekking op welbepaalde bereidingen van de planten, bereidingen die ofwel in klinische studies werden gebruikt, ofwel via traditie bekend zijn.

In dit rapport worden de besluiten van het literatuurrapport van de Consensus conferentie over medicinale planten vergeleken met gegevens uit de evaluatie door de HMPC.

8.2.3. Zilverkaars of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

Zilverkaars ook zwarte Amerikaans slangenwortel genoemd (Latijns synoniem *Actea racemosa* L.) behoort tot de familie van de *Ranunculaceae* of boterbloemfamilie. De plant dankt haar naam aan de pluimachtige bloeiwijze en de vorm van de wortel. De plant kan groeien in een gematigd klimaat, dus ook bij ons. Ze is afkomstig van Noordoost Amerika.



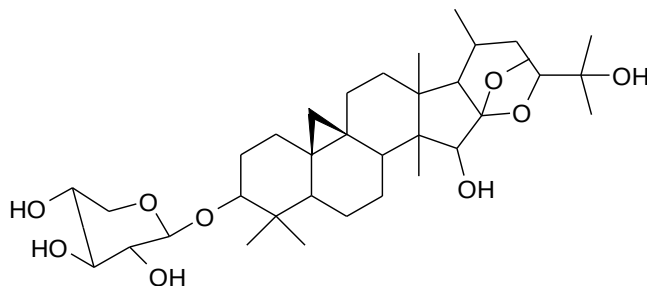
Foto: bloeiende stengels van zilverkaars

Een extract van de wortel van zilverkaars is in België als vrij verkrijgbaar geneesmiddel geregistreerd onder de naam Donnafyta Meno®. Eén tablet bevat 6,5 mg extract (als droog extract) van *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma (zilverkaarswortel) (4,5-8,5:1). Extractiesolvent: Ethanol 60% (V/V). Therapeutische indicatie volgens de bijsluiter: *Donnafyta Meno is een traditioneel kruidengeneesmiddel. Het is geïndiceerd voor gebruik voor de verlichting van menopausale symptomen, zoals opvliegers en overmatig zweten. De toepassing van dit traditionele kruidengeneesmiddel in de genoemde indicatie is uitsluitend gebaseerd op langdurig gebruik. De posologie bedraagt één tablet per dag* (SKP DonnaFyta Meno 2023).

De bijsluiter (SKP) vermeldt een aantal beperkingen. *Cimicifuga* mag niet langer dan 6 maanden ingenomen worden zonder medisch advies. Patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen dienen *Cimicifuga*-preparaten met voorzichtigheid te gebruiken. Patiënten dienen met de inname van *Cimicifuga*-preparaten te stoppen en onmiddellijk hun arts te raadplegen als ze tekenen en symptomen vertonen die duiden op leverletsel (vermoeidheid, verminderde eetlust, gelige verkleuring van huid en ogen of ernstige pijn boven in de maag met misselijkheid en overgeven of donkere urine). Als vaginale bloedingen of andere symptomen optreden, dient een arts te worden geraadpleegd. Tenzij dit door een arts wordt geadviseerd, mogen *Cimicifuga*-preparaten niet samen met oestrogenen worden gebruikt. Patiënten die voor borstkanker of andere hormoon-afhankelijke tumoren zijn of worden behandeld, mogen *Cimicifuga*-preparaten niet zonder medisch advies gebruiken (SKP DonnaFyta Meno 2023).

De fyto-oestrogene activiteit van zilverkaars wordt toegeschreven aan triterpeensaponinen (o.a. cimicifugoside).

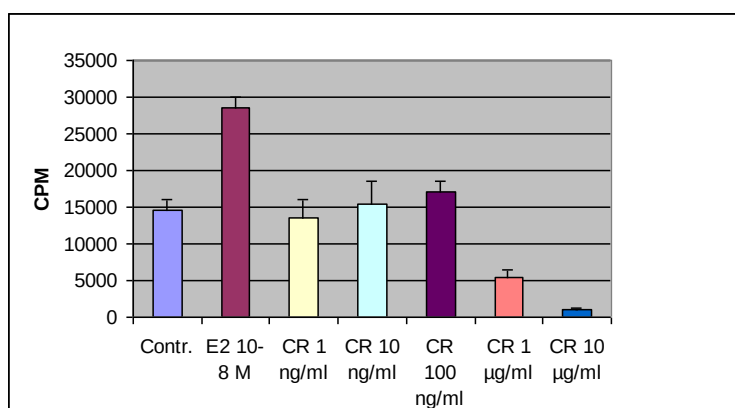
Figuur 20. Chemische formule van cimicifugoside



Aan het isopropanol extract van de wortel van *Cimicifuga racemosa* (CR) worden selectieve modulerende eigenschappen toegeschreven op oestrogeen receptoren (SERM = *Selective Estrogen Receptor Modulator*). Deze resultaten geven aan dat CR mogelijk kan toegepast worden bij patiënten met bepaalde types van borstkanker (Zierau 2002).

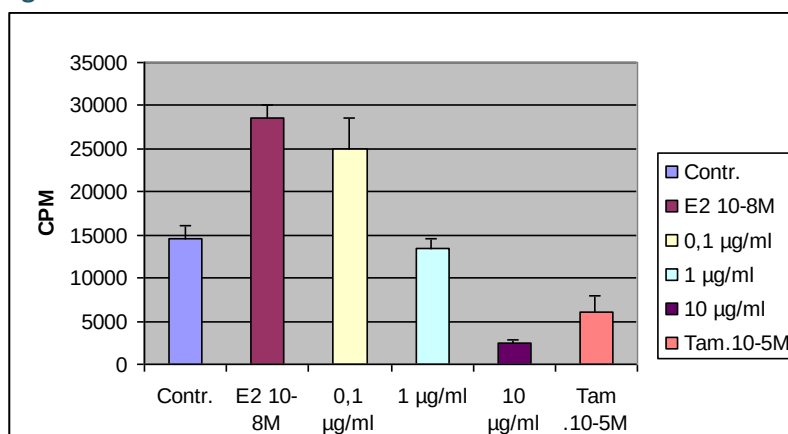


Figuur 21. *In vitro* werking van het isopropanol extract uit de wortel van *Cimicifuga racemosa* (CR) op borstkankercellen



De getallen op de verticale as geven de activiteit van de kankercellen aan (CPM = Counts Per Minute: opname van H^3 -thymidine). Deze opname wordt gestimuleerd door oestradiol (E2). CR onderdrukt de opname en de activiteit van de kankercellen. Deze inhibitie is dosis-afhankelijk, waarbij de activiteit daalt onder het niveau van de controle (Contr.)(Zierau 2002).

Figuur 22.



In hetzelfde *in vitro* model als vorige illustratie, wordt een dosis afhankelijke antagonistische werking gezien van het isopropanol extract uit de wortel van *Cimicifuga racemosa* (CR) ten opzichte van oestradiol. Behalve bij de controle worden de kankercellen gestimuleerd met oestradiol. De cijfers 0,1; 1 en 10 µg/ml geven de concentraties aan van CR. Deze werking is analoog aan die van tamsulosine (Tam)(Zierau 2002).

8.2.3.1. Evidentie voor klinische werkzaamheid volgens de uitgebreide literatuurstudie

Richtlijnen

Tabel 21. Aanbevelingen volgens het uitgebreid literatuurrapport (Engelse versie)

Source	Recommendation
AWMF 2020 (D) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	<i>Cimicifuga</i> (black cohosh) preparations can be used for vasomotor symptoms (Level of evidence 1b, recommendation grade 0, consensus strength ++). Recommendation to distinguish the <i>Cimicifuga</i> preparations. Approved <i>Cimicifuga</i> medicinal products, unlike other <i>Cimicifuga</i> products (e.g. food supplements), have proven their benefit. Therefore, only approved <i>Cimicifuga</i> medicinal products should be recommended



	(recommendation grade: A (isopropanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel), B (ethanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel); Level of Evidence: 1b (isopropanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel), 2b (ethanolische <i>Cimicifuga</i> -Arzneimittel).
NICE 2019 (UK) National Institute for Health and Care Excellence	Recommendation to explain to women that there is some evidence that black cohosh may relieve vasomotor symptoms, multiple preparations are available, their safety is uncertain, different preparations may vary and interactions with other medicines have been reported. There is no proof of mood improvement by herbal treatments
NHG 2022 (NL) Nederlands Huisartsen Genootschap	NHG does not recommend black cohosh in women with hot flushes and/or night sweats (Strong recommendation against, very low level of evidence).

Conclusie op basis van de bestudeerde richtlijnen

AWMF en NICE zijn voorzichtig positief. AWMF maakt een duidelijke verwijzing naar het type extract dat wordt gebruikt. Deze richtlijn beveelt geregistreerde geneesmiddelen aan en waarschuwt voor de kwaliteit van voedingssupplementen. NHG raadt het gebruik van zilverkaars af.

Besluiten over het therapeutisch effect van zilverkaars uit de meta analyse van Leach 2012 (Leach 2012)

- Geen significant verminderd aantal opvliegers (hot flushes) (lage graad van evidentie).
- Geen significante verminderde intensiteit van opvliegers (lage graad van evidentie).
- Geen significant positief effect op nachtelijk transpireren (matige graad van evidentie).
- Geen significant positief effect op de symptoomscore (matige graad van evidentie).
- Geen verschil in ongewenste effecten tussen zilverkaars en placebo (lage graad van evidentie).
- Onvoldoende klinische gegevens om te besluiten over een effect op vulvovaginale symptomen.

8.2.3.2. Commentaar op de literatuurstudie: therapeutische doeltreffendheid

Evaluatierapport en monografie van de European Medicines Agency

In het 'assessment report' van EMA wordt ingegaan op de Cochrane analyse van Leach & Moore (2012)(Leach 2012, Knöss 2018). Het komt erop neer dat de methodologie toegepast in Cochrane analyses en in meta-analyses in het algemeen, niet geschikt is voor de evaluatie van preparaten op basis van medicinale planten. Er wordt verwezen naar de commentaren Beer et al. (2013)(Beer 2013a) op bovenvermelde Cochrane analyse.

- Volgens Beer et al. (2013)(Beer 2013a) is de selectie van studies in de Cochrane analyse problematisch. Relevante placebo gecontroleerde studies werden niet geïncludeerd: *"The authors' negative conclusions are questionable and call for reply and clarification. Our careful reconsideration of all appropriate placebo-controlled clinical studies reveals a standardized mean difference of 0.385 in favor of black cohosh (p<0.0001)."*
- Beer et al. (2013)(Beer 2013a) vragen aandacht voor het basisbeginsel bij analyse van studies, zijnde de natuur en de kwaliteit van de gebruikte extracten. *Cimicifuga* dekt een grote verscheidenheid aan preparaten die kunnen verschillen in samenstelling. Verschillende samenstelling leidt tot verschillen in farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen: *"The quality of the herbal extracts, have been ignored. About 40% of the assessed black cohosh preparations had no marketing authorisation."* Met deze laatste groep producten worden voedingssupplementen bedoeld. Zij maken het voorwerp uit van een



notificatie, een groot verschil met een registratie als geneesmiddel. De natuur van de gebruikte bereidingen van *Cimicifuga* is niet steeds duidelijk, wat de besluitvorming over klinische doeltreffendheid ondermijnt.

- Beer et al. (2013)(Beer 2013a) vragen aandacht voor reproduceerbaarheid in de toegepaste dosis, de duur van behandeling en de therapeutische indicaties.
- Het 'assessment report' verwijst naar de review van Beer & Neff (2013)(Beer 2013b). Deze auteurs evalueren studies die uitgevoerd zijn hetzelfde extract, waarbij isopropanol werd gebruikt als extractiesolvent, met een drug-extract ratio (DER) 6-11:1. Dat wil zeggen: een aanconcentreren van 6 tot 11 delen grondstof (wortel van zilverkaars) voor één deel extract. *"The review by Beer and Neff (2013)(Beer 2013b) was the first to differentiate by extract types. Nine studies with a total of 9391 patients investigating the isopropanolic extract (iCR), DER 6-11:1, extraction solvent propan-2-ol 40% (V/V) were included: Osmers et al. (2005)(Osmers 2005), Liske et al. (2002)(Liske 2002), Bai et al. (2007)(Bai 2007), Nappi et al. (2005)(Nappi 2005), Vermes et al. (2005)(Vermes 2005), Schmidt et al. (2005)(Schmidt 2005), Mollá et al. (2009)(Mollá 2009), Briese et al. (2007)(Briese 2007), Uebelhack et al. (2006)(Uebelhack 2006). The authors concluded that best evidence of efficacy of iCR was provided especially by the four randomised-controlled trials: Osmers et al. (2005)(Osmers 2005), Bai et al. (2007)(Bai 2007), Nappi et al. (2005)(Nappi 2005), Uebelhack et al. (2006)(Uebelhack 2006)".*
- Maar zoals het 'assessment report' vermeldt moet ook de review van Beer & Neff (2013) met een kritisch oog bekeken worden: *"... one of the studies (Bai et al., 2006)(Bai 2007) was conducted in a non-European study population and another one (Uebelhack et al. 2007)(Uebelhack 2006) used a combination of iCR and Hypericum as study medication".*
- Er zijn studies met ethanol (58% V/V = 58% ethanol op een volume van 100 mL) als extractiesolvent en een concentratiefactor DER 5-10:1. Hun aantal is evenwel beperkt en de evidentie is minder sterk: *"The studies on the ethanolic extract BNO 1055, DER 5-10:1, extraction solvent ethanol 58% (V/V) with a total of 420 patients (Wuttke et al. 2003; Rauš et al. 2006)(Wuttke 2003)(Rauš 2006) showed exploratory evidence."*
- Analyse van individuele studies laat evaluaties toe die dichterbij de praktijk liggen. Studiepopulatie, interventie en resultaten kunnen leiden tot duidelijker boodschappen. Zo blijkt uit de studie van Osmers et al. (Osmers 2005). De studie vertoont zwakheden die terecht in het literatuurrapport worden vermeld. Toch zijn de klinische resultaten suggestief om een preferentiële patiëntenpopulatie te selecteren voor toepassing van het isopropanol extract van *Cimicifuga racemosa*: bij voorkeur patiënten die nog geen hormoon vervangtherapie hebben gebruikt, minder dan één jaar klachten hebben en FSH spiegels ≥ 50 IU/L.

De HMPC besliste uiteindelijk om het label 'Well Established Use' toe te kennen aan volgende extracten van *Cimicifuga racemosa*:

- Droog extract (DER 5-10:1), extractie solvent ethanol 58% (V/V): 2,8 mg per keer, 2x daags, zijnde een dagdosis van 5,6 mg.
- Droog extract (DER 4,5-8,5:1), extractie solvent ethanol 60% (V/V): 6,5 mg éénmaal daags.
- Droog extract (DER 6-11:1), extractie solvent propan-2-ol 40% (V/V): 2,5 mg per keer, 2x daags, zijnde een dagdosis van 5,0 mg.

Als onderbouwing vermeldt het 'assessment report' volgende argumenten:

- De marktsituatie in de Europese Unie: in Duitsland zijn er 24 geneesmiddelen met gekarakteriseerde extracten van *Cimicifuga* gedurende meer dan 10 jaar geregistreerd. Andere landen van de Europese Unie hebben ook geneesmiddelen met *Cimicifuga* op de markt, meer bepaald Oostenrijk, België, Bulgarije, Tsjechië, Denemarken, Hongarije, Letland en Zweden. Er wordt verder verwezen naar de monografie van Duitse 'Commission E' (Blumenthal 1998) en naar de monografie van ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) editie 2003 (ESCOP 2003). De wetenschappelijke interesse voor *Cimicifuga* bewijst voldoende de plaats in de behandeling van menopauzale klachten.



- De verwijzing naar de Europese marktsituatie komt wellicht vreemd over. Toch kadert ze volledig in het wettelijk kader volgens *Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use* (Directive 2001/83/EC). Artikel 10a van deze Europese directie stelt: “By way of derogation from Article 8(3)(i), and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property, **the applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests or clinical trials if he can demonstrate that the active substances of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for at least ten years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in the Annex. In that event, the test and trial results shall be replaced by appropriate scientific literature.**”
- Het ‘assessment report’ vermeldt tevens dat: “... *The efficacy of Cimicifuga racemosa preparations on climacteric symptoms has been demonstrated in several randomised controlled and observational studies that complied with GCP criteria and used validated rating scales for menopausal symptoms. As there is no single controlled clinical study of good quality which covers all relevant symptoms of the validated total scales to substantiate efficacy, the positive results of all studies and scientific data available were taken into account. Evidence from the clinical trials is sufficient to use the following specified herbal preparations of CR with the indication: **Herbal medicinal product for the relief of menopausal complaints such as hot flushes and profuse sweating.***”(Knöss 2018).
- De erkenning van ‘Well Established Use’ geldt enkel voor de hierboven beschreven extracten. Andere preparaten dan deze extracten voldoen niet aan de vermelde criteria

Bijkomende gegevens uit de literatuur

Wuttke and Seidlova-Wuttke (Wuttke 2020) stellen dat zilverkaars mogelijkheden biedt bij de behandeling van menopauzale klachten door het een werkingsmechanisme dat niet zuiver oestrogeen is. De affiniteit voor serotonine receptoren kan interessant zijn bij patiënten met borstkanker.

Castelo-Branco et al. (Castelo-Branco 2021) publiceerden hun bevindingen over het isopropanol extract van zilverkaars (iCR). Zij vonden dat het extract superieur was ten opzichte van placebo in de behandeling van neurovegetatieve en psychologische symptomen. Hogere doses, in monotherapie of gecombineerd met Sint-Janskruid vertoonden een hogere effectiviteit. Er traden geen ernstige ongewenste effecten op en er was geen invloed op oestrogeen gevoelige weefsels. De door de auteurs geselecteerde studies vertoonden wel een hoge heterogeniteit.

Conclusie commentaar bij het literatuur rapport over klinische doeltreffendheid van *Cimicifuga racemosa*

Het literatuur rapport besluit dat er onvoldoende evidentie bestaat voor een therapeutische effecten van *Cimicifuga racemosa* bij patiënten met menopauzale klachten. Het besluit houdt onvoldoende rekening met de aard van de gebruikte preparaten. Vooraleer een preparaat te gebruiken in een klinische studie moet dat analytisch voldoende gekarakteriseerd zijn om reproduceerbaarheid van en vergelijkbaarheid tussen klinische studies te verzekeren. In meta-analyses van preparaten uit medicinale planten moet de component interventie zorgvuldig bewaakt worden. Een analyse van individuele studies verdient de voorkeur voor het vertalen van resultaten naar de therapeutische praktijk.

8.2.3.3. Evidentie voor de veiligheid van zilverkaars volgens de uitgebreide literatuurstudie

De literatuurstudie beschrijft ongewenste effecten ten gevolge van het gebruik van zilverkaars. Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en de Martindale worden geciteerd als bronnen. Volgende ongewenste effecten worden vermeld.



- Soms ernstige hepatotoxiciteit. Als symptomen werden vermeld: afwijkende levertesten, geelzucht, hepatitis en leverfalen.
- Vermelding van rapportering in het kader van farmacovigilantie waaronder 21 gevallen van hepatotoxiciteit (periode 1998-2006). Meestal was de situatie omkeerbaar wanneer de inname gestopt werd.
- Huidreacties.
- Bij inname van hoge doses: duizeligheid, nausea en braken, hoofdpijn, gastro-intestinale irritatie.

Besluit in de literatuurstudie over veiligheid

De associatie tussen gebruik van zilverkaars en levertoxiciteit lijkt zeldzaam. De incidentie is moeilijk te bepalen. Nationale agentschappen maken de vermelding van hepatische reacties verplicht bij de productinfo, waarbij de patiënten de raad krijgen om de inname te stoppen wanneer leverproblemen optreden. Wie in het verleden last had van leverlijden krijgt de raad om een arts te raadplegen vooraleer met de inname te starten.

8.2.3.4. Commentaar op de literatuurstudie aspect veiligheid

In het 'assessment report' van EMA wordt *Cimicifuga* als voldoende veilig bestempeld wanneer ze gebruikt wordt voor de gestelde therapeutische indicatie en wanneer rekening gehouden wordt met de bekende ongewenste effecten: *"Comparing the high number of daily dosages of CR preparations sold worldwide with the small number of reported adverse events, the use of CR can be considered to be safe under appropriate labelling. Allergic reactions of the skin (urticaria, itching of the skin, exanthema), facial oedema, peripheral oedema and gastrointestinal symptoms (i.e. dyspeptic disorders, diarrhoea) have been reported. The frequency is not known. Patients with hypersensitivity to the active substance have to be excluded from the use."* (Knöss 2018)

Alhoewel resultaten van *in vitro* studies wijzen op een mogelijke selectieve activiteit ten opzichte van oestrogeen receptoren, mogen patiënten die behandeld werden of worden voor borstkanker geen preparaten van de wortel van *Cimicifuga racemosa* gebruiken zonder medisch advies, volgens het 'assessment report' van EMA (Knöss 2018).

Wat mogelijke hepatotoxische effecten betreft, komen de waarschuwingen in het assessment report overeen met deze in de literatuurstudie: *"Due to limited data, patients have to be carefully observed for signs of liver toxicity. Patients are advised to pay particular attention to symptoms of a possible liver injury (such as tiredness, loss of appetite, yellowing of skin and eyes or severe upper stomach pain with nausea and vomiting, or dark urine). To date based on available preclinical or clinical data, liver toxicity of CR preparations cannot be excluded. Case reports have to be assessed thoroughly using the RUCAM Score which can be considered to be the most practicable one for spontaneous adverse event report systems"*. De nodige maatregelen qua farmacovigilantie werden getroffen om mogelijke hepatische effecten te detecteren: *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma was put on the List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). The PSUR cycle is 5 yearly, the procedure is still ongoing during revision of the assessment report at hand. PSURs are required for products referred to in Articles 10(1), 10a, and 16a of Directive 2001/83/EC" (Knöss 2018).

EMA publiceerde in 2006 een 'Public statement' over hepatotoxiciteit van preparaten uit de wortel van *Cimicifuga racemosa*. Volgende conclusie werd geformuleerd: *"The HMPC evaluated 42 case reports of hepatotoxicity, collected from European National Competent Authorities (34 cases) as well as literature case reports (8 cases). Of these, only 16 cases were considered sufficiently documented"*



to allow the Committee to assess if use of Cimicifugae racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) could be linked to the liver injuries. As a result of the assessment, 5 cases were excluded and 7 cases were considered unlikely to be related. In the remaining 4 cases (2 autoimmune hepatitis, 1 hepatocellular liver injury and 1 fulminant hepatic failure), there was a temporal association between the start of treatment with Cimicifugae racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) and the occurrence of hepatic reaction” (EMA 2006).

Conclusie: commentaar bij het literatuur rapport over het veilig gebruik van *Cimicifuga racemosa*

Het literatuur rapport geeft aan dat het mogelijk therapeutisch voordeel niet opweegt tegen de risico's bij gebruik van preparaten uit de wortel van *Cimicifuga racemosa*. Hierbij wordt vooral gewezen op mogelijke levertoxiciteit. Het 'assessment report' van EMA wijst ook op risico's, maar komt tot een positieve risico-baten analyse wanneer de nodige voorzorgen in acht worden genomen. Wat levertoxiciteit betreft wordt gewezen op de lage kwaliteit van de rapporteringen die meestal te maken hebben met voedingssupplementen. De patiënten/consumenten gebruikten vaak onduidelijk omschreven preparaten in combinatie met allerlei ander planten of substanties. *Cimicifuga racemosa* preparaten die als geneesmiddel beschikbaar zijn, worden gemonitord op neveneffecten. Ongewenste effecten worden continu opgevolgd en om de vijf jaar gebeurt een reëvaluatie.

8.2.4. Soja of *Glycine max* (L.) Merr

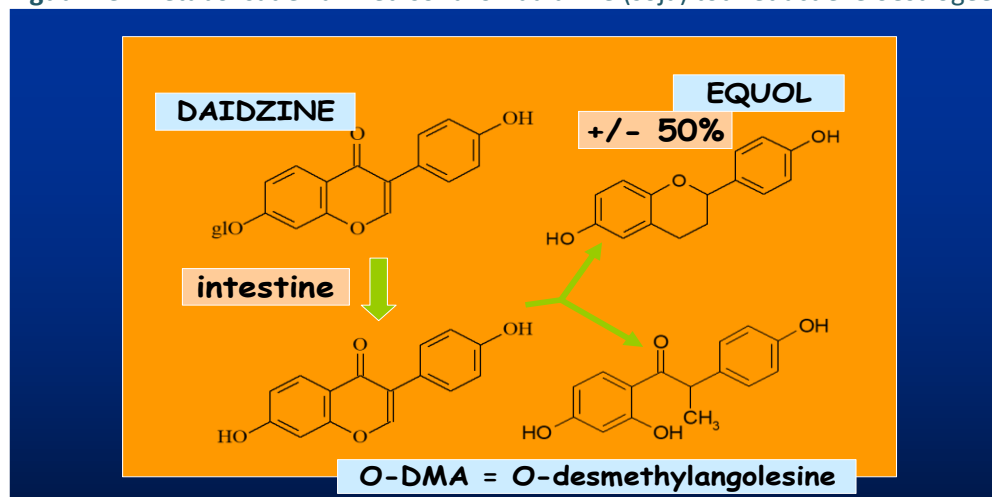
8.2.4.1. Gegevens in de literatuurstudie

Het gebruik van sojapreparaten wordt toegeschreven aan isoflavonen als werkzame substanties, meer bepaald genisteïne en daïdzeïne. Richtlijnen zijn niet eensluidend over de therapeutische doeltreffendheid van isoflavonen bij menopauzale klachten, alhoewel een voorzichtig positieve houding wordt aangenomen. Er wordt ook gesteld dat isoflavonen onder verschillende vormen en ook in combinatie met andere planten worden gecommercialiseerd en dat de kwaliteit van deze preparaten niet vaststaat. Ze zijn als voedingssupplementen op markt, wat het detecteren van risico's niet vergemakkelijkt.

De literatuurstudie verwijst naar de richtlijnen van AWMF (2020). Die vermelden dat equol 10 mg/dag mogelijk werkzaam is. In de richtlijn wordt erop gewezen dat in de meeste studies geen verschillen tussen de interventie- en de controlegroepen waargenomen werden wat de veiligheid betreft. In geen van de studies werd een significante toename van de endometriumdikte waargenomen.

8.2.4.2. Commentaar expert

Isoflavonen zijn aanwezig als glycosiden in planten en worden eerst gehydrolyseerd in de darm. Vervolgens moeten ze omgezet worden tot equol, een verbinding die structurele gelijkenis vertoont met oestradiol. De mate van metabolisatie tot equol verschilt van patiënt tot patiënt, wat gedeeltelijk het verschil in effect tussen patiënten verklaart (Vergne 2007).

**Figuur 23.** Metabolisatie van het isoflavon daidzine (soja) tot het actieve oestrogeen equol

Figuur: metabolisatie van het isoflavon daidzine (soja) tot het actieve oestrogeen equol. Deze omzetting is niet volledig en verschilt van patiënt tot patiënt (Vergne 2007).

De ‘Herbal Medicinal Product Committee’ (HMPC) van EMA publiceerde een ‘assessment report’ en een ‘public statement’ over de bonen van soja. Wat de evaluatie van de klinische werkzaamheid betreft stelt de HMPC: “*The clinical pharmacology and efficacy of ethanolic extracts of soya bean containing isoflavones in the relief of menopausal symptoms are rather complex to overview. As previously described, there is an inherent complexity with regards to the different isoflavones, their metabolites and pharmacokinetic properties, as well as the lack of information on how different processing methods influence product composition and clinical efficacy. Therefore, the clinical efficacy should be evaluated for each preparation separately*” (Claeson 2018). De HMPC stelt verder vast dat de vereisten gespecificeerd in Directieve 2001/83/EC voor het opmaken van een monografie over sojaboon niet zijn voldaan. Er is onvoldoende bewijs van therapeutische doeltreffendheid om aan welbepaalde preparaten het label ‘Well Established Use’ toe te kennen. Bovendien zijn er geen geneesmiddelen op basis van sojaboon gedurende minstens 30 jaar geregistreerd in de Europese Unie, een vereiste volgens de Directieve op het label ‘Traditional Use’ toe te kennen.

Ook Portella et al. (Portella 2024) komen tot de vaststelling dat reviews en meta-analyses te veel heterogeniteit vertonen. Evalueren van individuele kwalitatief hoogstaande studies verdient de voorkeur. Hierbij spelen selectie van de patiënten, duidelijke beschrijving van het gebruikte preparaat, vergelijking met de controle en definitie van uitkomstmaten een cruciale rol.

In België zijn er geen geneesmiddelen op basis van soja beschikbaar. Alle preparaten hebben het statuut van voedingssupplement en vallen onder de regelgeving van het *Koninklijk Besluit* (KB) *betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten*. Dit KB werd geregeld geactualiseerd sedert 2017 met de jongste aanpassingen gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 30 januari 2024⁵. Lijst 3 van dit KB vermeldt meer dan 1000 plantensoorten waarvan welbepaalde delen mogen gebruikt worden in voedingssupplementen. Voor *Glycine max* (L.) Merr. gelden beperkingen: “*De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid mag niet leiden tot een inname van isoflavonen (uitgedrukt als glycoside van de hoofdcomponent) hoger dan 40 mg. De analyseresultaten moeten beschikbaar zijn voor elk lot van producten*”. Enkel de vrucht (sojaboon) mag worden gebruikt als grondstof. De hoeveelheid van 40 mg werd arbitrair gekozen en gedeeltelijk ondersteund met literatuur referenties, onder andere Patisaul & Jefferson (2010) (Patisaul 2010). Deze toegestane bovengrens ligt ongeveer 20 tot 40x

⁵ Koninklijk besluit van 12 december 2023 tot wijziging van het koninklijk besluit van 31 augustus 2021 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 30 januari 2024.



hoger dan de gemiddelde inname van isoflavonen in een westers dieet. Aanvragen voor notificatie worden opgevolgd door de Commissie van Advies voor Plantenbereidingen binnen het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV).

De European Food Safety Authority (EFSA) publiceerde 2015 de resultaten van veiligheidsonderzoek uitgevoerd op gebruikers van soja- en andere bronnen van isoflavonen. Mogelijke invloed op borstweefsel (n=2216), baarmoeder(n=1484) en schildklier (n=925) werd nageetrokken gedurende meerdere maanden tot jaren (EFSA 2015).

Tabel 22. Overzicht van de doses van isoflavonen en de periode van inname waarbij geen ongewenste effecten gezien werden in humaan onderzoek (EFSA 2015).

Type of preparation	Daily dose without effect (mg/day)			Dose without effect in all three target organs (mg/day)	Duration of intake without effect in all three target organs (months)
	Target organ: mammary gland	Target organ: uterus	Target organ: thyroid		
Soy isoflavones/ soy extract	100 (total) 10	150 (total) 30	200 (aglycones) 24	100 (total isoflavones)	10
Soy protein	99 (aglycones) 12	120 (aglycones) 6	132 (aglycones) 3	99 (aglycone)	3
Daidzein rich isoflavones	120 (total) 24	72 (total) 6	120 (aglycones) 24	72 (total)	6
Genistein	54 36	54 36	54 36	54 ^(a)	36
Red clover	43.5 (total) 12	80 (aglycones) 3	120 (aglycones) 12	43.5 (total isoflavones)	3

Besluit

De vaststellingen geformuleerd in het uitgebreid literatuuronderzoek werden getoetst aan andere bronnen, meer bepaald EMA, EFSA, FAVV en literatuurgegevens. De besluitvorming van beide benaderingen komt grotendeels overeen. Een te grote diversiteit in opzet van de studies bemoeilijkt het formuleren van algemene conclusies. Individuele benadering van degelijk klinisch onderzoek verdient de voorkeur. Er wordt ook aandacht geschonken aan een veilige bovengrens wat de inname van isoflavonen met fyto-oestrogene eigenschappen betreft. Er zijn geen geneesmiddelen op basis van soja op de Belgische markt.

8.2.5. Rode klaver of *Trifolium pratense* L.

8.2.5.1. Gegevens uit de literatuurstudie

Volgens NICE (2019) werd aangetoond dat rode klaver angst significant onderdrukt bij patiënten met climacterische klachten. Andere behandelingen verdienen nochtans de voorkeur omdat onvoldoende geweten is over het veilig gebruik van rode klaver. FR 2021 vermeldt dat rode klaver de opwellingen meer onderdrukt dan placebo. De bestudeerde preparaten met rode klaver zijn onvoldoende gekarakteriseerd wat hun gehalte aan isoflavonen en fyto-oestrogenen betreft.

8.2.5.2. Commentaar expert

Gepubliceerde studies over de toepassing van rode klaver in de menopauze vertonen zwakheden: methodologische tekortkomingen (zoals geen vergelijking met placebo, onvoldoende beschrijven van blinderen en randomiseren), laag aantal patiënten per studie, te weinig informatie over het gebruikte preparaat en een beperkt aantal studies (Portella 2024).



In België zijn er enkel voedingssupplementen met rode klaver. De notificatie wordt door een KB geregeld (zie soja), waarbij een bovengrens aan de dagelijkse inname van isoflavonen werd gesteld: “de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid mag niet leiden tot een inname van isoflavonen (uitgedrukt als glycoside van de hoofdcomponent) hoger dan 40 mg. De analyseresultaten moeten beschikbaar zijn voor elk lot van producten”⁶.

Besluit

De besluitvorming van de uitgebreide literatuurstudie komt overeen met deze uit bijkomende bronnen. Er zijn geen geneesmiddelen met rode klaver geregistreerd in België.

8.2.6. Lijnzaad of *Linum usitatissimum* L.

8.2.6.1. Gegevens in de literatuurstudie

Wat lijnzaad betreft, stelt FR 2021 dat onderzoeken naar het gebruik van lignanen (met inbegrip van lijnzaad) tegenstrijdige resultaten opgeleverd hebben en dat de studies zeer heterogeen en van een slechte methodologische kwaliteit waren. AWMF 2020 vermeldt dat lijnzaad in een dosis van minstens 100 mg/dag mogelijk werkzaam is.

8.2.6.2. Commentaar expert

In de monografie van HMPC blijft de therapeutische indicatie voor lijnzaad beperkt tot gastrointestinale klachten. Het ‘assessment report’ maakt melding van oestrogene werking (Wiesner 2015). Klinische studies vertonen evenwel zwakheden: methodologische kwaliteit, onduidelijke randomisatie, evaluatie van de blinding en het niet vermelden van al dan niet *intention-to-treat* (Portella 2024). Toch vermeldt de monografie volgende waarschuwing: “*investigations in healthy women suggest that long term use of linseed may have an oestrogenic effect, and its use is therefore not recommended in women with hormonally dependent tumours*” (Wiesner 2015).

8.2.7. Ginseng of *Panax ginseng* C.A. Mey

8.2.7.1. Gegevens in de literatuurstudie

Het literatuurrapport vermeldt dat volgens AWMF 2020 er te weinig gegevens zijn om een uitspraak te doen over ginseng, terwijl FR 2021 stelt dat het gebruik van ginseng geen invloed lijkt te hebben op de frequentie van de warmteopwellingen of op de scores voor de levenskwaliteit van vrouwen.

8.2.7.2. Commentaar expert

De *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) van EMA heeft in het voorstel van de gereviseerde monografie over de wortel van ginseng geen therapeutische indicaties weerhouden in verband met climacterische klachten: “*Traditional herbal medicinal product for symptoms of asthenia such as fatigue and weakness*” (TU). Het ondersteunend ‘assessment report’ geeft dezelfde informatie als deze in de richtlijnen (Länger 2023).

⁶ Koninklijk besluit van 12 december 2023 tot wijziging van het koninklijk besluit van 31 augustus 2021 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 30 januari 2024.



8.2.8. Teunisbloemolie – *Oenothera biennis* L.

8.2.8.1. Gegevens in de literatuurstudie

Teunisbloemolie lijkt de frequentie van warmteopwellingen niet te verminderen (FR 2021).

8.2.8.2. Commentaar expert

De monografie van de HMPC (EMA) weerhoudt geen therapeutische indicatie in verband met menopauze: *“traditional herbal medicinal product for the symptomatic relief of itching in acute and chronic dry skin conditions exclusively based upon long-standing use”*. In het bijhorend ‘assessment report’ wordt het gebruik van teunisbloemolie bij climacterische klachten besproken. De evaluatie van deze studies leidde tot dezelfde conclusies als in de literatuurstudie: er is onvoldoende evidentie voor toepassing van teunisbloemolie (Laekeman 2018).

8.2.9. *Rheum rhaponticum* L.

8.2.9.1. Gegevens in de literatuurstudie

De literatuurstudie verwijst naar Duitse richtlijnen (AWMF 2020) met vermelding dat volgens deze richtlijnen *Rheum rhaponticum* mogelijks enig effect heeft bij climacterische klachten.

8.2.9.2. Commentaar expert

Het ‘assessment report’ van de HMPC (EMA) waarschuwt voor verwisseling van Chinese rabarber of *Rheum palmatum* L. wortel met *Rheum rhaponticum* met als gevolg mogelijke contaminatie met stilbeen glycosiden. Ondubbelzinnige identificatie van de plant lijkt niet eenvoudig (Knöss 2020).

8.2.10. Hop of *Humulus lupulus* L.

8.2.10.1. Gegevens in de literatuurstudie

Hop wordt in de studie enkel vermeld bij mogelijke interacties met oestrogenen en anti-oestrogenen: *“Some authors have expressed concern that herbs such as ... lupulus have shown significant oestrogenic activity in studies in animals and in vitro, and might interfere with competitive oestrogen receptor antagonists such as tamoxifen”*.

8.2.10.2. Commentaar van de expert

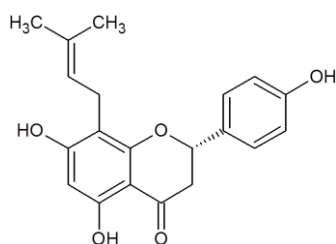
De monografie van HMPC van hopbellen weerhoudt geen indicatie in verband met climacterische klachten: *“Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep”*. In het bijgevoegde ‘assessment report’ wordt melding gemaakt van drie kleinschalige placebo gecontroleerde studies waarin patiënten werden geïncludeerd met climacterische klachten. In twee van deze studies werd een hop extract gebruikt, gestandaardiseerd op 8-prenyl naringenine. In een driearmige studie werd geen dosis-werkingsverband waargenomen (Vlietinck 2014).

Wanneer preparaten van hopbellen als ingrediënt functioneren in voedingssupplementen geldt de volgende beperking: *“de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid mag niet leiden tot een inname van 8-*



prenylnaringenine hoger dan 400 µg. De analyseresultaten moeten beschikbaar zijn voor elk lot van producten⁶. Van 8-prenylnaringenine zijn oestrogene eigenschappen bekend (Vlietinck 2014).

Figuur 24. Structuur van 8-prenylnaringenine (ontleend aan Gareth Chebi)



8.2.11. Salie of *Salvia officinalis* L.

8.2.11.1. Aanvullingen vanwege de expert

Er wordt geen melding gemaakt van salie in de literatuurstudie. De HMPC monografie beperkt zich tot volgende indicatie: “*traditional herbal medicinal product for relief of excessive sweating*” (Fossum 2016). Deze indicatie kan onrechtstreeks toepassingen openen bij warmte opwellingen ten gevolge van de menopauze. Het gaat over een traditioneel gebruik (TU).

8.2.12. Maca of *Lepidium meyenii* Walp.

8.2.12.1. Aanvullingen vanwege de expert

Geen bespreking van deze plant in de literatuurstudie. *Lepidium meyenii* zou de seksuele functies verbeteren in postmenopauzale vrouwen, onder meer door de libido te verhogen en vaginale droogte te verminderen. De gepubliceerde klinische studies vertonen inconsistenties wat de aard van het preparaat betreft, de duur van de studie en de gebruikte doses (Portella 2024).

In België is de wortel toegelaten in voedingssupplementen volgens het KB met volgende beperking: “*analyse moet aantonen dat de bereiding geen detecteerbare hoeveelheden alkaloiden bevat*”⁷.

8.2.13. Tribulus of *Tribulus terrestris* L.

8.2.13.1. Aanvullingen expert

Deze plant wordt niet besproken in de literatuurstudie. Ze wordt traditioneel gebruikt om de seksuele functies te verhogen in postmenopauzale vrouwen. Er bestaat te weinig gepubliceerd klinisch onderzoek om dat effect te bevestigen (Portella 2024).

Gekookte plantendelen van de gehele plant zijn toegelaten in voedingssupplementen, evenwel met beperkingen: “*de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid mag niet leiden tot een inname van saponinen hoger dan 15 mg. De etikettering moet de volgende waarschuwingen bevatten : niet gebruiken tijdens de zwangerschap of borstvoeding. Raadpleeg uw arts of apotheker bij gelijktijdig gebruik van*

⁷ Koninklijk besluit van 12 december 2023 tot wijziging van het koninklijk besluit van 31 augustus 2021 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 30 januari 2024.



*hypertensie behandeling of antidiabetische behandeling. Niet gebruiken bij kinderen en adolescenten onder 21 jaar*⁸.

8.3. Wat besluit de jury?

Op de Belgische markt zijn verschillende preparaten op basis van planten beschikbaar voor de behandeling van symptomen geassocieerd met de menopauze.

Enkel zilverkaars (*Cimicifuga racemosa*) is beschikbaar als geregistreerd geneesmiddel.

Andere preparaten op basis van planten zijn geregistreerd als voedingssupplement.

De jury wenst te wijzen op de sterk variërende samenstelling van voedingssupplementen met wisselende kwaliteit en zuiverheid, waar medicinale planten bovendien vaak in mengsel worden gebruikt met andere planten, omega-3 vetzuren, vitamines en mineralen. Waakzaamheid is dus geboden vooraleer men dergelijke preparaten inneemt.

Preparaten op basis van fyto-oestrogenen en *Cimicifuga* worden als niet-hormonaal beschouwd. Men moet echter wel bewust zijn van de oestrogeniciteit van deze producten en aldus bedacht zijn bij hormoongevoelige tumoren. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er zijn geen overtuigende bewijzen van doeltreffendheid van deze preparaten, buiten deze van het placebo-effect voor wat betreft de vasomotorische symptomen.

Onderstaande tabel van de jury geeft een overzicht weer van de beschikbare niet-hormonale behandelingen.

Meer informatie onder meer over bestaande ongewenste effecten van geneesmiddelen is beschikbaar op de website van het BCFI (www.bcfi.be).

Tabel 23. Overzicht van de beschikbare niet-hormonale behandelingen

Niet hormonale behandelingen	Wetenschappelijk aangetoond effect	Ongewenste effecten en risico's – aangereikt tijdens de consensusvergadering
Fyto-oestrogenen - algemeen	Veel onzekerheid in de studies: werkzaamheid en ongewenste effecten kunnen niet eenduidig worden aangetoond	Geen data beschikbaar
<i>Cimicifuga</i> (zwarte zilverkaars)	Minder doeltreffend dan MHT en geen significant verschil t.o.v. placebo voor frequentie en intensiteit van warmteopwellingen, nachtelijk zweten en score voor menopauzale symptomen.	Levertoxiciteit (zeldzaam) Huidreacties Bij hoge dosissen: duizeligheid, nausea en braken, hoofdpijn, gastro-intestinale irritatie Niet samen met oestrogenen gebruiken (tenzij door arts geadviseerd)
Ginseng	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen / levenskwaliteit	Geen data beschikbaar
Vitamine E	Geen of tegenstrijdige gegevens –	Geen data beschikbaar

⁸ Koninklijk besluit van 12 december 2023 tot wijziging van het koninklijk besluit van 31 augustus 2021 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 30 januari 2024.



	geen aanbeveling	
Bèta-alanine	Onvoldoende gegevens over de werkzaamheid in het kader van warmteopwellingen – niet aanbevolen	Geen data beschikbaar
Omega-3	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen	Geen data beschikbaar
Pollenextracten	Slechts 1 RCT beschikbaar; de kleine steekproef toonde een significant effect aan op vasomotorische symptomen	Geen data beschikbaar
Teunisbloemolie	Geen aangetoond effect op frequentie van warmteopwellingen	Geen data beschikbaar
Aromatherapie	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen (zeer weinig studies)	Geen data beschikbaar
SSRI, SNRI, clonidine, oxybutinine en gabapentine	Gebruikt voor warmteopwellingen bij vrouwen die geen MHT mogen of kunnen krijgen	Geen data beschikbaar binnen deze context (off-label gebruik)
Vaginale glijmiddelen	Aangetoond effect op vaginale droogte, al dan niet in combinatie met hormoontherapie	-
CBT & mindfulness	Enig bewijs voor effect op somberheid en angst. Gemengde evidentie voor effect op vasomotorische symptomen	-
Acupunctuur	Variabele resultaten	Geen data beschikbaar
Sport	Bewezen gunstig effect van lichaamsbeweging op de algemene gezondheid en voor de preventie van osteoporose en fracturen. Effect op warmteopwellingen werd niet aangetoond	
Voeding	Geen aangetoond effect op warmteopwellingen of nachtelijk zweten, al kan gewichtsverlies een positief effect hebben op de algemene gezondheid van vrouwen met overgewicht of obesitas	

Vanaf 1 juni 2024 zal er een nieuwe behandelingsoptie beschikbaar zijn om opvliegers te behandelen: fezolinetant. Het behoort tot een klasse geneesmiddelen die bekend staan als neurokinine 3 (NK3) receptorantagonisten. Fezolinetant pakt precies de oorzaak van VMS aan door selectief te binden aan NK3-receptoren. Het blokkeert dus NKB-binding en vermindert de vasomotorische symptomen tot 75%. Deze nieuwe optie is interessant wanneer menopauzale hormoontherapie gecontra-indiceerd is, bijvoorbeeld na borstkanker.

Vrouwen met een actieve leverziekte of chronisch matig of ernstig verminderde leverfunctie werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Bij hen is dit middel bij gebrek aan informatie niet aan te raden.

De gegevens die worden voorgesteld zijn onvoldoende om fezolinetant op te nemen in dit besluit.



Algemeen besluit

De menopauze wordt gedefinieerd als het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden ten gevolge van verlies van ovariële folliculaire activiteit. De gemiddelde leeftijd van optreden is 51 jaar. De voorraad eicellen is dan volledig uitgeput waardoor de hormonen oestrogeen en progesteron niet meer worden aangemaakt. Ook het testosteron gehalte daalt.

De menopauze en de perimenopauze markeren een specifieke fase die wordt gekenmerkt door opmerkelijke veranderingen in hormonale patronen en menstruatiecycli, alsook fysiologische en psychosociale symptomen. De klachten die hiermee gepaard gaan, starten vaak reeds in de overgangsfase en kunnen bij sommige vrouwen blijven duren tot laat in de postmenopauze. Het vroeg en frequent optreden van vasomotorische klachten tijdens de transitieperiode, alsook het persisteren ervan na de menopauze, wordt geassocieerd met een negatieve impact op de cardiovasculaire gezondheid. De negatieve effecten op markers van cardiovasculaire gezondheid (lipiden, vasculaire remodeling en lichaamsvetcompositie), bot remodeling en seksuele dysfunctie, zijn een direct gevolg van de transitie. Andere effecten, zoals de effecten op gemoed, slaap, cognitieve moeilijkheden en gewrichtspijnen, zijn eerder tijdelijk en vooral prevalent tijdens de overgangsfase en de eerste fase van de postmenopauze. Deze levensfase moet dan ook een opportuniteit zijn om alle vrouwen te informeren van de impact op het lichaam en het belang van een gezonde levensstijl, alsook om preventieve strategieën te implementeren.

Een individuele aanpak i.v.m. **levensstijl en dieet** is noodzakelijk. Levensstijladvies, zoals nastreven van een gezond gewicht, een evenwichtig en gezond dieet, met extra aandacht voor adequate calcium- en vitamine D-inname, rookstop, beperken van alcoholconsumptie en voldoende beweging, is een belangrijke hoeksteen van het menopauzebeleid. Het opvolgen van deze levensstijladviezen zal niet alleen een gunstige invloed hebben op menopauzale klachten, maar ook op het algemeen welzijn en op het verminderen van de kans op depressie, cognitieve stoornissen, het risico op kanker, het risico op osteoporose en botbreuken en op het verbeteren van het cardiovasculaire risicoprofiel.

Daarnaast is MHT een **effectieve behandelingsoptie** voor de behandeling van menopauzale klachten, die overwogen kan worden bij gezonde vrouwen binnen de eerste 10 jaar van de menopauze of jonger dan 60 jaar. Bio-identieke, transdermale oestrogenen en gemicroniseerd progesteron of dydrogesteron genieten de absolute voorkeur (ook bij aanwezigheid van risicofactoren). Bij vrouwen zonder baarmoeder gaat de voorkeur naar preparaten zonder progesteron. Patiënten hebben geen verhoogd risico op CVA als MHT gestart wordt voor de leeftijd van 60 jaar. Er wordt geen toename van DVT gezien bij transdermale behandeling.⁹ Lokale (hormonale) behandelingen voor urogenitale symptomen worden eveneens aangeraden.

Uiteraard vraagt **starten met MHT** de nodige voorzichtigheid en een **gepersonaliseerde** benadering met evaluatie van het individuele risico (zowel bij starten als bij niet starten van MHT). Er moet ook rekening gehouden worden met enkele absolute en met talrijke relatieve contra-indicaties.

Een **multidisciplinair** overleg (niet alleen huisarts - gynaecoloog, ook met verschillende betrokken artsen-specialisten, met apotheker, verpleegkundige, diëtist, psycholoog, menopauzeconsulent, enz.) kan hierbij zeer nuttig en soms onontbeerlijk zijn om de aanpak te optimaliseren.

⁹ De oorspronkelijke zin "Er wordt geen toename van DVT, borstkanker en ovariumcarcinoom gezien bij transdermale behandeling." werd gecorrigeerd.



Dosis, regime en duur van MHT in functie van symptomen en behandeldoelen moet individueel aangepakt worden met een jaarlijkse herevaluatie. Hoewel de voorkeur uitgaat naar een zo kort mogelijke behandeling (< 5 jaar), kan bij persisterende klachten een meer langdurige inname besproken worden in functie van het risico-baten profiel. Het blijft een individuele beslissing bij geselecteerde, goed begeleide vrouwen ouder dan 60-65 jaar om MHT voort te zetten in overleg met de patiënte.

Bij asymptomatische vrouwen wordt de opstart van MHT niet aangeraden, met uitzondering van vrouwen, die een **premature menopauze (< 45 jaar)** of **POI (< 40 jaar)** vertonen. Deze vrouwen verdienen bijzondere aandacht gezien hun hogere morbiditeit door vroegtijdig optreden van cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose, cognitieve achteruitgang en seksuele dysfunctie. Er bestaat sterke consensus om, bij afwezigheid van contra-indicaties, hormonale substitutie te starten bij deze vrouwen tot de gemiddelde leeftijd van de menopauze (51 jaar). Hierbij hangt de dosis af van de symptomatologie. Zowel MHT als COC kunnen gestart worden bij deze patiënten, maar MHT geniet de voorkeur gezien het gunstigere effect op botdensiteit en cardiovasculaire markers. De jury is eveneens voorstander te anticiperen op mogelijke menopauzale problemen door **vanaf 40 jaar** een aanpassing van contraceptie te bespreken.

Er heerst nog vaak **angst om MHT** te gebruiken op basis van de resultaten van vroegere studies. Het gebruik van MHT heeft duale effecten op de ontwikkeling van kankers, met risicoreductie voor bijvoorbeeld coloncarcinoom, maar met een (lichte) stijging van het risico op borstkanker. De meeste studies, die de link bestudeerden tussen het gebruik van MHT en kanker, onderzochten het effect van geconjugeerd oestrogeen met medroxyprogesteron, producten die eerder in het verleden werden aangewend. De effecten van nieuwere moleculen zoals oestradiol (E2) en oestriol (E3) zijn echter minder duidelijk en dus is verder onderzoek noodzakelijk. Wat de zgn. niet-farmacologische producten betreft, wil de jury benadrukken dat er (buiten een placebo-effect op vasomotorische symptomen) geen overtuigende bewijzen van doeltreffendheid zijn van deze preparaten, dat de kwaliteit, zeker van de zgn. voedingssupplementen, sterk kan wisselen en dat ze niet altijd zonder gevaar zijn. Bijgevolg moeten zorgverleners de vrouwen correct informeren over de voor- en nadelen van MHT-gebruik of van andere niet-farmacologische behandelingen. Artsen hebben echter vaak te weinig tijd om vrouwen grondig te **informeren** over deze fase in hun leven, laat staan om een individueel behandelplan op te stellen. Er is dus een **individuele en holistische** aanpak nodig en dit vraagt tijd. Tijd, die de artsen nu niet hebben. Kan de overheid investeren in de **‘aanpak van menopauze-zorg’ (specifieke menopauzeconsultatie, menopauzeconsulenten, menopauze-verpleegkundigen, ...)**? Op korte termijn ‘kost’ dit geld, op (middel)lange termijn rendeert dit.

MHT mag geen voorrecht zijn voor vrouwen, die het zich financieel kunnen veroorloven. Een jarenlange, maandelijkse kost weerhoudt vrouwen met een precare financiële status om ermee te starten. Doordat MHT grotendeels buiten het **RIZIV-terugbetalingssysteem** valt, stelt de jury voor dat de terugbetaling van de medicatie aangepast wordt zodat **alle** vrouwen, ook die met een precare financiële status, gebruik kunnen maken van de voor hen optimale therapie.

Een uitbreiding van de terugbetaling zou dus een mooie verdienste zijn van deze consensusvergadering. Tevens meent de jury dat ook de **screening** naar osteoporose en de terugbetalingscriteria voor **botdensitometrie** moeten worden geactualiseerd.

Gezien de menopauze een grote impact heeft op het leven van alle vrouwen (gezondheid, welzijn en ook welvaart), benadrukt de jury eveneens dat er meer **onderzoek** nodig is naar de nieuwere preparaten toe en naar de verschillende typen oestrogenen en progestagenen om de veiligheid en effectiviteit van de verscheidene behandelingen beter te begrijpen. De jury is van mening dat de overheid meer moet investeren in onderzoek naar de menopauze. Dit onderzoek moet inclusief zijn en zich richten op een brede diversiteit aan vrouwen, waaronder vrouwen van verschillende socio-economische achtergronden en etniciteiten. Het is daarbij essentieel om ook rekening te houden met de verschillende leeftijdsgroepen. De jury ondersteunt de expert in de noodzaak van meer



onderzoek naar het verband tussen MHT en **dementie**. Het is van groot belang om hierbij een onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van dementie.



Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Afkorting	Richtlijn
AWMF 2020	AWMF-Registernummer 015-062; Leitlinienklasse S3 Stand; Peri- und Postmenopause –Diagnostik und Interventionen ; januari 2020
FR 2021	F. Trémollières , N. Chabbert-Buffet et al., Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version); Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 305–317. Long version includes in a special issue: - Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - How to diagnose menopause? Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Nutritional advices for postmenopausal woman. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Differential diagnosis of vasomotor symptoms. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Effects of physical activity and decreased sedentary behaviours in menopausal women. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Benefit–risk balance of hormone replacement therapy: Cancers and mortality. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast pain. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast tumour (clinical or radiological) and microcalcifications. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal uterine bleeding. Postmenopausal women



	management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone treatment. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause, menopause hormone therapy and osteoporosis. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone therapy and cognition. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines
NHG 2022 (Blom 2022)	NHG-Standaard De overgang (M73) versie 3.0, june 2022
NICE Upd 2019	- Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. September 2015/update december 2019
USPSTF 2022 (Gartlehner 2022b)	US Preventive Services Task Force, Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons, JAMA November 1, 2022 Volume 328, Number 17

De graden van aanbeveling en de niveaus van bewijskracht zoals ze in elke richtlijn gedefinieerd worden, zijn weergegeven in hoofdstuk 4.2 Graden van aanbeveling van de literatuurstudie ([samenvatting](#)).

Referenties

(Abramson 2021) Abramson BL, Black DR, Christakis MK, Fortier M, Wolfman W. Guideline No. 422e: Menopause and Cardiovascular Disease. J Obstet Gynaecol Can. 2021 Dec;43(12):1438-1443.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.09.010. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34895581.

(Achimaş-Cadariu 2023) Achimaş-Cadariu, P. A., Păun, D. L. & Paşca, A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 15, (2023).

(Al-Azzawi 1999) Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. Obstetrics and gynecology. 1999;93(2):258-64.

(Alexandersen 2000) Alexandersen P, Byrjalsen I, Christiansen C. Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone in postmenopausal women: effects on bone mass, lipoprotein metabolism, climacteric symptoms, and adverse effects. 2000;107(3):356-64.



- (Ameryckx 2024) Ameryckx L. Consensusvergadering aanpak menopauze. Beschrijving klinisch beeld en diagnose. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Amsterdam 2009) Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(5):478-83.
- (Anderson 2012) Anderson, G. L. et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: Extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13, 476–486 (2012).
- (Angioli 2018) Angioli, R., D. Luvero, G. Armento, S. Capriglione, F. Plotti, G. Scaletta, S. Lopez, R. Montera, A. Gatti, G. B. Serra, P. Benedetti Panici and C. Terranova (2018). "Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 124: 51-60.
- (Archer 2003) Archer DF. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(6):516-21.
- (Archer 2007) Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):911-8.
- (Archer 2012) Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(6):622-9.
- (Archer 2013) Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):227-35.
- (Archer 2015) Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(9):950-63.
- (Armeni 2023) Armeni A, Anagnostis P, Armeni E, Mili N, Goulis D, Lambrinoudaki I. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023 May;171:13-20. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.02.004. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36907116.
- (Association 2020) Association, A. M. (2020). "Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials." *JAMA*. 2020;324(4):369-380. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768806>
- (Bacchi-Modena 1997) Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, De Cicco F, Meschia M, Pansini F, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas*. 1997;27(3):285-92.
- (Bachmann 2007) Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):771-9.
- (Bachmann 2008) Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(1):67-76.
- (Bachmann 2009a) Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):877-82.
- (Bachmann 2009b) Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):719-27.
- (Bachmann 2010) Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):132-40.
- (Baerug 1998) Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1998;1(3):219-28.



- (Bai 2007) Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58(1):31-41.
- (Baksu 2009) Baksu B, Baksu A, Göker N, Citak S. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2009;62(2):140-5.
- (Baracat 2002) Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2002;5(1):60-9.
- (Barnabei 2005) Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B, Schenken R, Johnson SR; Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):1063-73. doi: 10.1097/01.AOG.0000158120.47542.18. PMID: 15863546.
- (Baumgardner 1978) Baumgardner SB, Condrea H, Daane TA, Dorsey JH, Jurow HN, Shively JP, et al. Replacement estrogen therapy for menopausal vasomotor flushes. Comparison of quineestrol and conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 1978;51(4):445-52.
- (BCFI/CBIP 2019a) BCFI/CBIP. Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif. *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2019.
- (BCFI/CBIP 2019b) BCFI/CBIP. Informations récentes août 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. septembre 2019.
- (BCFI/CBIP 2020a) BCFI/CBIP. Réaction de la Société Belge de la Ménopause à l'article "Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif" paru dans les Folia de novembre 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. février 2020.
- (BCFI/CBIP 2020b) BCFI/CBIP. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative). *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2020.
- (BCFI/CBIP 2022) BCFI/CBIP. Informations récentes février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications. *Folia Pharmacotherapeutica*. mars 2022.
- (BCFI/CBIP 2023) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
- (Bech 1998) Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998;67(4-5):259-65.
- (Beer 2013a) Beer AM, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)". *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:1022-1025.
- (Beer 2013b) Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; doi 10.1155/2013/860602.
- (Benedek-Jaszmann 1987) Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:25-33.
- (Bergendal 2016) Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(6):593-9.
- (Berlanga 2003) Berlanga C, Mendieta D, Alva G, del Carmen Lara M. Failure of Tibolone to Potentiate the Pharmacological Effect of Fluoxetine in Postmenopausal Major Depression. *Journal of women's health (2002)*. 2003;12(1):33-9.
- (Berning 2000) Berning B, van Kuijk C, Bennink HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;35(1):81-8.



- (Bibbins-Domingo 2005) Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Effect of hormone therapy on mortality rates among women with heart failure and coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;95(2):289-91.
- (Blom 2022) Blom JWDV, C. J., Eekhof H, Hoenjet E, Janssen CA, Schep A, Stevens NT, et al. NHG-Standaard De overgang (M73) NHG. 2022.
- (Blumenthal 1998) Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, et.al., editors. The complete German commission E monographs. American Botanical Council, Austin, Texas 1998:90.
- (Bluming 2023) Bluming, A., H. Howard and L. R. D. (2023). "Tis_but_a_scratch_a_critical_review_of_the_Women's_Health_Initiative_evidence_associating_menopausal_hormone_therapy_with_the_risk_of_breast_cancer_MENO_230283_1..5." *Menopause* 30(12): p 1241-1245.
- (Boardman 2015) Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
- (Bontempo 2024) Bontempo S, Yeganeh L, Giri R, Vincent AJ. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Feb;27(1):93-103. doi: 10.1080/13697137.2023.2273524. Epub 2024 Jan 15. PMID: 37933495.
- (Bouchard 2012) Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15(1):12-20.
- (Brayfield 2020) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
- (Briese 2007) Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment – results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas* 2007;57:405-414.
- (Brood-van Zanten 2020) Brood-van Zanten M.M.A., a. A. U., A. Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, g. M.A.A. van Trotsenburg, Wenen, g. O. W. • D.K.E van Dijken, Amsterdam and g. G. H. Z. G. • C.A.H. Janssen (2020). "<Praktische handleiding HST 3.pdf>." Dutch Menopause Society (DMS) en Richtlijnwerkgroep Menopauze. Management van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), ©2020.
- (Brunner 2005) Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(17):1976-86.
- (Brzozowska 2021) Brzozowska, M. and A. Lewinski (2021). "Hormonal replacement therapy in women with a history of internal genital organ malignancy." *Prz Menopauzalny* 20(1): 34-39.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33935618>
- (Bumphenkiatikul 2020) Bumphenkiatikul T, Panyakhamlerd K, Chatsuwan T, Ariyasriwatana C, Suwan A, Taweeapolcharoen C, et al. Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):173.
- (Buster 2008) Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1343-51.
- (Caan 2015) Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(6):607-15.
- (Campbell 1977) Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clinics in obstetrics and gynaecology*. 1977;4(1):31-47.
- (Cancer 2019) Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2019). ""Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence." [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)31709-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)31709-X.pdf)
- (Cano 2012) Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(10):1130-9.



- (Canoa 2020) Antonio Canoa, Skye Marshall, Irene Zolfarolia. The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position. Sep 2020, *Maturitas*, Vol. 139, pp. 90-97.
- (Canonico 2007) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
- (Canonico 2010) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(2):340-5.
- (Cartwright 2016) Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Sep;101(9):3497-505. doi: 10.1210/jc.2015-4063. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27340881.
- (Casper 1999) Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 1999;10(3):171-6.
- (Castelo-Branco 2021) Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms—an update on the evidence. *Climacteric* [Internet] 2021;24(2):109–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2020.1820477>.
- (Cauley 2003) Cauley, J. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290, 1729–1738 (2003).
- (Cherry 2002) Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* (London, England). 2002;360(9350):2001-8.
- (Chlebowski 2013) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2013 Jun;20(6):600-8. doi: 10.1097/GME.0b013e31828392c4. PMID: 23511705; PMCID: PMC3855295.
- (Chlebowski 2018) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1313-1320. doi: 10.1097/GME.0000000000001235. PMID: 30358728.
- (Chlebowski 2024) Rowan T. Chlebowski, Aaron K. Aragaki, Kathy Pan, Reina Haque, Thomas E Rohan. Menopausal hormone therapy and ovarian and endometrial cancers: Long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 42, Number 16_suppl, June 1, 2024, 2024 ASCO Annual Meeting. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.10506
- (Chung 1996) Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas*. 1996;25(2):115-23.
- (Chung 2021) Chung H-F, Zhu D, Dobson AJ, et al. Age at menarche and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of six studies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Published online 7 21, 2020. doi:10.1111/1471-0528.16393
- (Claeson 2018) Claeson P, Svedlund E. Assessment report on Glycine max (L.) Merr., semen. European Medicines Agency 05 June 2018.
- (Clavel-Chapelon 2015) Clavel-Chapelon, F. and E. N. S. Group (2015). "Cohort Profile: The French E3N Cohort Study." *Int J Epidemiol* 44(3): 801-809.
- (Cohen 1999) Cohen L, Coxwell WL, Melchione T, Koltun W, Gibson E, Gupta N, et al. Low-dose 17-beta estradiol matrix transdermal system in the treatment of moderate-to-severe hot flushes in postmenopausal women. *Current Therapeutic Research*. 1999;60(10):534-47.
- (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015) Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, C. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. (2015) doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1.



- (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019) Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Summary Background Published findings on breast cancer risk associated with different types of menopausal hormone therapy (MHT) are inconsistent, with limited information on long-term effects. We bring together the epidemiological evidence, published and unpublished, on these associations, and review the relevant randomised evidence. *The Lancet* 394, 1159–1168 (2019).
- (Collins 2006) Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *European heart journal*. 2006;27(17):2046-53.
- (Coope 1981) Coope J. Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1981;31(224):134-40.
- (Costanian 2020) Costanian, C., S. Zangiabadi, S. A. Bahous, R. Deonandan and H. Tamim (2020). "Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors." *Climacteric* 23(3): 213-223.
- (Crew 2007) Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, Sierra A, Hershman DL. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3877-83. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7573. PMID: 17761973.
- (Crisafulli 2004) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):400-4.
- (Cruz 2018) Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. 2018;25(1):21-8.
- (Cummings 2008) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):697-708.
- (Czarnecka 2000) Czarnecka D, Klocek M, Betkowska-Korpała B, Jankowski P, Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K. [Influence of hormone replacement therapy on the quality of life in postmenopausal women with hypertension]. *Przegląd lekarski*. 2000;57(7-8):397-401.
- (Daly 1996) Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9033):977-80.
- (Danforth 2007) Danforth, K. N., S. S. Tworoger, J. L. Hecht, B. A. Rosner, G. A. Colditz and S. E. Hankinson (2007). "A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk." *Br J Cancer* 96(1): 151-156.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179984>
- (Davison 2013) Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, et al. Continuous-combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. 2013;20(10):1020-6.
- (Dayal 2005) Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandenbourne K, Barnhart KT. Supplementation with DHEA: effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *Journal of women's health (2002)*. 2005;14(5):391-400.
- (de Aloysio 1998) de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas*. 1998;29(3):261-4.
- (De Aloysio 2000) De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung*. 2000;50(3):293-300.
- (De Novaes Soares 2001) de Novaes Soares C, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Women: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
- (De vos 2010) De vos P et al. Primary ovarian insufficiency, *Lancet*, 2010 Sep 11;376(9744):911-21.



- (de Vrijer 1999) de Vrijer B, Snijders MP, Troostwijk AL, Thé S, Iling RJ, Friese S, et al. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34(1):47-55.
- (Deli 2020) Deli, T., M. Orosz and A. Jakab (2020). "Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature." *Pathol Oncol Res* 26(1): 63-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617760>
- (Demetrio 2011) Demetrio FN, Rennó J, Jr., Gianfaldoni A, Gonçalves M, Halbe HW, Filho AH, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Archives of women's mental health*. 2011;14(6):479-86.
- (Depypere 2022) Depypere H, Vergallo A, Lemercier P, Lista S, Benedet A, Ashton N, Cavedo E, Zetterberg H, Blennow K, Vanmechelen E, Hampel H; Neurodegeneration Precision Medicine Initiative (NPMI). Menopause hormone therapy significantly alters pathophysiological biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1320-1330. doi: 10.1002/alz.12759. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36218064.
- (Depypere 2024) Depypere H. Neurologische en psychische effecten. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Derman 1995) Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy -- a placebo-controlled study. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1995;40(2):73-8.
- (Dessole 2004) Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(1):49-56.
- (Diem 2018) Diem SJ, Guthrie KA, Mitchell CM, Reed SD, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(10):1086-93.
- (Dinger 2016) Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2016;19(4):349-56.
- (Directive 2001/83/EC) Directive 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to medicinal products for human use.
- (Dören 1999) Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause (New York, NY)*. 1999;6(4):299-306.
- (Douketis 2005) Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):943-8.
- (Dugan 2006) Dugan SA, Powell LH, Kravitz HM, Everson Rose SA, Karavolos K, Luborsky J. Musculoskeletal pain and menopausal status. *Clin J Pain*. 2006 May;22(4):325-31. doi: 10.1097/01.ajp.0000208249.07949.d5. PMID: 16691084.
- (EFSA 2015) European Food Safety Authority (EFSA). Risk assessment for peri-and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal* 2015, 13 (10):4246, 342 pp.
- (El Khoudary 2019) El Khoudary SR, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2019, *Menopause*, Vol. 26(10), pp. 1213–1227.
- (El Khoudary 2020) El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Dec 2020, *Circulation*, Vol. 22, p. 142(25).
- (Elfituri 2005) Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;52(1):52-9.
- (ELITE Research Group 2016) ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31
- (EMA 2024) European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc> (access on 4th of May 2024).



- (EMA 2006) EMA public statement on herbal medicinal products containing *cimicifugae racemosae* rhizoma (black cohosh, root) - serious hepatic reactions. London, 18 July 2006 Doc. Ref.: EMA/269259/2006.
- (Endrikat 2007) Endrikat J, Graeser T, Mellinger U, Ertan K, Holz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1mg estradiol valerate/2mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(2):201-7.
- (Eriksen 1992) Eriksen PS, Rasmussen H. [Vagifem. A new low-dosage estradiol preparation for local treatment of postmenopausal urogenital atrophy]. *Ugeskrift for læger*. 1992;154(16):1122-4.
- (ESCP 2003) ESCP Monographs 2nd edition. *Cimicifugae rhizoma – Black cohosh*. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003:79-91.
- (ESHRE 2016) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.
- (Espeland 2004) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2959-68. doi: 10.1001/jama.291.24.2959. PMID: 15213207
- (Farr 2013) Farr J, Khosla S, Miyabara Y, Miller V and Kearns A. Effects of Estrogen with Micronized Progesterone on Cortical and Trabecular Bone Mass and Microstructure in Recently Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013, 98(2):E249–E257
- (Faubion 2015) Faubion, S. S., C. L. Kuhle, L. T. Shuster and W. A. Rocca (2015). "Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management." *Climacteric* 18(4): 483-491. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
- (Felmeden 2000) Felmeden, D. C. and G. Y. H. Lip (2000). "Hormone Replacement Therapy and Hypertension." *Blood Pressure* 9(5): 246-249. <https://dx.doi.org/10.1080/080370500448614>
- (Ferretti 2018) Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimech A, Santucci Chadha A, Baracchi F, Girouard H, Misoch S, Giacobini E, Depypere H, Hampel H; Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine. *Nat Rev Neurol*. 2018 Aug;14(8):457-469. doi: 10.1038/s41582-018-0032-9. PMID: 29985474.
- (Ferri 2018) Ferri, L. A., N. Morici, G. Bassanelli, N. Franco, L. Misuraca, L. Lenatti, E. L. Jacono, C. Leuzzi, E. Corrada, T. C. Aranzulla, D. Colombo, A. Cagnacci, F. Prati, S. Savonitto and L. A. Investigators (2018). "History of vasomotor symptoms, extent of coronary artery disease, and clinical outcomes after acute coronary syndrome in postmenopausal women." *Menopause* 25(6): 635-640.
- (Firquet 2024) Firquet A. INAMI – RIZIV Consensus conference. La prise en charge de la ménopause. Schémas de traitements pharmacologiques de la ménopause. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Foidart 1991) Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestrinol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas*. 1991;13(2):99-107.
- (Formoso 2016) Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10(10):Cd008536.
- (Fossum 2016) Fossum G. Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency 20 September 2016.
- (Freedman 2009) Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):735-41.
- (Frei-Kleiner 2005) Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005;51(4):397-404.
- (Gallagher 2001) Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4717-26.



- (Gallagher 2007) Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71. doi: 10.1097/gme.0b013e31804c793d. PMID: 17476146.
- (Gambacciani 2003) Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2003;44(2):157-63.
- (Gartlehner 2022) Gerald Gartlehner, Sheila V. Patel, Shivani Reddy, Caroline Rains, Manny Coker-Schwimmer, Leila Kahwati. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [book]2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586478/>.
- (Gartlehner 2022b) Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2022;328(17):1747-65.
- (Gast 2009) Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJ, Zinaman MJ. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* (New York, NY). 2009;16(2):247-56.
- (Gelfand 2003) Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause* (New York, NY). 2003;10(1):29-36.
- (Geller 2009) Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* (New York, NY). 2009;16(6):1156-66.
- (Gibson 2020) Gibson CJ, Huang AJ, Larson JC, Mitchell C, Diem S, LaCroix A, et al. Patient-centered change in the day-to-day impact of postmenopausal vaginal symptoms: results from a multicenter randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(1):99.e1-.e9.
- (Gilsanz 2017) Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C, Dean A, Whitmer RA. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology*. 2017 Oct 31;89(18):1886-1893. doi: 10.1212/WNL.0000000000004602. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28978656; PMCID: PMC5664296.
- (Gold 2006) Gold E, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health*. 2006. 2006, *Am J Public Health*, Vol. 96(7):, pp. 1226–1235.
- (Gompel 2020) Gompel, M. A. H. R. a. A. (2020). "Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone. Rodrigues, gompel, 2020.pdf." <https://doi.org/10.1080/03630242.2020.1824956>
- (Good 1996) Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Double-masked, multicenter study of an estradiol matrix transdermal delivery system (Alora) versus placebo in postmenopausal women experiencing menopausal symptoms. Alora Study Group. *Clinical therapeutics*. 1996;18(6):1093-105.
- (Good 1999) Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1999;2(1):29-36.
- (Gordon 2018) Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2018;75(2):149-57.
- (Grady 1998) Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Controlled clinical trials*. 1998;19(4):314-35.
- (Grady 2000) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(9):689-96.
- (Grady 2002) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama*. 2002;288(1):49-57.



- (Graham 2022) Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohlert and B. Bernick (2022). "Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins." *Gynecol Endocrinol* 38(11): 891-910. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36075250>
- (Grant 2015) Grant MD, Marbella A, Wang AT, Pines E, Hoag J, Bonnell C, et al. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2015.
- (Gupta 2013) Gupta B, Mittal P, Khuteta R, Bhargava A. A Comparative Study of CEE, Tibolone, and DHEA as Hormone Replacement Therapy for Surgical Menopause. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2013;63(3):194-8.
- (Haines 2003) Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2003;44(3):207-14.
- (Haines 2009) Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefer M. Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flashes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(5):419-26.
- (Hale 2009) Hale G, Hughes C, Burger H et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause: The Journal of The North American menopause society* 2009, Vol. 16, pp. 50-59.
- (Hammar 1998) Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(8):904-11.
- (Hammar 2007) Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(12):1522-9.
- (Hänggi 1997) Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhäuser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas*. 1997;27(2):133-43.
- (Harman 2014) Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Neal-Perry G, Santoro N, Taylor HS, Vittinghoff E, Yan M, Hodis HN. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 19;161(4):249-60. doi: 10.7326/M14-0353. PMID: 25069991.
- (Hassa 2010) Hassa H, Tanir HM, Oge T. Is placebo as effective as estrogen regimens on vasomotor symptoms in women with surgical menopause? *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2010;37(2):135-7.
- (Hays 2003) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1839-54.
- (Hedrick 2009) Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):132-40.
- (Herrington 2000a) Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Controlled clinical trials*. 2000;21(3):257-85.
- (Herrington 2000b) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(8):522-9.
- (Hirschberg 2020) Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2020;27(5):526-34.
- (Hlatky 2002) Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *Jama*. 2002;287(5):591-7.



- (Hodis 2003) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):535-45.
- (Hodis 2016) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505241. PMID: 27028912; PMCID: PMC4921205.
- (Høibraaten 2000) Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(6):961-7.
- (Hsia 2002) Hsia J, Alderman EL, Verter JI, Rogers WJ, Thompson P, Howard BV, et al. Women's angiographic vitamin and estrogen trial: design and methods. *Controlled clinical trials*. 2002;23(6):708-27.
- (Huber 2002) Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(8):886-93.
- (Hudita 2003) Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2003;7(5):117-25.
- (Hulley 1998) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
- (Jacobsen 2012) Jacobsen DE, Melis RJ, Verhaar HJ, Olde Rikkert MG. Raloxifene and tibolone in elderly women: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):189.e1-7.
- (Jacobson 2001) Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2739-45.
- (Jang 2019) Jang, Y. C., Huang, H. L. & Leung, C. Y. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019 19:1 19, 1–10 (2019).
- (Jensen 1983) Jensen J, Christiansen C. Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptoms after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. *Maturitas*. 1983;5(2):125-33.
- (Jirapinyo 2003) Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(9):857-66.
- (Joris 2024). Joris A. INAMI-RIZIV Consensus conference. Management of menopause. Influence of menopause hormone therapy (MHT) on Musculoskeletal effects. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Joyce 2011) Joyce T. Bromberger, Howard M. Kravitz. Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep and 38(3):. sept, 2011, *obstet Gynecol Clin North Am*, Vol. 38(3):, pp. 609–625.
- (Kantarci 2024) Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, Kara F, Kendall-Thomas J, Kapoor E, Fields JA, James TT, Lobo RA, Manson JE, Pal L, Hammers DB, Malek-Ahmadi M, Cedars MI, Naftolin FN, Santoro N, Miller VM, Harman SM, Dowling NM, Gleason CE. Cardiometabolic outcomes in Kronos Early Estrogen Prevention Study continuation: 14-year follow-up of a hormone therapy trial. *Menopause*. 2024 Jan 1;31(1):10-17. doi: 10.1097/GME.0000000000002278. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37989141; PMCID: PMC10756493.
- (Karsidag 2012) Karsidag Ç, Karsidag AYK, Büyükbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, al e. Comparison of Effects of Two Different Hormone Therapies on Mood in Symptomatic Postmenopausal Women. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2012;49.
- (Kenemans 2009) Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):135-46.



- (Kernan 1998) Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horwitz RI. Estrogen after ischemic stroke: clinical basis and design of the Women's Estrogen for Stroke Trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 1998;7(1):85-95.
- (Khan 2003) Khan MA, Hlatky MA, Liu MW, Lin F, Rogers WJ, Shlipak MG. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*. 2003;91(8):989-91, a7.
- (Kiss 2024) Kiss P, Depypere H, De Meester M, Vingerhoets I, Van Hoecke M, Braeckman L. Need for recovery after work and associated risk factors in working menopausal women. *Maturitas*. 2024 Sep;187:108054. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108054. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38905864
- (Knöss 2018) Knöss W. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency 27 March 2018.
- (Knöss 2020) Knöss W, Wiesner J. Assessment report on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. European Medicines Agency 6 May 2020.
- (Kökçü 2000) Kökçü A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;36(1):75-80.
- (Kotsopoulos 2010) Kotsopoulos, J. et al. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: Results from the nurses' health study. *Breast Cancer Research* 12, (2010).
- (Kravitz 2017) Kravitz HM, et al. Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). 2017, *Curr Sleep Med Rep.* , Vol. 3(3), pp. 235–250.
- (Kroiss 2005) Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(2):228-33.
- (Kronenberg 2009) Kronenberg F, Warren MP, Coletton M, Jin Z, McMahon DJ, Sauberli W. Effect of black cohosh extract on hot flashes and other menopausal symptoms. Poster presentation, 20th Annual Meeting, North American Menopause Society, San Diego, CA. 2009.
- (Kubista 2007) Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(14):4185-90.
- (Kulkarni 2018) Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib A-R, Worsley R, Thew C, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *Journal of Affective Disorders*. 2018;236:88-92.
- (Labrie 2009) Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):907-22.
- (Labrie 2015) Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-12.
- (Labrie 2016) Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(3):243-56.
- (LaCroix 2011) LaCroix, A. Z. et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 305, 1305–1314 (2011).
- (Laekeman 2018) Laekeman G. Assessment report on *Oenothera biennis* L. or *Oenothera lamarckiana* L., oleum. European Medicines Agency 5 June 2018.
- (Laekeman 2024) Laekeman G. Niet jhormonale menopauzale behandelingswijzen. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Laliberte 2011) Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(10):1052-9.



- (Landgren 2002) Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(10):1109-14.
- (Langer 2006) Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(5):1320-7.
- (Länger 2023) Länger R. Assessment report on Panax ginseng C.A.Mey., radix. Draft – Revision 1. European Medicines Agency 12 May 2023.
- (Lara 2023) Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, Rosa ESACJ, Ferriani RA, Martins WP, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023;8(8):Cd009672.
- (Leach 2012) Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(9):Cd007244.
- (Lee 2007) Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361-9.
- (Lee 2023) Lee, J. K., Yun, H., Kim, H., Yun, B. H. & Seo, S. K. Tibolone and Breast Cancer. *J Menopausal Med* 29, 92 (2023).
- (Leening 2014) Maarten J G Leening, Bart S Ferket, Ewout W Steyerberg, Maryam Kavousi, Jaap W Deckers, Daan Nieboer, Jan Heeringa, Marileen L P Portegies, Albert Hofman, M Arfan Ikram, M G Myriam Hunink, Oscar H Franco, Bruno H Stricker, Jacqueline C M Witteman, Jolien W Roos-Hesselink. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* 2014;349: 1-13.
- (Lehmann-Willenbrock 1988) Lehmann-Willenbrock WE, Riedel HH. Klinische und endokronologische untersuchungen zur therapie ovarieller ausfallserscheinungen nach hysterektomie unter belassung der adnexe. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1988;110(10):611-8.
- (Lieberman 1994) Lieberman, E. H., MD, Marie D. Gerhard, MD, Akimi Uehata, MD, Brian W. Walsh, MD, Andrew P. Selwyn, MD, Peter Ganz, MD, Alan C. Yeung, MD, and Mark A. Creager, MD "Estrogen Improves Endothelium-Dependent, Flow-Mediated Vasodilation in Postmenopausal Women." *Annals of Internal Medicine* Volume 121, Number 12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00005>
- (Lillemon 2022) Lillemon JN, Karstens L, Nardos R, Garg B, Boniface ER, Gregory WT. The Impact of Local Estrogen on the Urogenital Microbiome in Genitourinary Syndrome of Menopause: A Randomized-Controlled Trial. 2022;28(6):e157-e62.
- (Lin 2011) Lin SQ, Sun LZ, Lin JF, Yang X, Zhang LJ, Qiao J, et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011;14(4):472-81.
- (Lin 2012) Lin, K. J., Cheung, W. Y., Lai, J. Y. C. & Giovannucci, E. L. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 130, 419–430 (2012).
- (Liske 2002) Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW, et.al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*cimicifugae racemosa rhizoma*): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* 2002;11:163-174.
- (Liu 2011) Liu J, Allgood A, Derogatis LR, Swanson S, O'Mahony M, Nedoss B, et al. Safety and efficacy of low-dose esterified estrogens and methyltestosterone, alone or combined, for the treatment of hot flashes in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):366-8.
- (Liu 2012) Liu JH, Reape KZ, Hait HI. Synthetic conjugated estrogens-B and postmenopausal nocturnal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(1):78-84.
- (Lobo 2016) Lobo, R. A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 13:4 13, 220–231 (2016).
- (Loizzi 2023) Loizzi, V. et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci* 24, 764 (2023).



- (Londero 2021) Londero, A. P., Parisi, N., Tassi, A., Bertozzi, S. & Cagnacci, A. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: A meta-analysis. *J Clin Med* 10, 10 (2021).
- (Lorentzon 2022) Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, Cauley JA, LeBoff MS, McCloskey EV, Kanis JA. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int*. 2022 Nov;33(11):2297-2305. doi: 10.1007/s00198-022-06483-y. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35833956; PMCID: PMC9568435.
- (Maas 2021) A.H.E.M. Maas et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists *European Heart Journal* (2021) 42, 967–984
- (Mac Bride 2014) Mac Bride MB. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Low Dose Vaginal Estrogens in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy [dissertation]. Rochester, MN: Mayo Graduate School. 2013.
- (MacGregor 2020) EA, MacGregor. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *EA, MacGregor*. Dec 2020 , *Maturitas*, Vol. 142, pp. 24-30.
- (Manson 2007) Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2591-602. doi: 10.1056/NEJMoa071513. PMID: 17582069.
- (Manson 2016) Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):803-6. doi: 10.1056/NEJMp1514242. PMID: 26962899
- (Manson 2017) Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217. PMID: 28898378; PMCID: PMC5728370.
- (Manson 2020) Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. *Menopause*. 2020 Aug;27(8):918-928. doi: 10.1097/GME.0000000000001553. PMID: 32345788.
- (Martin 1971) Martin PL, Burnier AM, Segre EJ, Avier Huix F. Graded sequential therapy in the menopause: A double-blind study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1971;111(2):178-86.
- (McVicker 2024) McVicker, L. et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 10, 103–108 (2024).
- (Meeuwssen 2002)) Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):35-43.
- (Mendoza 2000) Mendoza N, Suárez AM, Alamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas*. 2000;37(1):37-43.
- (Mendoza 2002) Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas*. 2002;41(4):289-98.
- (Meziou 2023) Meziou N, Scholfield C, Taylor CA, Armstrong HL. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause* (New York, NY). 2023;30(6):659-71.
- (Million Women Study Collaborators 2005) Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 365, 1543–1551 (2005).
- (Mitchell 2018) Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2018;178(5):681-90.
- (Mitra 2022) Mitra, S., M. S. Lami, A. Ghosh, R. Das, T. E. Tallei, Fatimawali, F. Islam, K. Dhama, M. Y. Begum, A. Aldahish, K. Chidambaram and T. B. Emran (2022). "Hormonal Therapy for Gynecological Cancers: How Far Has



- Science Progressed toward Clinical Applications?" *Cancers* (Basel) 14(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35159024>
- (Mollá 2009) Mollá JMD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A, Pérez-López FR. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(1):21- 26.
- (Morais-Socorro 2012) Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, et al. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(6):483-7.
- (Morgan 2005) Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):774-80.
- (Morrison 2004) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biological Psychiatry*. 2004;55(4):406-12.
- (Muka 2016) Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):767-776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415. PMID: 27627190.
- (NAMS 2017) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362-1387. doi: 10.1097/GME.0000000000001241. PMID: 30358733.
- (NAMS 2018) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362-1387
- (Nappi 2005) Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(1):30-5.
- (Nappi 2006a) Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):818-25.
- (Nerattini 2023) Nerattini M, Jett S, Andy C, Carlton C, Zarate C, Boneu C, Battista M, Pahlajani S, Loeb-Zeitlin S, Havryulik Y, Williams S, Christos P, Fink M, Brinton RD, Mosconi L. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Front Aging Neurosci*. 2023 Oct 23;15:1260427. doi: 10.3389/fnagi.2023.1260427. PMID: 37937120; PMCID: PMC10625913.
- (Neubauer 2024) Neubauer, H. P. Y., Yang MSc1; Seeger, Harald PhD1; Fehm, Tanja MD1; Cahill, Michael A. PhD2; Tong, Xiaowen MD3; Ruan, Xiangyan MD4; Mueck, Alfred O. MD, PharmD, PhD and Menopause (2024). "The presence of a membrane-bound progesterone receptor sensi... - Menopause." *Ibid*. 18(8):p 845-850, August 2011.
- (Neven 2024) Neven P. Invloed van MHT op kankerrisico. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Newton 2006) Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(12):869-79.
- (Nielsen 2006) Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo-controlled study. *Maturitas*. 2006;53(2):184-90.
- (Nijland 2009) Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(2):114-21.
- (Notelovitz 2000a) Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):7-12.
- (Notelovitz 2000b) Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):726-31.



- (Notelovitz 2000c) Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause* (New York, NY). 2000;7(5):310-7.
- (Nudy 2020) Nudy, Matthew MD; Jiang, Xuezhi MD, PhD; Aragaki, Aaron K. MS; Manson, JoAnn E. MD, DrPH; Shadyab, Aladdin H. PhD, MS, MPH; Foy, Andrew J. MD; Buerger, Jonathan MD; Kelsey, Anita M. MD; LeBlanc, Erin S. MD, MPH; Wild, Robert A. MD, MPH, PhD; Wactawski-Wende, Jean PhD; Stefanick, Marcia L. PhD; Robbins, John A. MD; Schnatz, Peter F. DO, FACOG, FACP, NCMP. The severity of vasomotor symptoms and number of menopausal symptoms in postmenopausal women and select clinical health outcomes in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D randomized clinical trial. *Menopause* 27(11):p 1265-1273, November 2020. | DOI: 10.1097/GME.0000000000001667
- (Olmez 2017) Olmez H, Kucucuk S, Akhan SE, Bastu E, Alatli FC, Disci R, et al. Effects of tibolone and hormone therapy (estradiol and medroxyprogesterone acetate) on the late toxic effects of radiotherapy in cervical cancer survivors: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2017;38(5):736-40.
- (Onalan 2005) Onalan G, Onalan R, Selam B, Akar M, Gunenc Z, Topcuoglu A. Mood scores in relation to hormone replacement therapies during menopause: a prospective randomized trial. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2005;207(3):223-31.
- (Osmanagaoglu 2006) Osmanağaoğlu MA, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2006;9(6):464-72.
- (Osmers 2005) Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-83.
- (Ouyang 2006) Ouyang P, Tardif JC, Herrington DM, Stewart KJ, Thompson PD, Walsh MN, et al. Randomized trial of hormone therapy in women after coronary bypass surgery. Evidence of differential effect of hormone therapy on angiographic progression of disease in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):375-86.
- (Palacios 2019) Palacios S et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health* 2019;15:1-8
- (Panay 2007) Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(2):120-31.
- (Parsey 2000) Parsey K, Ellman H, Rahman M. Randomised, Controlled Comparison of Transdermal Estradiol with Oral Conjugated Estrogens for the Relief of Hot Flashes. *Clinical Drug Investigation*. 2000;20(4):207-14.
- (Parsons 2003) Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, 3rd, Siddhanti S, Plouffe L, Jr. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(2):346-52.
- (Patisaul 2010) Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front. Neuroendocrin*. 2010;31: 400-419.
- (Pefanco 2007) Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, Kuchel G, Walsh S, Kleppinger A, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(3):426-31.
- (PEPI study 1997) PEPI study. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas*, 1997 Jul;27(3):261-74.
- (Pérez Gutthann 1997) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;314(7083):796-800.
- (Pinkerton 2013) Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Racketa J, Shi H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. *Journal of women's health* (2002). 2014;23(1):18-28.
- (Pinkerton 2020) Pinkerton, J. V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 382, 446–455 (2020).



- (Pockaj 2006) Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2836-41.
- (Polisseni 2013) Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013;74(2):172-8.
- (Polo-Kantola 1999) Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):873-80.
- (Polvani 1991) Polvani F, Zichella L, Bocci A, Bottiglioni F, Cagnazzo G, Campagnoli C, et al. A randomized comparative study for the clinical evaluation of hormone replacement by transdermal and oral routes. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1991;18(4):207-13.
- (Portella 2024) Schlechta Portella CF, De Azevedo Silva I, Simões RS, et al. An overview of systematic reviews of medicinal plants and herbal formulations for the treatment of climacteric symptoms. *Journal of Herbal Medicine* 2024;45: 100863; <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2024.100863>
- (Prentice 2021) Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2021 Feb 1;190(3):365-375. doi: 10.1093/aje/kwaa210. PMID: 33025002; PMCID: PMC8086238.
- (Presant 2007) Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, Ebrahimi B, Yeon C, Howard F. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007 Oct;7(10):775-8. doi: 10.3816/CBC.2007.n.038. PMID: 18021478.
- (Presant 2007) Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, Ebrahimi B, Yeon C, Howard F. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007 Oct;7(10):775-8. doi: 10.3816/CBC.2007.n.038. PMID: 18021478.
- (Prestwood 2003) Prestwood K, Kenny A, Kleppinger A, Kulldorff M. J Clin Endocrinol Metab, February 2013, 98(2):E249–E257. Low-Dose Micronized 17 β -Estradiol and Bone Density and Bone Metabolism in Older Women. *JAMA*, August 27, 2003-Vol 290, No 8
- (Prvulovic 2011) Prvulovic D, Hampel H. Amyloid β (A β) and phospho-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Mar;49(3):367-74. doi: 10.1515/CCLM.2011.087. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21342022
- (Raghuveer 2010) Raghuveer C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2010;7(3):1284-90.
- (Rasgon 2007) Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, Altshuler LL, Troung C, Elman S, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: A pilot study. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(3):338-43.
- (Rauš 2006) Rauš K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006;13(4):678-691.
- (Rebar 2000) Rebar RW, Trabala J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(3):176-82.
- (Reed 2014) Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):233-41.
- (Rees 2022) Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. 2022 Apr; *Maturitas*. , pp. 158:70-77.
- (Reesa 2020) Reesa, M., R. Angioli, R. L. Coleman, R. Glasspool, F. Plotti, T. Simoncini and C. Terranova (2020). "European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS)



position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis." *Maturitas* 134: 56-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32059825>

(Renoux 2010a) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010;8(5):979-86.

(Renoux 2010b) Renoux C, Renoux S, Dell'Aniello E, Garbe S, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study - *BMJ* 2010 Vol. 340 Issue jun03 4 Pages c2519-c2519 DOI: 10.1136/bmj.c2519. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2519>

(Rigano 2001) Rigano A, Rigano M, Cancellieri F, Pullè C. Sexually and well-being in early menopause. Effect of transdermal estradiol therapy. *Panminerva medica.* 2001;43(2):115-8.

(Riis 1987) Riis B, Thomsen K, Strom V, Christianse C. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* Volume 156, Issue 1, P61-65, January 1987

(Roach 2013) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2013;11(1):124-31.

(Robinson 2003) Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 2003, Vol. 62, pp. 45–51.

(Rossouw 2008) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426. PMID: 17405972.

(Roux 2002) Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2002;13(3):241-8.

(Rovati 2000) Rovati LC, Setnikar I, Genazzani AR. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Italian Menopause Research Group. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2000;14(4):282-91.

(Rovinski 2018) Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research.* 2018;168:83-95.

(Rozenbaum 2002) Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P. Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: a 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2002;5(3):249-58.

(Rozenberg 2013) Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Apr;9(4):216-27. doi: 10.1038/nrendo.2013.17. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23419265.

(Rozenberg 2019) Rozenberg S et al. Attitudes to the prescription of menopause hormone therapy for vasomotor symptoms and osteoporosis for patients of different ages: A survey of gynecologists in Belgium. *Maturitas* 2019;128:60-3. (THS)

(Rozenberg 2024). Rozenberg S. INAMI-RIZIV Consensus conference. Management of menopause. Influence of menopause hormone therapy (MHT) on cardiovascular diseases (CVD). Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024

(Rudolph 2004) Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, Mellinger U, Breitbarth H, Gräser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2004;7(3):301-11.

(Russo 2021) Russo E, Caretto M, Giannini A et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. 2021 Jan, *Maturitas*, Vol. 143, pp. 223-230.

(Saeed 2017) Saeed Y, Abbott SM. Circadian Disruption Associated with Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Apr;17(4):29. doi: 10.1007/s11910-017-0745-y. PMID: 28324298



- (Saletu 1995) Saletu B, Brandstätter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology*. 1995;122(4):321-9.
- (Salpeter 2006) Salpeter S, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis, plaqueJ *Gen Intern Med* 2006 Apr;21(4):363-6.
- (Sanchez-Rodriguez 2020) Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, Lapauw B, Laurent MR, Rozenberg S, Honvo G, Beaudart C, Bruyère O. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2020 Sep;139:69-89. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32747044.
- (Santen 2020) Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, Stuenkel CA. Approach to Managing a Postmenopausal Patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa623. doi: 10.1210/clinem/dgaa623. PMID: 32882039.
- (Scarabin 2003) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9382):428-32.
- (Schmidt 2000) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000;183(2):414-20.
- (Schmidt 2005) Schmidt M, Polasek W, Käufeler R. Efficacy and safety of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*, Cimifemin) in menopause discomfort: surveillance study in practical terms. *Journal für Menopause* 2005, 12(1):27-32.
- (Schmidt 2021) Schmidt PJ, Wei S-M, Martinez PE, Dor RRB, Guerrieri GM, Palladino PP, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression. 2021;28(4):369-83.
- (Schürmann 2004) Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(2):189-96.
- (Serrano 2006) Serrano D, Mariani L, Mora S, Guerrieri-Gonzaga A, Cazzaniga M, Daldoss C, et al. Quality of life assessment in a chemoprevention trial: fenretinide and oral or transdermal HRT. *Maturitas*. 2006;55(1):69-75.
- (Shah 2021) Shah SA, Tibble H, Pillinger R, McLean S, Ryan D, Critchley H, et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(5):1662-70.
- (Shlipak 2000) Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *Jama*. 2000;283(14):1845-52.
- (Shufelt 2011) Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, Braunstein GD, Reis SE, Bittner V, Yang Y, Pepine CJ, Sharaf BL, Sopko G, Kelsey SF, Merz CN; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause*. 2011 Sep;18(9):943-50. doi: 10.1097/gme.0b013e3182113672. PMID: 21532511; PMCID: PMC3747738.
- (Shulman 2002) Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause (New York, NY)*. 2002;9(3):195-207.
- (Siegelmann 2018) Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast cancer research and treatment*. 2018;167(1):257-62.
- (Simon 2001) Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638-42.
- (Simon 2001) Simon JA, Symons JP. Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: a direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol



to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens. *Menopause* (New York, NY). 2001;8(5):321-7.

(Simon 2006a) Simon JA. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* (New York, NY). 2006;13(2):222-31.

(Simon 2006b) Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Annals of epidemiology*. 2006;16(2):138-45.

(Simon 2007) Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(3):588-96.

(Simon 2016) Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause* (New York, NY). 2016;23(6):600-10.

(Simunic 2003) Simunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavčić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;82(2):187-97.

(Siseles 1995) Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, Berg G, Pilnik S, Mesch V, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas*. 1995;21(3):201-10.

(SKP DonnaFyta Meno 2023) DonnaFyta Meno. Samenvattende kenmerken van het product 8/2023.

(Soares 2001) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.

(Spagnolo 2016) Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):139-43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4972. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26598748.

(Speroff 1996) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88(4 Pt 1):587-92.

(Speroff 1998) Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Maturitas*. 1998;31(1):9-14.

(Speroff 2000) Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhr) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause* (New York, NY). 2000;7(6):383-90.

(Speroff 2003) Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):823-34.

(Speroff 2006) Speroff L, Haney AF, Gilbert RD, Ellman H. Efficacy of a new, oral estradiol acetate formulation for relief of menopause symptoms. *Menopause* (New York, NY). 2006;13(3):442-50.

(Stanczyk 2013) Stanczyk F, Hapgood J, Winer S and Mishell D Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocrine Reviews*, April 2013, 34(2):171–208

(Stevenson 2010) Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227-32.

(Stoll 1987) Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginales Epithel: doppelblindversuch cimicifuga vs. oestrogenpräparat. *Therapeutikum*. 1987(1):23-31.

(Strickler 2000) Strickler R, Stovall DW, Merritt D, Shen W, Wong M, Silfen SL. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):359-65.

(Struyven 2024) Struyven M. Risicopopulaties voor MHT. Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024



- (Studd 1995) Studd JW, McCarthy K, Zamblera D, Burger HG, Silberberg S, Wren B, et al. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas*. 1995;22(2):105-14.
- (Studd 1999) Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Aerodiol Study Group. Lancet (London, England)*. 1999;353(9164):1574-8.
- (Sun 2016) Sun Z, Zhu L, Xu T, Shi X, Lang J. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women: is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(7):740-8.
- (Swanson 2006) Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(6):917-25.
- (Sweetland 2012) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(11):2277-86.
- (Taylor 2017) Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, et al. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA internal medicine*. 2017;177(10):1471-9.
- (Theis 2023) Theis, S., Baumgartner, S. J., Janka, H., Kolokythas, A., Skala, C., & Stute, P. (2023). "Quality of life in menopausal women in the workplace – a systematic review." *Climacteric*, 26(2), 80–87.
- (Thurston 2011) Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Sep 2011 , *Obstet Gynecol Clin North Am*, Vol. 38(3), pp. 489-501.
- (Thurston 2021) Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, Harlow S, Joffe H, El Khoudary SR. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3):e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470142; PMCID: PMC7955448.
- (Trémollières 222) Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745.
- (Tuomikoski 2017) Tuomikoski, P. and H. Savolainen-Peltonen (2017). "Vasomotor symptoms and metabolic syndrome." *Maturitas* 97: 61-65.
- (Uebelhack 2006) Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaus HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-255.
- (Utian 2001) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertility and sterility*. 2001;75(6):1065-79.
- (Utian 2004) Utian WH, Lederman SA, Williams BM, Vega RY, Koltun WD, Leonard TW. Relief of hot flushes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(2):245-53.
- (Utian 2009) Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63(4):329-35.
- (Uygur 2005) Uygur D, Yeşildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(4):209-12.
- (Van de Castele 2024) Van de Castele M. Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie . Consensusvergadering RIZIV 30 mei 2024
- (Veerus 2008) Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health*. 2008;8:5.



- (Verburgh 2024) Verburgh, M., P. Verdonkb, M. Muntinga, I. v. Valkengoed, C. Hulshof and K. Nieuwenhuijsen (2024). "“But at a certain point, the lights literally went out”: A qualitative study exploring midlife women’s experiences of health, wellbeing, and functioning in relation to paid work." *Work* 77 (2024) *Work* 77 (2024): 799–809 799.
- (Verghese 2020) Verghese TS, Middleton L, Cheed V, Leighton L, Daniels J, Latthe PM. Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of local oestrogen treatment in postmenopausal women undergoing pelvic organ prolapse surgery (LOTUS): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*. 2020;10(9):e025141.
- (Vergne 2007) Vergne S, Titier K, Bernard V, Asselineau J, Durand M, Lamothe V, et al. Bioavailability and urinary excretion of isoflavones in humans: effects of soy-based supplements formulation and equol production. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43(4):1488-1494.
- (Vermes 2005) Vermes G, Bánhidý F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther* 2005;22(2):148-154.
- (Vestergaard 2003) Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure-a randomised controlled study. *Maturitas*. 2003;46(2):123-32.
- (Vickers 2007) Vickers MR, Martin J, Meade TW, the Wst. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Women's Health*. 2007;7(1):2.
- (Vieira 2009) Vieira CS, Pereira FV, de Sá MF, Paulo LJ, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas*. 2009;62(3):311-6.
- (Vinogradova 2019) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:l162. PMID: 30626577; PMCID: PMC6326068.
- (Vinogradova 2020) Vinogradova, Y., Coupland, C. & Hippisley-Cox, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *The BMJ* 371, (2020).
- (Viscoli 2001) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(17):1243-9.
- (Viscoli 2005) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):387-93.
- (Vlietinck 2014) Vlietinck AJ. Assessment report on Humulus lupulus L., flos. European Medicines Agency 8 May 2014.
- (von Holst 2000) von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas*. 2000;34(2):143-53.
- (von Holst 2002) von Holst T, Salbach B. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas*. 2002;41(3):231-42.
- (Wang 2024) Wang, M. P. Z. Z. P. P. a. a. W. (2024). "Drugs for the treatment of postmenopausal symptoms: Hormonal and non-hormonal therapy." *Life Sciences* 312(4):121255.
- (Waters 2001) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2432-40.
- (Watt 2018) FE., Watt. Musculoskeletal pain and menopause. 2018;; *Post Reprod Health* , Vol. 24, pp. 34–43.
- (Weidlinger 2024) Weidlinger, S. and P. Stute (2024). "Menopausal hormone therapy: A review of metabolic and thermogenic effects." *Ibid.*: 107966.
- (Welton 2008) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1190.



- (Wender 2004) Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* (New York, NY). 2004;11(4):423-9.
- (WHO 2021) behaviour, World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary. December 2021.
- (Wiesner 2015) Wiesner J. Assessment report on *Linum usitatissimum* L., semen. European Medicines Agency 10 March 2015.
- (Wiklund 1993a) Wiklund I, Karlberg J, Lindgren R, Sandin K, Mattsson LA. A Swedish version of the Women's Health Questionnaire. A measure of postmenopausal complaints. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1993;72(8):648-55.
- (Wiklund 1993b) Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(3 Pt 1):824-30.
- (Winkler 2000) Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertility and sterility*. 2000;74(1):10-9.
- (Wu 2001) Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2001;4(4):314-9.
- (Wuttke 2003) Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
- (Wuttke 2020) Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Reproductive Endocrinology* 2020;1,72–81.
- (Yang 2004) Yang TS, Wang HL, Chen YJ, Chang SP, Yuan CC. Effect of continuous administration of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate (Premelle) in postmenopausal women in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2004;67(7):336-43.
- (Yeganeh 2019) Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas*. 2019 Dec;130:21-31. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.09.009. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31706432.
- (Yoon 2023) Cindy W. Yoon, Cheryl D. Bushnell. Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of Stroke* 2023 Jan;25(1):2-15
- (Zhang 2023) Zhang J, Yin J, Song X, Lai S, Zhong S, Jia Y. The effect of exogenous estrogen on depressive mood in women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychiatric research*. 2023;162:21-9.
- (Zhu 2020) Zhu, D., H. F. Chung, A. J. Dobson, N. Pandeya, D. J. Anderson, D. Kuh, R. Hardy, E. J. Brunner, N. E. Avis, E. B. Gold, S. R. El Khoudary, S. L. Crawford and G. D. Mishra (2020). "Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies." *Am J Obstet Gynecol* 223(6): 898 e891-898 e816.
- (Ziaei 2010) Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):147-56.
- (Zierau 2002) Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2002;80:125–130.