

Hormoontherapie tijdens de (peri)menopauze: voor- en nadelen

Hormonale substitutietherapie (hormoontherapie, HST) met systemische oestrogenen vermindert de ernstige vasomotorische symptomen die gepaard gaan met de (peri)menopauze.

HST vermindert het risico op osteoporose en fracturen op korte termijn en gedurende de ganse duur van de behandeling.

Op korte termijn verhoogt HST het risico op trombo-embolie en op langere termijn het risico op cerebrovasculair accident (CVA).

HST kan het risico op bepaalde hormoonafhankelijke kankers licht verhogen.

De eventuele invloed van de verschillende soorten oestrogenen en progestagenen en een mogelijk beschermend effect tegen dementie zijn op dit moment niet aangetoond.

Cardiovasculaire risicofactoren en kankerrisicofactoren zoals roken en obesitas zijn ook risicofactoren voor ernstige vasomotorische symptomen. Het beheersen ervan door niet-medicamenteuze maatregelen kan daarom dubbel voordelig zijn, zowel op korte als op lange termijn.

De beslissing om te behandelen wordt op individuele basis genomen, in overleg met de vrouw, rekening houdend met die risicofactoren.

Als met HST wordt gestart om ernstige vasomotorische symptomen te behandelen, moet dat gedurende een zo kort mogelijk periode zijn en in een zo laag mogelijke dosis, waarbij de risicobatenverhouding regelmatig wordt beoordeeld.

Het is beter om de behandeling zo snel mogelijk na de menopauze te starten (en vóór de leeftijd van 60 jaar).

Is de uterus aanwezig, dan moet het oestrogeen altijd worden gecombineerd met een progestageen, om het risico op endometriumhyperplasie en endometriumkanker te beperken.

Transdermale toediening van oestrogenen verdient de voorkeur om het risico op trombo-embolie en CVA te beperken.

Bij voornamelijk urogenitale symptomen zijn vaginale oestrogenen doeltreffend en veilig.

Inleiding

De Nederlandstalige media maakten onlangs melding van uiteenlopende standpunten van deskundigen over de veronderstelde voordelen en risico's van hormonale substitutietherapie (hormoontherapie, HST) tijdens de menopauze.

Op 18 december 2024 publiceerde het RIZIV het juryrapport van de consensusvergadering van 30 mei 2024 over "Aanpak van de menopauze" (korte versie en lange versie).

Voor het BCFI is dit het uitgelezen moment voor een overzicht van de voor- en nadelen van systemische HST (oraal of transdermaal) bij vrouwen zonder bijzondere comorbiditeiten bij wie de menopauze op een fysiologische leeftijd (≥ 45 jaar) is begonnen.

Dit artikel is ook gebaseerd op de NICE-richtlijn "Menopause: identification and management"¹, die werd bijgewerkt op 7 november 2024.

Voor de lijst van de verschillende specialiteiten waarover dit artikel gaat, zie

- Oestrogenen in de menopauze: orale toediening
- Oestrogenen in de menopauze: transdermale toediening
- Oestroprogestagene associaties in de menopauze: orale toediening
- Oestroprogestagene associaties in de menopauze: transdermale toediening

Effecten van hormoontherapie op de symptomen van de (peri)menopauze

Vasomotorische symptomen

- De vasomotorische symptomen van de menopauze worden gekenmerkt door opvliegers, vooral in het

bovenlichaam en het gezicht, die gepaard kunnen gaan met zweten, hartkloppingen en angstgevoelens. 's Nachts kunnen die opvliegers leiden tot frequent wakker worden.²

- HST met oestrogenen is de meest effectieve behandeling voor ernstige vasomotorische symptomen van de (peri)menopauze (zie hoofdstuk 6.3. Menopauze en hormonale substitutie).

Urogenitale symptomen

- Bij voornamelijk lokale klachten als gevolg van vulvovaginale atrofie, zoals vaginale droogheid, dyspareunie, vaginale infecties en urinaire infecties, urine-incontinentie of overactieve blaas, wordt een lokale behandeling aanbevolen.^{1,2}
- Afhankelijk van de symptomen kan deze behandeling het gebruik van glijmiddelen, perineale fysiotherapie of het gebruik van vaginale oestrogenen omvatten (zie 6.3. Menopauze en hormonale substitutie >Plaatsbepaling en 6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening).^{1,2}

Psychologische en cognitieve symptomen

- De laatste jaren is er meer aandacht gekomen voor de psychologische en cognitieve symptomen die vrouwen soms ervaren, vooral tijdens de perimenopauze. Dat omvat stemmingsstoornissen en zelfs depressieve symptomen, slaapstoornissen (ook onafhankelijk van de aanwezigheid van nachtelijke opvliegers), concentratie- en geheugenproblemen en een gevoel van "hersennmist" (brainfog).
- Op dit moment is het bewijs voor de werkzaamheid van HST bij deze symptomen beperkt.
- Oestrogenen hebben mogelijk een gunstig effect op depressieve symptomen die in verband worden gebracht met de (peri)menopauze, maar dat is geen indicatie voor het gebruik van HST wanneer er geen sprake is van vasomotorische symptomen.^{1,2}
- Bij ernstige depressie of een voorgeschiedenis van depressie en depressieve symptomen tijdens de perimenopauze is HST niet geïndiceerd en zijn psychologische ondersteuning en eventueel een antidepressieve behandeling nodig.¹

Wat zijn de preventieve effecten van HST en wat zijn de risico's?

Osteoporose

- HST met oestrogenen vermindert het risico op osteoporose en/of bijbehorende fracturen in belangrijke mate. Dat effect kan al na minder dan een jaar worden waargenomen, ongeacht de leeftijd waarop met de behandeling wordt gestart, en houdt aan tijdens de hele duur van de behandeling. Het voordeel neemt af na het stopzetten van de behandeling.^{1,2}
- Volgens het rapport van de consensusvergadering kan HST worden overwogen voor de preventie van osteoporose bij vrouwen die minder dan 10 jaar in de menopauze zijn of die jonger zijn dan 60 jaar met een hoog risico op fracturen en zonder contra-indicatie voor HST, zelfs als er geen vasomotorische symptomen zijn.²
- Volgens de NICE-richtlijn over osteoporose kan HST worden overwogen als behandeling bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 60 jaar met een hoog risico op fracturen en een laag risico op trombo-embolie en kanker.⁵
- Hoewel de richtlijnen aangeven dat HST een goede keuze kan zijn bij vrouwen met een hoog risico op fracturen, benadrukken ze ook dat preventie vooral moet bestaan uit maatregelen met een betere risico-batenverhouding: lichaamsbeweging, stoppen met roken, beperken van het alcoholgebruik, een evenwichtige voeding en voldoende inname van calcium en vitamine D.^{2,5}

Risico op trombo-embolie

- Orale toediening van alleen oestrogeen of van een combinatie van oestrogeen en progestageen verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), vooral tijdens het 1^e jaar van de behandeling. Gezien de leeftijd van peri- en postmenopauzale vrouwen is het risico door hormonen des te belangrijker om rekening mee te houden.²
- Transdermale oestrogenen verhogen het risico op VTE niet, ook niet in aanwezigheid van andere belangrijke risicofactoren. Ze vormen in dit geval een veiliger alternatief.^{1,2}
- In geval van orale gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) geeft de jury van de consensusvergadering de voorkeur aan de progestagenen progesteron en dydrogesteron, die weinig of geen verhoogd risico op trombo-embolie hebben, ten opzichte van de andere progestagenen waarvan

het risico verhoogd of onbekend is.² NICE spreekt zich niet uit over een eventueel verschil tussen de verschillende progestagenen.¹

Cardiovasculair risico

- Het risico op hart- en vaatziekten en cerebrovasculair accident (CVA) neemt toe bij alle vrouwen na de menopauze^{1,2}, vooral bij vrouwen met aanzienlijke of vroegtijdige vasomotorische symptomen.²
- Bovenop de menopauze kunnen nog andere risicofactoren komen, zoals roken, hypertensie en hypercholesterolemie. Ongeacht de beslissing om al dan niet met HST te beginnen, is de menopauze een goede gelegenheid om samen met de vrouw het cardiovasculaire risico in kaart te brengen en te proberen de beïnvloedbare risicofactoren onder controle te houden.²

CVA

- Het basisrisico op CVA is laag bij vrouwen tussen 50 en 60 jaar, maar neemt daarna snel toe.
- Transdermale oestrogenen verhogen het risico op CVA niet.
- Het gebruik van HST waarbij het oestrogeen oraal wordt toegediend, verhoogt het risico op CVA licht, ongeacht of er alleen oestrogeen of een combinatie van oestrogeen + progestageen wordt gebruikt. Dat risico stijgt vooral bij hoge doseringen oestrogeen, bij langdurige behandeling (≥ 5 jaar), als de behandeling op oudere leeftijd wordt gestart en bij bepaalde etnische groepen (vooral Afrikanen).¹⁻³
- Er zijn onvoldoende gegevens om de invloed van de verschillende progestagenen op het risico op CVA te beoordelen.¹

Coronairlijden

- De studies laten in het algemeen geen effect zien van gecombineerde HST (continu of sequentieel) of van oestrogenen alleen op het risico van coronairlijden of cardiovasculaire mortaliteit bij vrouwen jonger dan 60 jaar. Dat geldt ook voor vrouwen met cardiovasculaire risicofactoren.¹⁻³
- Er zijn aanwijzingen dat het moment waarop de HST wordt gestart, een invloed kan hebben op het risico: beschermend als het voor de leeftijd van 60 jaar wordt gestart en schadelijk vanaf 70 jaar (hypothese van het kritieke tijdsvenster). Dat is echter gebaseerd op subgroepanalyses en werd niet onderzocht in specifieke RCT's. Volgens NICE zijn er onvoldoende gegevens om hierover conclusies te trekken.¹

Richtlijnen

- Het gebruik van HST voor primaire of secundaire cardiovasculaire preventie is niet geïndiceerd.^{1,2}
- Als met HST wordt gestart om vasomotorische symptomen onder controle te houden, dient dat zo snel mogelijk na de menopauze en/of vóór de leeftijd van 60 jaar te gebeuren, gezien de snelle toename van het risico op CVA bij vrouwen vanaf 60 jaar.²
- Als oestrogenen nodig zijn bij vrouwen met cardiovasculaire risicofactoren, moeten die bij voorkeur transdermaal worden toegediend, in een zo laag mogelijke dosis.^{1,2}

Hormoonafhankelijk tumoren

- Langdurige systemische HST kan het risico op hormoonafhankelijke kankers (borstkanker, endometriumkanker en ovariumkanker) beïnvloeden, maar dat risico verschilt, afhankelijk van het type hormoon en het type kanker.
- De richtlijnen benadrukken dat het belangrijk is om de bekende en zwaarder doorwegende risicofactoren voor kanker te beoordelen, zoals roken, alcoholgebruik en obesitas. Maar zelfs als er risicofactoren voor kanker aanwezig zijn, kan het kortetermijnsvoordeel van HST op de ernstige vasomotorische symptomen groter zijn dan het risico op langere termijn.^{1,2}

Borstkanker

- Oestrogenen alleen lijken weinig of geen invloed te hebben op het risico op borstkanker. Volgens het rapport van de consensusvergadering veranderen ze het risico op borstkanker niet of zorgen ze voor een lichte verlaging van dat risico.² Volgens NICE beïnvloeden ze het risico niet of verhogen ze het zeer licht.¹
- Gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) leidt al na 5 jaar tot een lichte verhoging van het risico op borstkanker. Het risico houdt verband met het gebruikte progestageen. Volgens de NHG Standaard Menopauze, die werd gebruikt als bron in het rapport van de consensusvergadering, is het

risico op het ontwikkelen van borstkanker kleiner met dydrogesteron, gevolgd door progesteron, vergeleken met de andere progestagenen.² NICE is minder zeker en vindt onvoldoende bewijs om te concluderen dat er een verschil in risico is tussen de verschillende progestagenen.¹ Het risico neemt af wanneer de behandeling wordt stopgezet, maar kan nog tot 10 jaar na het stoppen van de behandeling blijven bestaan.¹

- Volgens NICE geeft sequentiële gecombineerde HST (met een pauze die resulteert in een onttrekkingsbloeding) een lager risico op borstkanker dan continue gecombineerde HST (zonder pauze en dus zonder onttrekkingsbloeding). Het effect van het behandelingschema is omgekeerd voor endometriumkanker (zie hieronder).²
- Voor cijfers, zie ook Folia februari 2021.

Endometriumkanker

- Het is al lang bekend dat behandeling met alleen systemische oestrogenen het risico op endometriumhyperplasie en endometriumkanker verhoogt bij vrouwen met aanwezige uterus.¹⁻³
- Het risico bestaat zowel bij orale als bij transdermale toediening.^{1,3}
- Het risico voor gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) varieert, afhankelijk van het behandelingschema (en is het tegenovergestelde van het effect op het risico op borstkanker, zie hierboven).^{1,2} NICE geeft de volgende verduidelijking:
 - Continue gecombineerde HST verlaagt het risico op endometriumkanker in vergelijking met geen behandeling.³
 - Sequentiële gecombineerde HST verhoogt het risico op endometriumkanker in vergelijking met geen behandeling. Dit verhoogde risico houdt verband met de duur van de behandeling, het lage aantal dagen per maand waarop het progestageen wordt genomen en de hoge oestrogeendosering. Dit risico is echter kleiner dan het risico met enkel oestrogenen.³
- Om het risico op endometriumkanker te beperken wanneer een hormonale behandeling moet worden gestart, zijn de richtlijnen het eens over de volgende aanbevelingen:
 - Bij vrouwen zonder aanwezige uterus: alleen een oestrogeen.
 - Bij vrouwen met aanwezige uterus: gecombineerde HST (met een progestageen gedurende minstens 12 dagen per maand volgens het rapport van de consensusvergadering).^{1,2}

Ovariumkanker

- Gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) en HST op basis van oestrogeen alleen verhogen het risico op ovariumkanker reeds na minder dan 5 jaar.^{1,2}

Colorectale kanker

- Gecombineerde HST (oestrogeen + progestageen) lijkt het risico op colorectale kanker licht te verlagen.^{2,4}
- Een observationele studie toonde ook een verlaagd risico met alleen oestrogenen.²
- Het rapport van de consensusvergadering concludeert dat HST het risico op colorectale kanker vermindert, maar dat het toepassen ervan bij vrouwen zonder vasomotorische symptomen met als enig doel het risico op colorectale kanker te verminderen, niet wordt aanbevolen.²

Dementie

- Geen enkele gerandomiseerde studie heeft bewijs gevonden voor een beschermend effect van HST tegen dementie.¹
- De resultaten van observationele studies over gecombineerde HST zijn tegenstrijdig. Het is mogelijk dat HST het risico niet verhoogt, of dat HST het risico wel verhoogt wanneer ermee wordt gestart na de leeftijd van 65 jaar.¹ Volgens observationele studies lijkt een behandeling met alleen oestrogenen het risico niet te verhogen.¹
- HST is gecontra-indiceerd bij bewezen dementie.^{1,2}
- Gezien het gebrek aan overtuigend bewijs is het af te raden om met HST te starten als het enige doel het voorkomen van dementie of cognitieve achteruitgang is.²

Globale mortaliteit

- De beschikbare gegevens wijzen niet op een significant effect van HST op de globale mortaliteit.

Commentaren en conclusies

- Systemische HST is effectief in het verminderen van ernstige vasomotorische symptomen die de levenskwaliteit kunnen beïnvloeden, en in het verminderen van het risico op osteoporose en fracturen. HST verhoogt het risico op trombo-embolische events en CVA.
- De invloed op het risico op hormoonafhankelijke kankers varieert, afhankelijk van het type kanker en het type hormoon.
- Er zijn onvoldoende gegevens om te bevestigen dat bepaalde types oestrogenen of progestagenen veiliger zijn.^{1,2}
- Tot op heden is er geen bewijs voor een effect op de preventie van dementie, de levenskwaliteit op de lange termijn of de globale mortaliteit.
- De aanpak van de menopauze dient op individuele basis te gebeuren, met een zorgvuldige beoordeling van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten en kanker, zoals roken, alcohol en obesitas. Vrouwen moeten worden geïnformeerd over het feit dat het verminderen van sommige van die risicofactoren een positief effect kan hebben op hun vasomotorische symptomen. Ze moeten ook geïnformeerd worden over de voor- en nadelen van HST op korte en lange termijn.
- NICE heeft een beslissingshulpmiddel ontwikkeld om het risico van HST op 5 tot 10 jaar te beoordelen: zie "HRT and the likelihood of some medical conditions. A discussion aid for healthcare professionals and patients".
- Volgens de richtlijnen geldt voor het beheersen van de vasomotorische symptomen het volgende:
 - Er wordt aanbevolen de behandeling zo kort mogelijk bij de menopauze te starten, om de risico's te verminderen en de voordelen te vergroten.
 - De behandeling moet zo kort mogelijk duren en de dosering moet zo laag mogelijk zijn, gezien het risico op ongewenste effecten op korte en lange termijn.
 - Is de uterus aanwezig, dan moet altijd een progestageen worden geassocieerd aan het oestrogeen om het risico op endometriumhyperplasie en endometriumkanker te verkleinen.
 - Transdermale toediening verdient de voorkeur om het risico op trombo-embolie en CVA te beperken. Is combinatietherapie van oestrogeen en progestageen geïndiceerd, weet dan dat de enige transdermale gecombineerde specialiteit momenteel onbeschikbaar is. Er kan een oraal progestageen worden toegevoegd aan het transdermaal oestrogeen.
- Het is nooit aangewezen om de behandeling voort te zetten na de leeftijd van 65 jaar.
- In geval van voornamelijk urogenitale symptomen is een behandeling met oestrogenen voor vaginale toediening doeltreffend en veilig.

Bronnen

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Menopause: Diagnosis and Management (NICE Guideline NG23)*. NICE; 2015 Last updated 07 November 2024. Geraadpleegd op november 26, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
- 2 Aanpak van menopauze. Juryrapport van de consensusvergadering. Volledige (lange) versie. RIZIV, 30 mei 2024.
- 3 NG23 Menopause : Discussion aid on HRT and the likelihood of some medical conditions 07 November 2024.
- 4 US Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(24):2463-2473. Beschikbaar op: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/RecommendationStatementFinal/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- 5 Clinical Guideline for the prevention and treatment of osteoporosis updated 2024. NOGG. <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.