



Consensusvergadering – 30 mei 2024

Aanpak van menopauze



Réunion de consensus – 30 mai 2024

La prise en charge de la ménopause

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Wetenschappelijk programma	11
Methodologie	19
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Programme scientifique	11
Méthodologie	19
Textes des experts	39

Voorwoord

Een van de opdrachten van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) is het organiseren van een consensusvergadering, normaal gezien in een frequentie van twee per jaar. Die vergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijkvoering inzake medicamenteuze behandelingen in een bepaald domein te evalueren ten aanzien van andere mogelijke behandelingen en om een synthese te maken van de huidige bewijzen en van de adviezen van experts in dat precieze domein. Deze consensusvergadering is al de 45e in een lange reeks en betreft de aanpak van menopauze.

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 experts 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).

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden volgens een welbepaalde methode georganiseerd, die ook verder in de brochure uitvoerig wordt beschreven. Een consensusconferentie is een methode om medische en professionele richtlijnen uit te werken met het oog op de vaststelling van een consensueel standpunt in een controverse over een medische procedure; daarbij is het einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusbesluiten op die een antwoord geven op bepaalde vragen. Daartoe baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht dat werd opgesteld door een onafhankelijke bibliografiegroep en anderzijds op uiteenzettingen door experts die de literatuur toelichten en vervolledigen. De experts moeten de waaier aan en de diversiteit van de bekende opinies over het onderwerp weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats waarin elke deelnemer (zowel van de jury als van het publiek) de gelegenheid krijgt om zijn standpunt toe te lichten. Vervolgens trekt de jury zich terug om in alle onafhankelijkheid een antwoord op de gestelde vragen te formuleren.

Deze specifieke methode werd gekozen om zoveel mogelijk bewijzen aan te voeren in de consensusbesluiten die de jury heeft opgesteld, rekening houdende met het advies van de deskundige klinici in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury bieden bovendien een garantie op relevante besluiten voor de klinische praktijkvoering in het kader van de gekozen aanpak. Die werkwijze kan leiden tot een verschil tussen de besluiten die uit die consensusconferenties voortvloeien en de richtlijnen of aanbevelingen die bij een andere methodologische aanpak worden geformuleerd – alhoewel we binnen het organisatiecomité de gehanteerde methodologie zoveel mogelijk proberen af te stemmen op andere bestaande richtlijnen én aan de internationaal aanvaarde kwaliteitsvereisten.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft met de efficiënte samenwerking van alle leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid, zodat een antwoord kan worden geboden op de vragen betreffende de dagelijkse praktijkvoering inzake menopauze.

Bedankt aan iedereen voor de enorme geleverde inspanningen om deze consensusvergadering tot een geslaagd einde te brengen.

Prof. Dr. Guy Hans
Voorzitter van het organisatiecomité

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) est d'organiser une réunion de consensus normalement à une fréquence de deux par an. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres traitements possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. Cette réunion de consensus est déjà la 45^e d'une longue série et concerne le traitement de la ménopause.

Ce thème a été proposé par les membres du CEM, qui se sont appuyés sur un certain nombre de controverses qui entourent le sujet dans la pratique clinique. La prise en charge de la ménopause concerne un grand nombre de femmes d'âges différents, et s'étend à une large gamme d'options thérapeutiques différentes. Les mesures d'accompagnement y occupent aussi une place très importante. L'importance de la question est également soulignée par le fait qu'un appel a également été lancé par le parlement fédéral pour améliorer la compréhension de la ménopause, intensifier l'étude scientifique de la question et rationaliser l'approche. Toutes ces questions seront abordées en détail lors de cette réunion de consensus.

Une fois de plus, nous avons dû restreindre le nombre de sujets qui seront abordés lors de la réunion de consensus. Malgré cette limitation, nous sommes convaincus que tous les aspects importants, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, seront suffisamment développés, et ce, pour tous les groupes d'âge. À cet égard, nous sommes heureux de pouvoir faire appel à des intervenants de haut vol. Enfin, je voudrais également remercier les experts qui ont participé au Comité d'organisation, en particulier pour les efforts déployés lors de la préparation de ce sujet complexe.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que des gynécologues mais aussi des neurologues, des gériatres, etc.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Méthodologie

Les réunions de consensus du CEM sont organisées selon une méthode bien précise qui est également décrite en détail plus loin dans la brochure. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des guides de pratique médicaux et professionnels qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. À cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées.

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et les guides de pratique ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique - bien qu'au sein du Comité d'organisation, nous essayons d'aligner autant que possible la méthodologie utilisée sur d'autres guides de pratique existants ainsi que sur les exigences de qualité internationalement reconnues..

Remerciements

Le Comité d'organisation de la présente réunion de consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne concernant la ménopause.

Merci à tous pour les efforts énormes consentis afin de mener à bien cette réunion de consensus.

Prof. Dr Guy Hans
Président du Comité d'organisation

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation, groupe
bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Herman Depypere, Serge Rozenberg

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Juryvoorzitter: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

RIZIV: Lies Grypdonck, Els Soete

Bibliografiegroep

BCFI/CBIP

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

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

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Hélène Henry
- Margot Van Geem

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Pieter-Jan Verhulst
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

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

Vertegenwoordigers van het publiek

- Ilse De Vooght

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Guy Hans

Secrétaire : Herman Beyers (INAMI)

Experts : Herman Depypere, Serge Rozenberg

Représentants du groupe bibliographique : Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres du CEM : Peter Dieleman, Kris Van haecht

INAMI : Lies Grypdonck, Els Soete

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP

Jury

Représentants des médecins

- Virginie Bedoret (médecin généraliste)
- Liesje Eyckmans (médecin généraliste)
- Pascale Grandjean (gynécologue) *Vice-présidente*
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) *Président*
- Michèle Leunen (gynécologue)
- Jean Vandromme (gynécologue)

Représentants des organismes assureurs

- Hélène Henry
- Margot Van Geem

Représentants des pharmaciens

- Pieter-Jan Verhulst
- Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Kristien Paridaens (infirmière)
- Gauthier Wagneur (infirmier)

Représentants du public

- Ilse De Vooght

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30 Onthaal

09u15 Toespraak

Dr. Lucien Hoekx, Vertegenwoordiger van mijnheer Frank Vandenbroucke, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u25 Inleiding en methodologie van de consensusvergaderingen

Prof. Guy Hans, UA, Voorzitter van het Organisatiecomité, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u35 Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen

Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

09u45 Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie

Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Algemene inleiding

09u55 Commentaar van de deskundige

Dr. Linda Ameryckx, UZA

10u15 Discussie

2. Farmacologische behandelingsmogelijkheden

10u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Dr. Natasja Mortier, Bibliografiegroep BCFI

10u40 Commentaar van de deskundige

Dr. Anne Firquet, Hôpital de la Citadelle Liège

11u05 Discussie

11u20 Pauze

3. Invloed van HST op het bewegingsstelsel

- 11u40** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI
- 11u50** [Commentaar van de deskundige](#)
Dr. Aurélie Joris, CHU Saint-Pierre
- 12u10** [Discussie](#)

4. Invloed van HST op neurologische en psychologische symptomen

- 12u25** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek](#)
Prof. Jean-Marie Maloteaux, Bibliografiegroep BCFI
- 12u35** [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Herman Depypere, UGent
- 12u55** [Discussie](#)

13u10 [Lunch](#)

5. Invloed van HST op cardiovasculaire aandoeningen

- 14u00** [Samenvatting van het bibliografisch onderzoek voor delirium](#)
Dr. Abdelbari Baitar, Bibliografiegroep BCFI
- 14u10** [Commentaar van de deskundige](#)
Prof. Serge Rozenberg, ULB
- 14u30** [Discussie](#)

6. Kankerrisico van HST

14u45 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Dr. Abdelbari Baitar, Bibliografiegroep BCFI

14u55 Commentaar van de deskundige

Prof. Patrick Neven, KUL

15u20 Discussie

15u35 Pauze

7. HST bij risicopopulaties

15u55 Commentaar van de deskundige

Dr. Myriam Struyven, Eeklo

16u15 Discussie

8. Niet-hormonale menopauzale behandelingswijzen

16u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Dr. Barbara Bosier, Bibliografiegroep BCFI

16u40 Commentaar van de deskundige

Prof. Gert Laekeman, KUL

17u00 Discussie

17u15 Einde

Programme scientifique

08h30 **Accueil**

09h15 **Allocution**

Dr Lucien Hoekx, Représentant de M. Frank Vandenbroucke, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique

09h25 **Introduction et méthodologie des réunions de consensus**

Prof. Guy Hans, UA, Président du Comité d'organisation, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

09h35 **Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques**

Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

09h45 **Chiffres sur l'usage du traitement hormonal de la ménopause**

Prof. Marc Van de Castele, Service des soins de santé INAMI

1. Introduction générale

09h55 **Commentaires de l'expert**

Dr Linda Ameryckx, UZA

10h15 **Discussion**

2. Schémas de traitement pharmacologique

10h30 **Résumé de la recherche bibliographique**

Dr Natasja Mortier, Groupe bibliographique CBIP

10h40 **Commentaires de l'expert**

Dr Anne Firquet, Hôpital de la Citadelle Liège

11h05 **Discussion**

11h20 **Pause**

3. Influence du THM sur le système locomoteur

- 11h40** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP
- 11h50** [Commentaires de l'expert](#)
Dr Aurélie Joris, CHU Saint-Pierre
- 12h10** [Discussion](#)

4. Influence du THM sur les symptômes neurologiques et psychologiques

- 12h25** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Prof. Jean-Marie Maloteaux, Groupe bibliographique CBIP
- 12h35** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Herman Depypere, UGent
- 12h55** [Discussion](#)
- 13h10** [Lunch](#)

5. Influence du THM sur les maladies cardiovasculaires

- 14h00** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Abdelbari Baitar, Groupe bibliographique CBIP
- 14h10** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Serge Rozenberg, ULB
- 14h30** [Discussion](#)

6. Risques de cancers associés au THM

- 14h45** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Abdelbari Baitar, Groupe bibliographique CBIP
- 14h55** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Patrick Neven, KUL
- 15h20** [Discussion](#)
- 15h35** [Pause](#)

7. THM dans des populations à risques

- 15h55** [Commentaires de l'expert](#)
Dr Myriam Struyven, Eeklo
- 16h15** [Discussion](#)

8. Traitements non-hormonaux de la ménopause

- 16h30** [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Barbara Bosier, Groupe bibliographique CBIP
- 16h40** [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Gert Laekeman, KUL
- 17h00** [Discussion](#)
- 17h15** [Fin](#)

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité) bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst “Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)”.

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

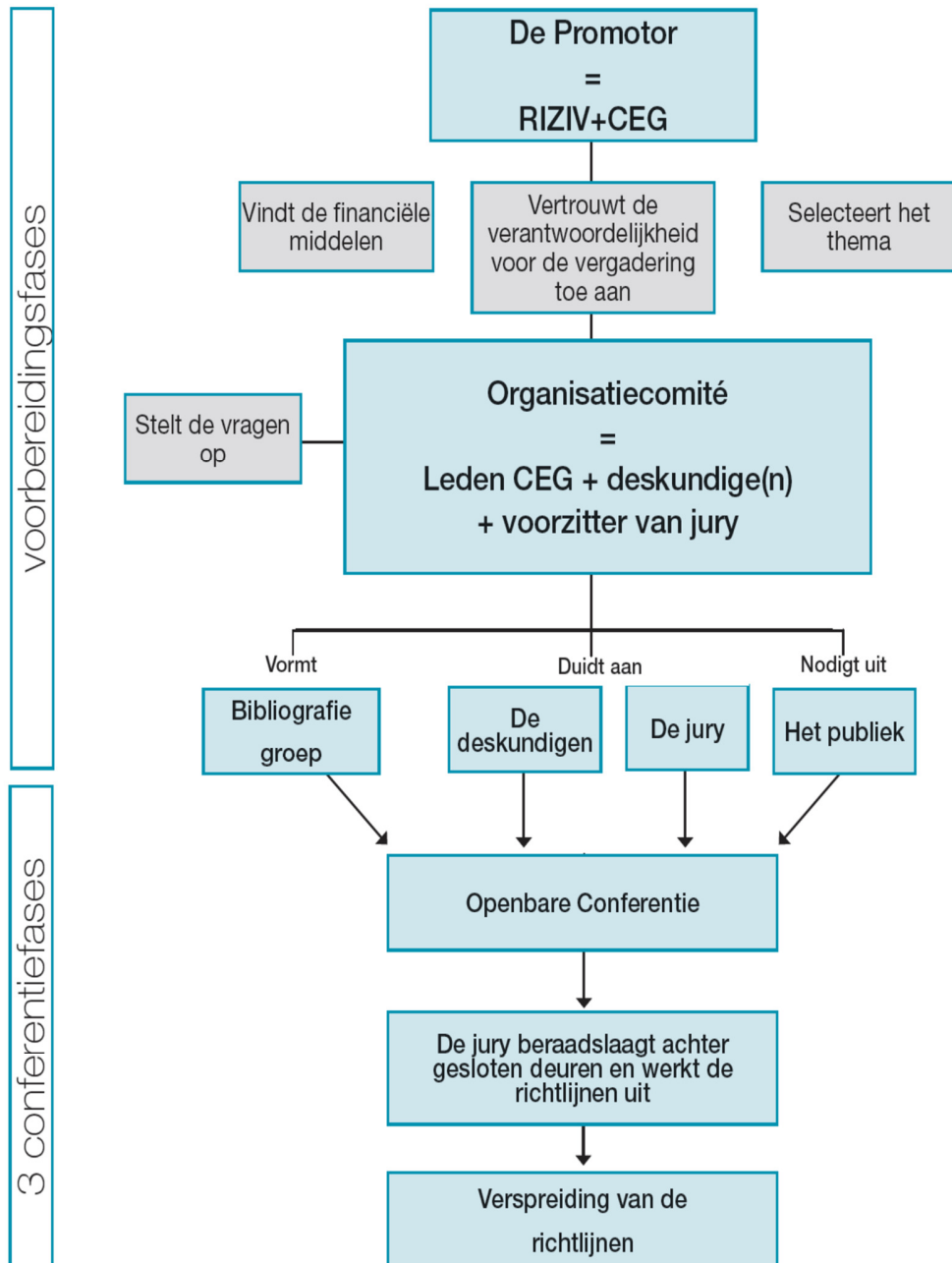
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)
- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)

- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

Profiel

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury gegeven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdOCUMENTEN worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten,

Geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

- ➔ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

- De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- o algemeenheden vermijden
- o in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- o duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- o praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verskillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1990, 16 : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

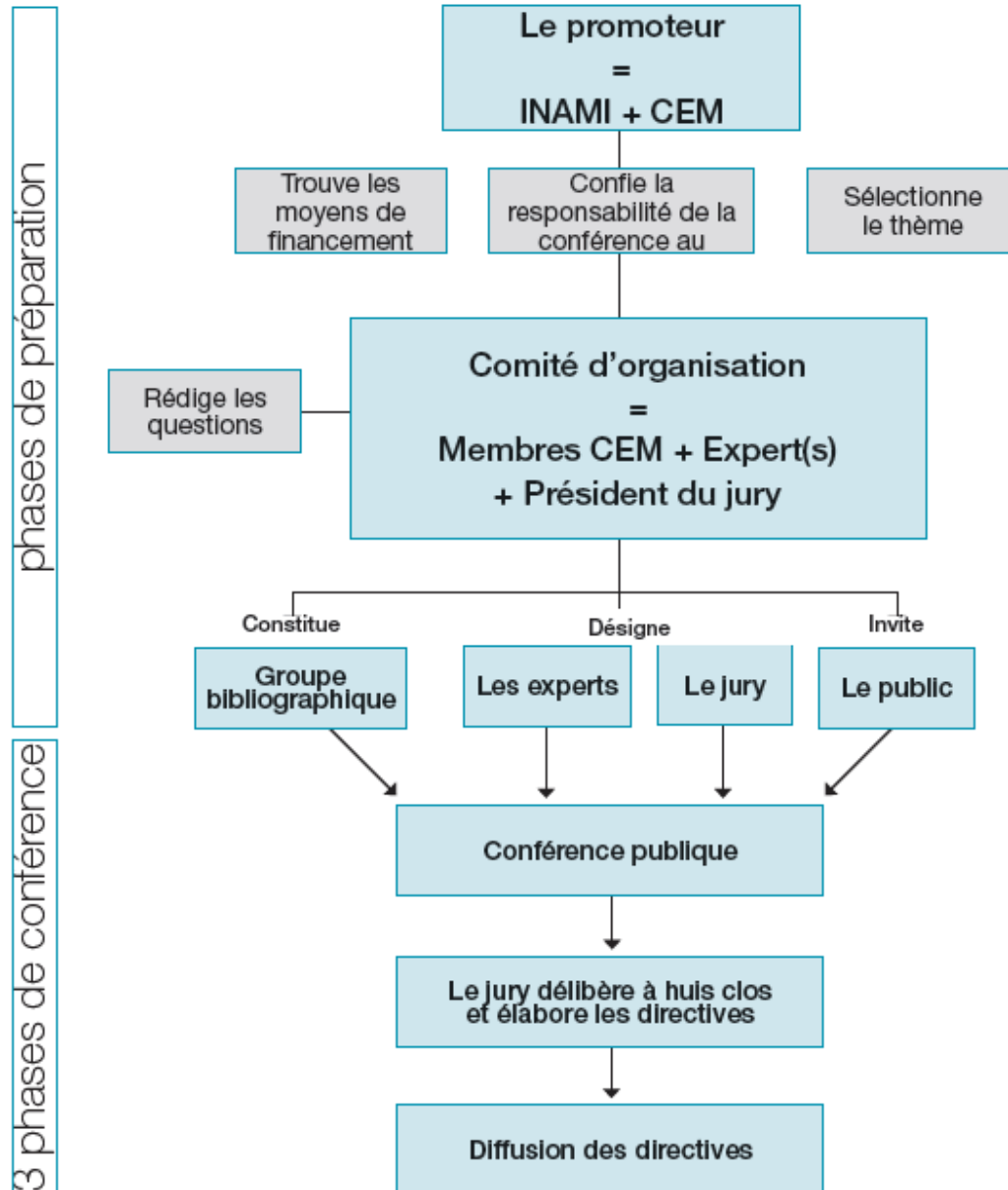
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné ?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur ?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur ?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation ?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation ?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé ?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

33 Consensus – Méthodologie

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

Profil

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury ?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel – les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- Avant la conférence publique, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions pendant la conférence publique. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

34 Consensus – Méthodologie

- Lors de la session de “travail à huis clos”, le jury procède à la rédaction d’un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées “texte court”. Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé “texte long”, qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le “texte court” et le “texte long” sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l’issue de la conférence publique) ; le travail est intensif.
- A l’issue de la conférence, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres : ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l’analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d’organisation.

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l’une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d’organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d’information. Le travail analytique se base sur des principes d’analyse de littérature (4-16) et permet d’identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts ?

Ils sont choisis par le Comité d’organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d’organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

➔ Les experts doivent refléter l’éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts ?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d’organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d’organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d’organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

➔ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l’expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc.) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1990, 16 : 341-3.

Cijfermateriaal over gebruik van hormonale substitutietherapie



Chiffres sur l'usage du traitement hormonal de la ménopause

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige
verzorging RIZIV

NL 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.

FR Introduction

La classification des médicaments selon le Répertoire Commenté du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique a été suivie. Le Chapitre en question est le chapitre 6.3.: Ménopause et substitution hormonale.

Veillez noter que plusieurs médicaments ont plus d'une indication; il n'a pas été possible de corriger cela dans les registres à disposition. Pour les médicaments remboursés par l'INAMI, la base de données Pharmanet-INAMI a été consultée et ceci pour les années 2021 – 2022 – 2023 ; pour l'année 2023 une extrapolation des données des 8 premiers mois à 12 mois a été effectuée. Pour l'ensemble des médicaments non-remboursés et remboursés, la base de données LMPB d'Iqvia a été consultée ; il s'agit de données de vente pour les années 2021 – 2022 – 2023 dans les officines ouvertes au public en Belgique.

Afkortingen – Abréviations

M € : miljoen EURO – million d'EURO

M units: miljoen eenheden – million d'unités

Acknowledgements

Marc DE FALLEUR

Joos TIELEMANS

Lisa VERVUEREN

Oestrogenen en menopauze - Estrogènes dans la prise en charge de la ménopause

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

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Per os – voie orale	2,1	2,0	1,8
Transdermaal – voie transdermique	3,2	3,2	3,8
Vaginaal – voie vaginale	3,5	3,7	4,0
TOTAAL – AU TOTAL	8,8	8,9	9,6

Volumina uitgedrukt in stuks bvb aantal tabletten, crème doses, pleisterdoses enz

Volumes exprimés en unités p.ex. nombre de comprimés, doses de crème, doses en dispositifs transdermiques etc :

M units	2021	2022	2023
Per os – voie orale	12,2	12,1	10,6
Transdermaal – voie transdermique	24,0	24,6	29,0
Vaginaal – voie vaginale	3,9	4,0	4,4
TOTAAL – AU TOTAL	40,1	40,7	44,0

Waaronder vergoed – dont remboursés :

	2021	2022	2023
RIZIV-uitgaven – Dépenses INAMI (EURO)			
AACIFEMINE estriol(e)	416.452	398.594	388.234
PROGYNOVA estradiol(e)	534.550	617.402	636.971
OESTROGEL estradiol(e)	1.688.242	1.733.182	1.974.680
Remgelden – Quote-parts patient (EURO)			
AACIFEMINE estriol(e)	70.915	66.966	62.422
PROGYNOVA estradiol(e)	98.227	110.551	109.128
OESTROGEL estradiol(e)	562.706	568.455	633.371
Counting units			
AACIFEMINE estriol(e)	1.720.610	1.629.926	1.012.761
PROGYNOVA estradiol(e)	5.855.578	6.721.689	6.647.711
OESTROGEL estradiol(e)	20.375.104	20.731.264	23.093.568

	2021	2022	2023
Aantal patiënten – Nombre de patientes			
AACIFEMINE estriol(e)	10.711	9.600	/
PROGYNOVA estradiol(e)	25.056	24.956	/
OESTROGEL estradiol(e)	63.392	66.021	/

Oestroprogestagenen en menopauze - Associations estroprogestatives dans la prise en charge de la ménopause

FEMOSTON, KLIMEDIX, ANGELIQ, TRISEQUENS, BIJUVA, ACTIVEVLE, LACLIMELLA, VELBIENNE, KLOGEST

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Per os – voie orale	10,1	9,8	11,0

Volumina uitgedrukt in aantal tabletten

Volumes exprimés en nombre de tablettes :

M units	2021	2022	2023
Per os – voie orale	20,2	19,8	21,9

Waaronder vergoed – dont remboursés :

	2021	2022	2023
RIZIV-uitgaven – Dépenses INAMI (EURO)			
TRISEQUENS estradiol(e), norethisteron(e)	57.804	62.340	59.502
Remgelden – Quote-parts patients (EURO)			
TRISEQUENS estradiol(e), norethisteron(e)	15.780	16.575	15.531
Counting units			
TRISEQUENS estradiol(e), norethisteron(e)	386.316	406.392	382.914
Aantal patiënten – Nombre de patientes			
TRISEQUENS estradiol(e), norethisteron(e)	1.643	1.671	/

Tibolon - Tibolone

HERIA, LIVIAL, SEMPRELUNA

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Per os – voie orale	2,9	2,6	2,6

Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

Volumes exprimés en nombre de comprimés :

M units	2021	2022	2023
Per os – voie orale	6,7	6,2	6,2

Prasteron - Prastérone

INTRAROSA

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Vaginaal – voie vaginale	0,2	0,2	0,2

Volumina uitgedrukt in aantallen ovulen

Volumes exprimés en nombre d'ovules :

M units	2021	2022	2023
Vaginaal – voie vaginale	0,2	0,2	0,2

Associatie oestrogenen + bazedoxifeen - Association d'estrogènes + bazédoxifène

DUAVIVE

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Coûts exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Per os – voie orale	0	0	< 0,0

Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

Volumes exprimés en nombre de comprimés :

M units	2021	2022	2023
Per os – voie orale	0	0	< 0,0

Medicamenten op basis van planten - Médicaments à base de plantes

Cimicifuga racemosa DONNAFYTA MENO

Zakencijfers uitgedrukt in publieksprijs

Chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Per os – voie orale	0,2	0,2	0,1

Volumina uitgedrukt in aantallen comprimés

Volumes exprimés en nombre de comprimés :

M units	2021	2022	2023
Per os – voie orale	0,5	0,4	0,3

TOTAAL MEDICAMENTEN VOOR MENOPAUZE EN HORMONALE SUBSTITUTIE

= optelsom van de data in alle vorige tabellen

TOTAL DES MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE

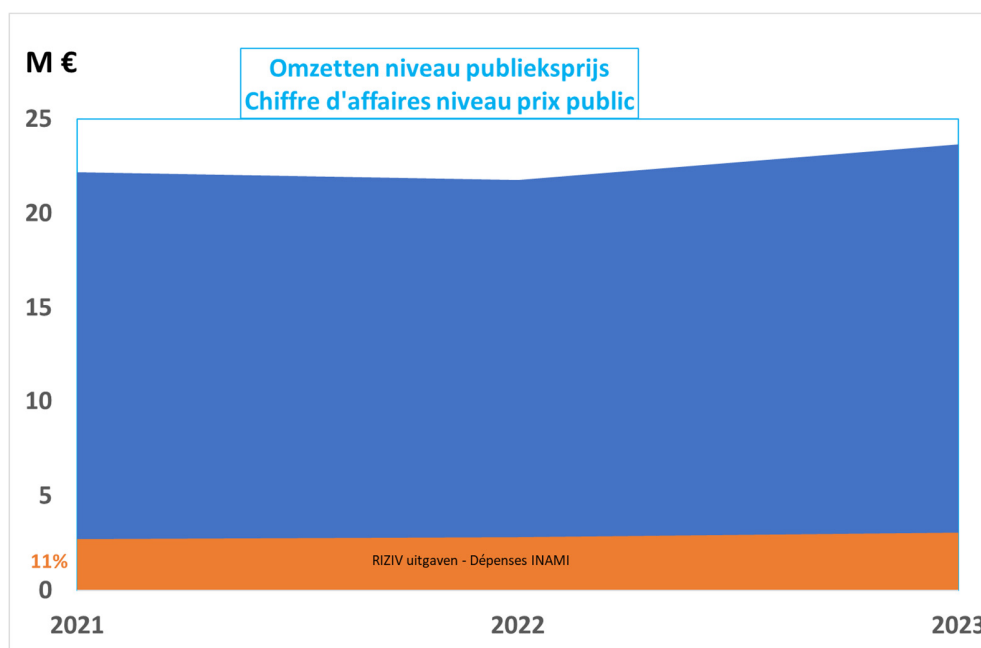
= grand total des données de tous les tableaux précédents

Totale zakencijfers uitgedrukt in publieksprijzen

Total des chiffres d'affaires exprimés au niveau prix public :

M €	2021	2022	2023
Alle toedieningswijzen – Toute mode d'administration	22,2	21,7	23,7

Waarvan 11% vergoed – dont 11% remboursés :

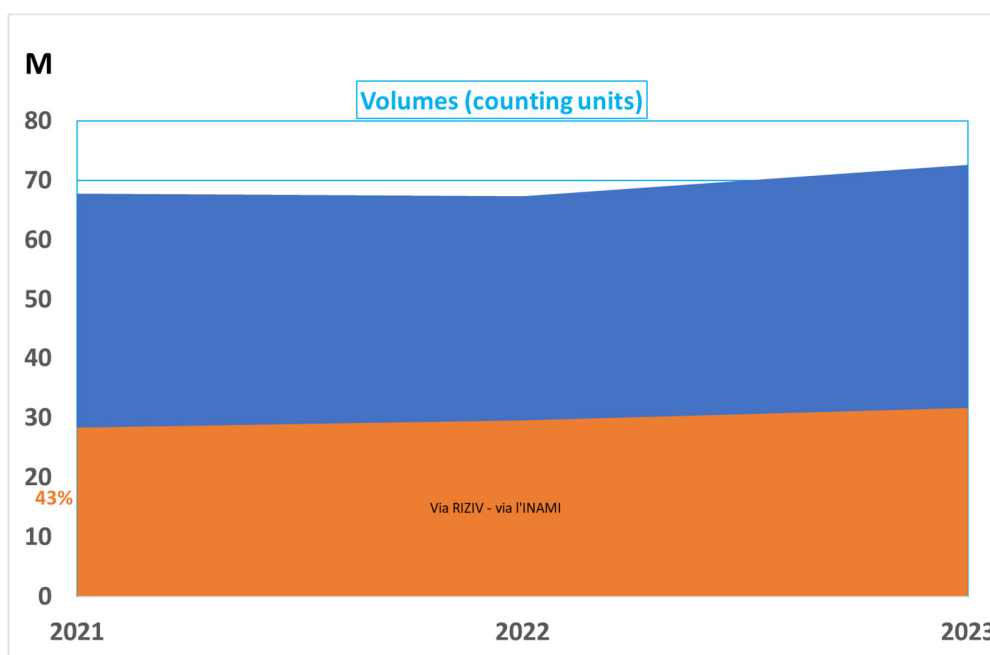


Totale volumina uitgedrukt in stuks

Total des volumes exprimés en unités :

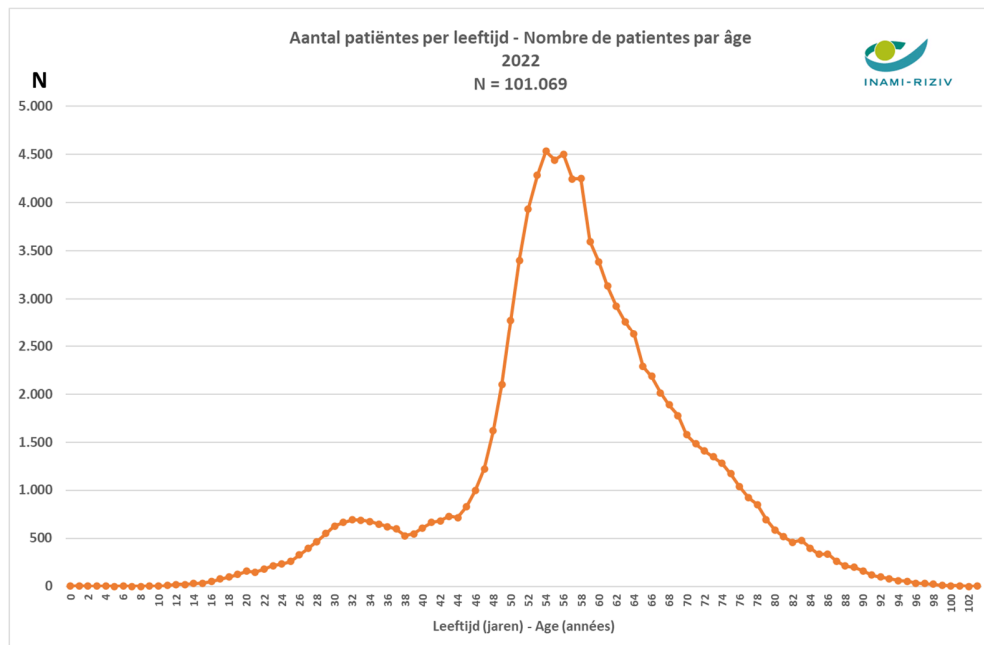
M units	2021	2022	2023
Alle toedieningswijzen – Toute mode d'administration	67,7	67,4	72,6

Waarvan 43% vergoed – dont 43% remboursés :



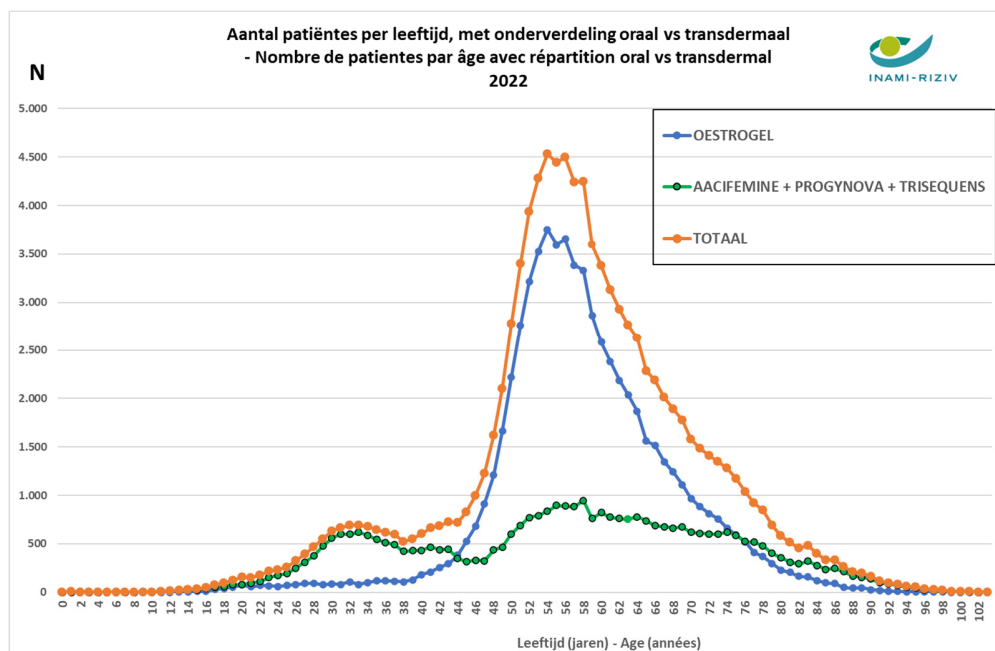
Leeftijdsverdeling patiënten die een vergoedbaar medicament namen in 2022

Distribution par âge des patientes prenant un médicament remboursable en 2022 :



Met onderverdeling oraal vs transdermaal

Avec répartition voie orale vs voie transdermale:



NL - 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 tabl, 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.

FR - Discussion et conclusion

1. La classification pharmacologique du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique a été suivie.
2. Dans cette classe, la plupart des médicaments sont utilisés en dehors du cadre de l'assurance-maladie : 89% exprimé en chiffres d'affaires et 57% en termes de volume. Il en est déduit que les associations d'estroprogestatifs plus chers représentent une partie importante hors assurance-maladie.
3. Dans les médicaments remboursables, c'est l'OESTROGEL gel transdermique qui est le plus utilisé. Hors assurance-maladie, le FEMOSTON en comprimés, un estroprogestatif, est le plus utilisé.
4. Sont peu utilisés : prastérone ou déhydroépiandrostérone ; l'association estrogènes + bazédoxifène ; l'extrait sec de la racine du Cimicifuga racemosa ou de l'actée à grappe.

Algemene inleiding



Introduction générale

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Linda Ameryckx, UZA



CONSENSUSVERGADERING AANPAK MENOPAUZE

Beschrijving klinisch beeld en diagnose

Dokter ameryckx Linda
gynaecologe
Universitair ziekenhuis Antwerpen
member of the board of the Belgian Menopause Society

1 Hoe wordt 'menopauze' gedefinieerd?

- 1.1. 'Natuurlijke menopauze': het uitblijven van de menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden a.g.v. 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.
- 1.2. 'Geïnduceerde menopauze' : het uitblijven van de menstruatie t.g.v. heelkundige verwijdering van beide ovaria of een iatrogene destructie van ovariële activiteit (o.a. na chemotherapie of radiotherapie)
- 1.3. 'Premature menopauze' en 'vroeg 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 'vroeg' 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 (51j).
- 1.4. 'Premenopauze': de reproductieve periode vanaf de menarche tot de laatste menstruatie.
- 1.5. 'Postmenopauze': de periode vanaf de laatste menstruatie of sinds het chirurgisch verwijderen van de eierstokken.
- 1.6. '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.
- 1.7. '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 '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. 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 (levonorgestrel-releasing intrauterine device) met vasomotorische klachten : 'perimenopauze of menopauze'.
- 2.2. Endocriene investigaties:
 - 2.2.1. FSH en oestradiol: (Fig1)
 - 2.2.1.1. FSH waarden stijgen en oestradiolwaarden dalen sterk en permanent in de 'menopauze'.
 - 2.2.1.2. 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 (2). Oestradiol waarden schommelen tussen hypo- maar ook hyper- oestrogene waarden. Ze zijn daarom niet bruikbaar in diagnose stelling van de perimenopauze.

2.2.1.3. Het is dan ook niet aangewezen systematisch FSH en oestradiol te bepalen bij vrouwen > 45 jaar.

2.2.1.4. De test is eveneens zinloos bij vrouwen die de gecombineerde anti conceptiepil gebruiken, de minipil of een hoog gedoseerd progestageen preparaat.

2.2.1.5. Indicatie FSH en oestradiol investigatie:

2.2.1.5.1. Vrouwen < 45j met vasomotorische klachten en veranderingen in menstruele cyclus of LNG-IUD

2.2.1.5.2. Vrouwen < 40 jaar: minimaal 2x bepalen met interval v 4-6 weken

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

2.2.2.1. Indicatie TSH en T4 investigatie:

2.2.2.1.1. wanneer relevante symptomen aanwezig zijn

2.2.2.1.2. wanneer de klachten niet verbeteren bij behandeling met MHT (menopauzale hormoontherapie).

2.2.2.1.3. Vrouwen < 45 jaar met vasomotorische klachten en/of veranderingen in menstruele cyclus.

2.2.3. Prolactine

2.2.3.1. Indicatie investigatie:

2.2.3.1.1. Relevante klachten: o.a. bilaterale melkafscheiding

2.2.3.1.2. Vrouwen < 45 jaar met veranderingen in de menstruele cyclus

2.2.4. Zwangerschapshormoon: HCG

3. Klinische uitingen van de menopauze en epidemiologisch patroon: (fig.2)

3.1. Vasomotorische symptomen: vapers en nachtzweeten (3)

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

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

3.1.3. Risicofactoren: late perimenopauze en vroege postmenopauze, Afrikaanse etniciteit, roken, obesitas , depressieve gemoedstoestand (bi directioneel effect) .

3.1.4. Duur: starten vaak reeds tijdens de perimenopauze en persisteren gemiddeld 7.4 j, 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 (fig 3): (a) vroeg begin van vasomotorische symptomen 11 jaar voor laatste menstruatie met een afname snel nadien, (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 en (d) aanhoudend lage frequentie van vasomotorische klachten. (3)

- 3.1.5. Effect: onderbroken nachtrust, vermoeidheid, concentratiestoornissen, depressieve gevoelens en angsten, verminderde levenskwaliteit. Ze gaan vaak gepaard hart palpaties.
- 3.1.6. Link met gezondheid? Meer en meer studies (WHI, HERS, SWAN) vinden een associatie tussen frequentie en persisterend karakter van hot flushes en aanwezigheid van onderliggende cardiovasculaire risicofactoren (endotheel dysfunctie, aorta calcificaties, hogere intima media dikte, hypertensie). Hot flushes zijn mogelijk een uiting van onderliggende negatieve verandering van de bloedvaten. Daarnaast zien we een lagere botdensiteit en hogere bottenomzet bij vrouwen die vaker vasomotorische klachten hebben. (4)
- 3.1.7. Andere etiologie van hot flushes: schildklierdysfunctie (hypo- of hyperthyroïdie); hypo- of hyperglycemie; hypo- of hypertensie; kanker; mastocytose.
- 3.2. Stemningswisselingen en depressie:
 - 3.2.1. 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
 - 3.2.2. Vrouwen met een voorgeschiedenis van PMS (premenstrueel syndroom) klachten, postnatale depressie of depressie blijken extra gevoelig.
 - 3.2.3. 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, mogelijks 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. (5)
- 3.3. 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=1258 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 vapers 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. (6) 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)
- 3.4. Concentratieproblemen, geheugenproblemen en brainfog: ongeveer 60 % vrouwen van middelbare leeftijd melden geheugen problemen tijdens de transitie periode. Longitudinale analyses tonen een tijdelijke, subtiele afname van cognitieve prestaties

tijdens de perimenopauze dat herstelt in de postmenopauze. Men merkt voornamelijk een afname in verwerkingssnelheid en verbaal episodisch geheugen. In het bijzonder vrouwen met depressieve symptomen of angststoornissen scoren respectievelijk slechter op deze testen. Leeftijd gerelateerde achteruitgang van cognitieve functies start later na de menopauze en is gelinkt eerder aan leeftijd dan aan de tijd sinds de laatste menstruatie. (7)

- 3.5. 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. (7) (8)
- 3.6. Gewichtstoename, vetverdeling
 - 3.6.1. 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.
 - 3.6.2. 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.
- 3.7. Musculo- skeletale symptomen: spier- en gewrichtspijnen
 - 3.7.1. De prevalentie van musculo skeletale 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 zelf reducerend en dus tijdelijk. Osteoarthritis 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. (9)
- 3.8. Genito-urinaire symptomen: het genito-urinair syndroom van de menopauze zijn symptomen geassocieerd aan de gevolgen van oestrogeen deficiëntie t.h.v. de labia, vagina, urethra, blaas, bekkenbodemspieren, ligamenten en fascia. (7)
 - 3.8.1. Vulvovaginale atrofie is een chronische en progressieve aandoening dat ontstaat a.g.v. 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:
 - 3.8.1.1. Vaginale droogte door verminderde lubricatie (~ 19% in vroege perimenopauze ~ 34 % tijdens de postmenopauze)
 - 3.8.1.2. Vaginale branderigheid en irritatie
 - 3.8.1.3. Oppervlakkige dyspareunie
 - 3.8.1.4. Verminderd libido door bovenvermelde klachten alsook dalende testosteron waarden.(~ 64%)
 - 3.8.1.5. Gevoeligheid voor vaginale infecties door verstoring van de vaginale PH en het vaginale microbiom.

- 3.8.2. Urinaire klachten:
 - 3.8.2.1. 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. (10)
 - 3.8.2.2. Pollakiurie , 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 om een verband aan te tonen tussen oestrokeendeficiëntie en overactieve blaas na de menopauze. Het positieve effect van lokale vaginale oestrogenen werd duidelijk aangetoond. (10)
 - 3.8.2.3. Récurrente urineweg infecties treffen vrouwen in de postmenopauze disproportioneel vaker dan in de premenopauze. (15-20 % vrouwen tussen 75-70j heeft bacteriurie). Een veranderend urobioom en vaginaal microbioom verminderen de natuurlijke defensie tegen zowel vaginale als urineweginfecties. Bij oudere postmenopauzale dames heeft een veranderende anatomie (cystoecoele met urineresidu) en eventuele diabetes tevens een bevorderend effect.
- 3.9. Subklinische uitingen gelinkt aan de menopauze transitie (niet aan leeftijd): (4) (1)
 - 3.9.1. verschillende lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-C en apolipoproteïne B-niveaus) stijgen dramatisch tijdens de late transitieperiode.
 - 3.9.2. Toename incidentie metabool syndroom
 - 3.9.3. Vasculaire gezondheid: meer arteriosclerose van de carotide arteries alsook toename van vasculaire stijfheid.
 - 3.9.4. 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.
4. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil tussen menopauze en menopauzale klachten?
 - 4.1. 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.
 - 4.2. 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. (4) 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 lichaamsvet compositie), 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.

5. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?

- 5.1. De menopauze transitie en postmenopauze brengen veranderingen in het hormonale milieu, het fysisch en psychologisch welzijn alsook heel wat metabole veranderingen t.h.v. 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. (11)
- 5.2. Levensstijladvies : aanpak van levensstijlfactoren heeft een positief effect op menopauze symptomen en de algemene gezondheid. Het is een belangrijke hoeksteen van het menopauze beleid!
 - 5.2.1. 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.
 - 5.2.2. Evenwichtig en gezond dieet: de energie inname moet in balans zijn met het energieverbruik.
 - 5.2.2.1. 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. (12) 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 dat dit voedingspatroon:
 - vasomotorische symptomen verbeteren
 - Cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk, cholesterol en bloedglucosewaarden verbeteren
 - de stemming verbeteren en symptomen van depressie
 - 5.2.2.2. Adequate calcium inname: 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. (13)

- 5.2.2.3. Adequate vitamine D inname: 600-1000 IE vitamine D/d 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 25OHD ≥ 20 ng/ml (≥ 50 nmol/l) na te streven, met een bovengrens van ≤ 50 ng/ml (≤ 125 nmol/l). (13)
- 5.2.3. Rookstop
- 5.2.4. Beperken alcoholconsumptie
- 5.2.5. Voldoende beweging
 - 5.2.5.1. 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. (14)
 - 5.2.5.2. Spierversterkende oefeningen bij matige of hogere intensiteit die betrekking heeft op alle belangrijke spiergroepen : 2 of meer dagen per week
- 5.3. Individuele en holistische aanpak: Opmaken van een individueel dossier m.b.t
 - 5.3.1. Anamnese klachten patroon en leeftijd
 - 5.3.2. risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, trombose, osteoporose, borstkanker alsook mogelijke contra-indicaties voor eventuele hormonale of niet hormonale therapie.
 - 5.3.3. Fysiek onderzoek i.f.v klachten en in het kader van preventie. Noteren van bloeddruk, gewicht, lengte, BMI en abdominale omtrek.
 - 5.3.4. Recente bloedafname beschikbaar? In kaart brengen van cardiovasculaire risico parameters: triglyceriden, cholesterol, glycemie, insuline resistentie.
 - 5.3.5. Up to date mammografie en notitie type borstklierweefsel?
 - 5.3.6. Botdensitometrie?
 - 5.3.6.1. Standaard wordt een botmeting in België pas terugbetaald vanaf 65 jaar.
 - 5.3.6.2. De Belgian Bone Club richtlijnen adviseren een vroegere screening vanaf 50 jaar (of vroeger bij vroegere menopauze) op basis van de aanwezigheid van een of meer van de volgende risicofactoren :
 - 5.3.6.3. de leeftijd van de menopauze als deze eerder optreedt (leeftijd ≥ 65 jaar), lage body Mass index (< 20 kg/m²), eerdere 'fragiliteit' fractures, heupfractuurgeschiedenis bij een eerstegraads familielid, gemeten lengte verlies ≥ 4 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 (≥ 1 /jaar) (13)
- 5.4. Individuele counseling rond mogelijkheden aanpak klachten van de perimenopauze en menopauze.
 - 5.4.1. Bespreken van niet hormonale alternatieven en hormonale substitutie.
 - 5.4.2. bespreken van de voor – en nadelen. Dit gebeurt best door 'absolute' risico's te vermelden (vb. het extra risico is x/1000 vrouwen/5 jaar gebruik t.o.v. een placebogroep)
- 5.5. Opmaak van een individueel behandelplan, in samenspraak met de patiënte, rekening houdend met risico-baten balans.

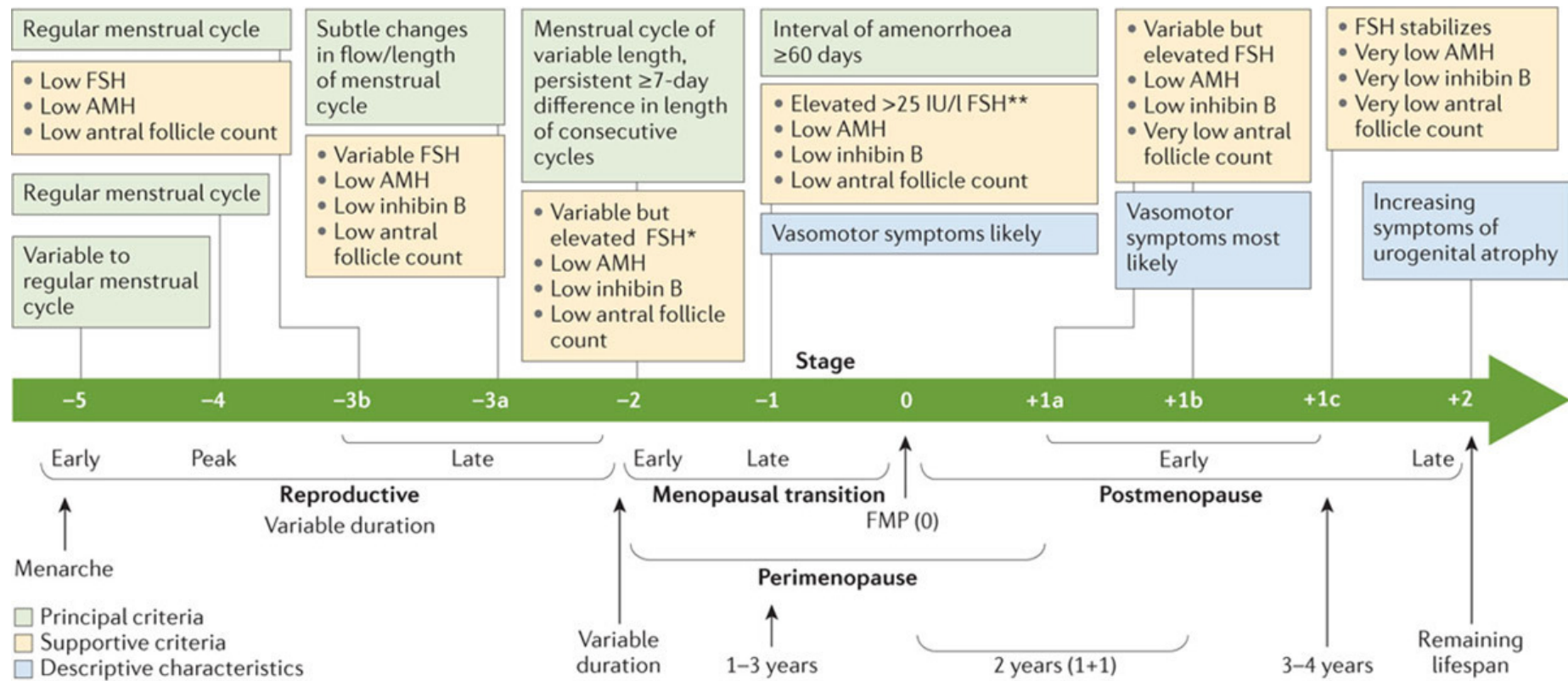
- 5.6. Evaluatie van opgestarte therapie na 3 maanden. Eventueel aanpassen therapie. Regelmatige opvolging tot therapie tevredenheid.
- 5.7. Jaarlijkse opvolging nadien.
 - 5.7.1. Aanpassen behandeling i.f.v leeftijd, duur therapie, indicatie opstarten therapie (vb. preventie osteoporose?), optreden nieuwe risicofactoren of beschikbaarheid nieuwe literatuur gegevens of nieuwe therapieën. Steeds in overleg en i.f.v de wens van de patiënte.
- 5.8. Opvolgen mammografie:
 - 5.8.1. Via bevolkingsonderzoek , 2 jaarlijks
 - 5.8.2. frequenter i.f.v individuele risicofactoren.
 - 5.8.3. Over het algemeen wordt frequentere mammografie niet aanbevolen bij MHT-gebruiksters.
- 5.9. Opvolgen botdensitometrie:
 - 5.9.1. Er is gebrek aan uniforme aanbevelingen over de periodiciteit van monitoring met DXA. De monitoring is afhankelijk van een eventuele behandeling, maar over het algemeen kan een tijdlijn van 2 tot 5 jaar worden overwogen. (13)
- 5.10. Multi disciplinaire samenwerking en verwijzing kan noodzakelijk zijn.

References

1. *The essential menopause curriculum for healthcare professionals: European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement.* **Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al.** 2022 Apr; Maturitas. , pp. 158:70-77.
2. *Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition.* **Hale G, Hughes C, Burger H et al.** Menopause: The Journal of The North American menopause society, Vol. 16, pp. 50-59.
3. *Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).* **Gold E, Colvin A, Avis N, et al. . Am J Public Health. 2006.** 2006, Am J Public Health, Vol. 96(7);, pp. 1226–1235.
4. *Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation.* **Thurston RC, Joffe H.** Sep 2011 , Obstet Gynecol Clin North Am, Vol. 38(3), pp. 489-501.
5. *Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years.* **Joyce T. Bromberger, Howard M. Kravitz. . Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Sep and 38(3):.** sept, 2011, obstet Gynecol Clin North Am, Vol. 38(3);, pp. 609–625.
6. *Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).* **Kravitz HM, et al.** 2017, Curr Sleep Med Rep. , Vol. 3(3), pp. 235–250.
7. *The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).* **EI Khoudary SR, et al.** 2019, Menopause, Vol. 26(10), pp. 1213–1227.
8. *Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review.* **EA, MacGregor.** Dec 2020 , Maturitas, Vol. 142, pp. 24-30.
9. *Musculoskeletal pain and menopause.* **FE., Watt.** 2018; Post Reprod Health , Vol. 24, pp. 34–43.

10. *Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide.* .**Russo E, Caretto M, Giannini Aet al.** 2021 Jan, Maturitas, Vol. 143, pp. 223-230.
11. *Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association.* **El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM et al.** Dec 2020, Circulation, Vol. 22, p. 142(25).
12. *The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position.* **Antonio Canoa, Skye Marshall, Irene Zolfarolia.** Sep 2020 , Maturitas, Vol. 139, pp. 90-97.
13. *The Belgian Bone Club:2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women.* **Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ et al.** sep 2020, Maturitas, pp. 139:69-89.
14. *behaviour, World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary.* December 2021.
15. *The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction.* **Robinson D, Cardozo LD.** 2003, Urology, Vol. 62, pp. 45–51.

Figuur 1



Figuur 2

SWAN: symptomen tijdens de menopauze en perimenopauze

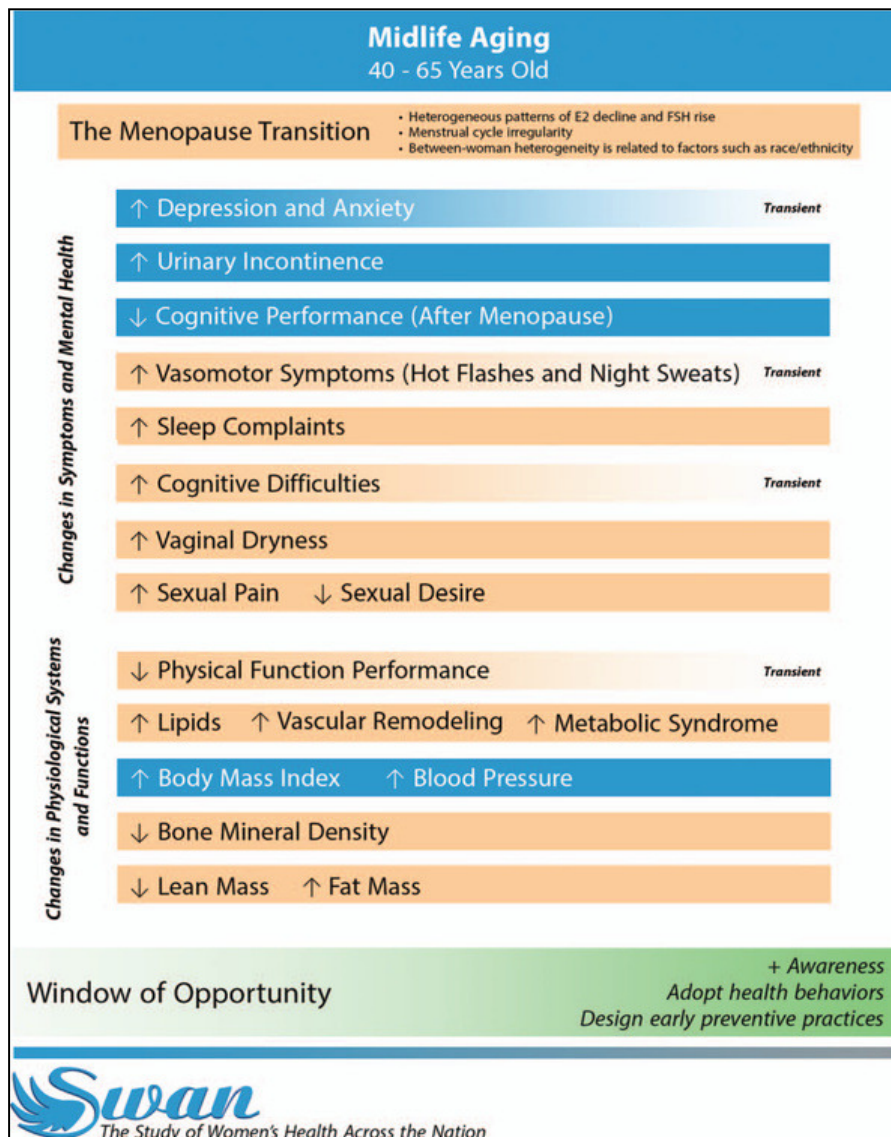
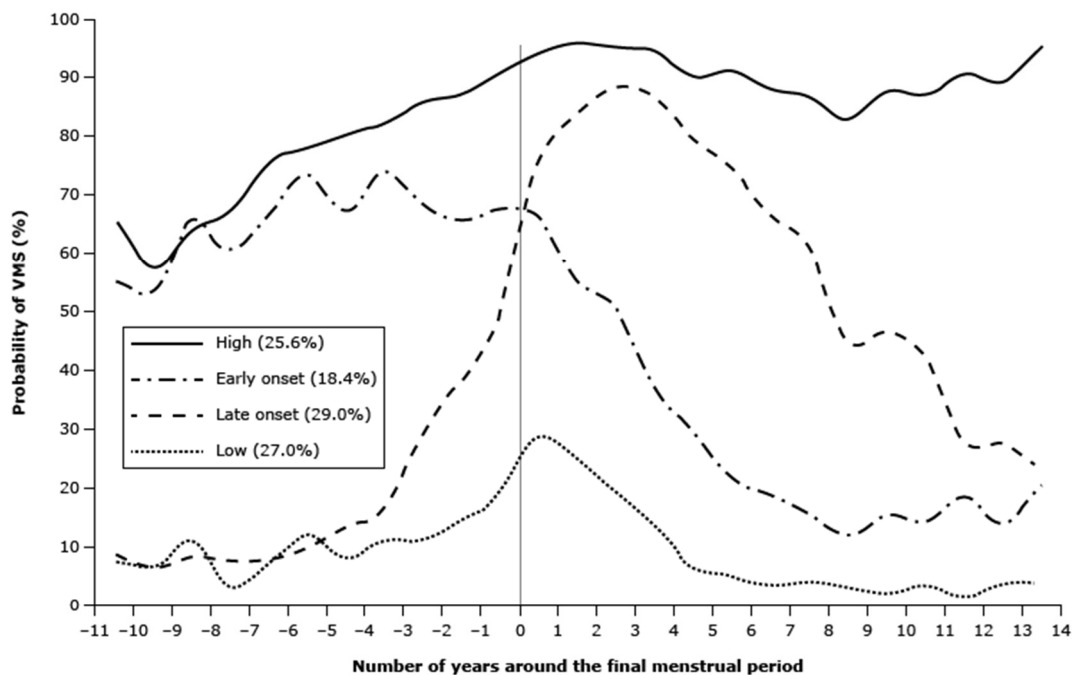


Fig.3

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.

Schémas de traitement pharmacologique



Farmacologische behandelingsmogelijkheden

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Anne Firquet, Hôpital de la Citadelle Liège

INAMI – RIZIV Consensus conference.

La prise en charge de la ménopause.

Schémas de traitements pharmacologiques de la ménopause.

Expert conseil : Dr Anne Firquet ,gynécologue.
Centre de Ménopause , hôpital de la Citadelle (ULiège).
Membre de la société belge de ménopause .

1.Introduction

Le THM (traitement hormonal de ménopause) est la solution la plus utilisée et la plus efficace pour pallier aux plaintes liées à la ménopause.

Toutes les femmes doivent avoir accès aux informations leur permettant de gérer au mieux cet aspect de leur vie et leur conséquences.

Nous tenterons de répondre aux six questions concernant le traitement pharmacologique, hormonal ou non, à proposer aux patientes dans le cadre de leur ménopause.

Pour cela, nous analyserons les conclusions présentées par le groupe de travail bibliographique et les commenterons par notre expertise et pratique clinique.

2. Avis et expertise

2.1 Quels sont les différents schémas de traitements pharmacologiques ?

2.1.1.Groupe bibliographique.

Il existe plusieurs types de « schémas » de prise d'un THM oestro-progestatif : séquentiel ou combiné. La durée recommandée pour la prise de progestatif dans le cadre d'un THM séquentiel doit être d'au moins 12 jours par mois.(1)

Un schéma combiné continu doit être privilégié en cas de bouffées vasomotrices au cours de la période d'arrêt, de symptômes liés aux variations hormonales (migraines) ou de difficultés d'observance du schéma séquentiel. Le groupe indique également que le schéma utilisé le plus souvent est le schéma combiné, en raison de sa supériorité en termes de risque endométrial (hyperplasie endométriale mieux contrôlée).

Il précise que les seules preuves de bonne qualité pour le rapport bénéfice/risque disponibles concernent l'association d'œstrogènes conjugués (ECE) et d'acétate de médroxyprogestérone mais qu'il manque de RCT de grande envergure comparant différentes préparations hormonales et formes d'administration.(2)

Le 17β-œstradiol est apparu également efficace pour la réduction des bouffées de chaleur.

Cependant, il indique que l'impact métabolique et le risque de thrombo-embolie veineuse du 17β-œstradiol et du valérate d'œstradiol administrés par voie orale sont inférieurs à ceux des ECE.

Les conclusions du groupe ne recommandent pas de protocole particulier comme étant associé au meilleur rapport bénéfice/risque. (3)

Concernant l'utilisation de la Tibolone , le groupe bibliographique signale que le THM est significativement plus efficace que la Tibolone contre les symptômes vasomoteurs, mais que les saignements irréguliers sont plus fréquents avec le THM qu'avec la Tibolone.

Ils ne recommandent pas la Tibolone en traitement de première intention (rapport bénéfice/risque cardiovasculaire moins favorable que pour le THM conventionnel)

Concernant la testostérone par voie orale, transdermique ou vaginale :

Le groupe mentionne que, au vu du manque actuel de preuves, ces traitements ne sont pas recommandés pour la prise en charge des symptômes génito-urinaires.

Les études recommandent d'envisager un traitement à base de testostérone chez les femmes en péri- et en postménopause qui souffrent d'une perte de libido, après une évaluation psychosexuelle et si le THM n'est pas efficace. Les patientes doivent être informées qu'il s'agit d'une utilisation *off-label* de la testostérone.

Concernant la DHEA par voie vaginale, l'EMA a publié un avis favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché de la prastérone à usage vaginal dans le traitement des symptômes génito-urinaires et que ce produit est efficace pour traiter ces symptômes. La prastérone à usage vaginal peut être proposée aux patientes symptomatiques, mais la DHEA à usage oral ou transdermique n'est pas recommandée en raison d'un faible niveau de preuve.

L'ajout de Bazédoxifène, un SERM (Selective estrogen receptor modulator), à un œstrogène conjugué réduit le risque d'hyperplasie de l'endomètre induite par l'œstrogène chez les femmes pour lesquelles les progestatifs ne sont pas appropriés ou mal tolérés.

Concernant les traitements non hormonaux de la ménopause, le groupe bibliographique a choisi de sélectionner le Cimicifuga .

Sept études portant sur des femmes en postménopause (ménopause spontanée et/ou chirurgicale) ont été incluses, quelles que soient les comorbidités, pour comparer la Cimicifuga à une hormonothérapie.

Ils concluent que les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet de la Cimicifuga, par rapport au placebo, sur la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur et les symptômes vulvovaginaux.

2.1.2 Avis expert.

Par hormonothérapie de substitution, il faut distinguer l'œstrogénothérapie seule systémique et la thérapie combinée œstrogène-progestative, administrée de manière séquentielle ou continue.

Le THM inclut tous les régimes incluant des stéroïdes pour le traitement des symptômes liés à la ménopause : œstrogénothérapie, œstrogène-progestative thérapie, tibolone, TSEC (combinaison de ECE et de SERM (selective estradiol receptor modulator)).

De nombreuses études cas – contrôles et observationnelles sont en faveur de l'utilisation d'une progestérone micronisée ou de la dydrogesterone , associées à un œstrogène de type œstradiol (E2)

Nous recommandons de privilégier le 17β-œstradiol ou le valérate d'œstradiol en combinaison avec la progestérone ou la dydrogesterone. Chez les femmes hystérectomisées, nous ne recommandons pas de progestérone ou progestatif associé(e).

Pour les dosages, l'association de 0,5 mg ou 1 mg d'œstradiol associé à 100 mg de progestérone naturelle ou 10 mg de Dydrogesterone sera privilégiée.

Un nouveau type d'œstrogène appelé Estetrol (E4) sera bientôt disponible dans certaines combinaisons thérapeutiques substitutives.

Pour les schémas thérapeutiques locaux , les préparations contenant de l'estriol (E3) doivent être privilégiées.

L'estriol en ovules vaginaux ou en crème à 0,5 mg, 1 x/j pendant 2 semaines. Puis 0,5 mg 2 fois par semaine.

Si on utilise l'œstradiol (E2) par voie vaginale, la crème délivre 0,1 mg par gramme, ce qui peut entraîner des concentrations d'œstradiol significatives au niveau systémique. Il convient d'éviter ces doses élevées.(4)

Il n'y a pas de preuve indiquant qu'une hormonothérapie par voie vaginale entraîne une hyperplasie de l'endomètre. Il n'est dès lors pas recommandé de l'associer à des progestatifs.

L'œstradiol en comprimé vaginal de 10 µg, 1 x/j. Après 2 semaines, diminuer à un maximum de 10 µg, 2 fois par semaine.

La DHEA par voie locale a été reconnue comme efficace dans le syndrome génito-urinaire lié à la ménopause.

Les études n'ont démontré aucun changement significatif des dosages sériques d'œstradiol, testostérone et de DHEA avec une utilisation de DHEA 6,5 mg intravaginale pendant 52 semaines

Les traitements de phytothérapie représentent une alternative en cas de symptômes climatériques modérés, de contre-indications au THM ou de non souhait de la patiente de recourir au THM.

Les phytoœstrogènes (« œstrogènes végétaux ») comprennent différentes catégories ayant des effets proches des œstrogènes : Isoflavones (soja et trèfle rouge), Lignanes (actée à grappes noires = cimicifuga), 8-prénylnaringénine (houblon).

Pour le Cimicifuga 6,5 mg par jour, des effets positifs sur les bouffées de chaleur et la transpiration excessive sont notés après 6 mois (EMA). Ces effets pourraient résulter d'un effet anti déprimeur.

Une nouvelle option thérapeutique sera prochainement disponible pour soulager les bouffées de chaleur, le Fezolinetant. Il appartient à une classe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3 (NK3). Ces récepteurs jouent un rôle crucial dans la régulation de la libération de certains neurotransmetteurs, y compris des substances associées à la modulation de la température et de l'humeur.

Il s'agit du premier antagoniste sélectif du récepteur NK3 et, contrairement à la plupart des médicaments existants ciblant le syndrome vasomoteur (VMS), il ne s'agit pas d'une hormone. Il aide à soulager les symptômes modérés à sévères du VMS, tels que les bouffées de chaleur et la transpiration. Les neurones de l'hypothalamus (partie du cerveau) appelés KNDy (kisspeptine/neurokinine B/dynorphine) sont inhibés par les œstrogènes et stimulés par un peptide appelé neuropeptide NKB, qui régule normalement la température corporelle. Cet équilibre est rompu lors de la ménopause, car la chute des œstrogènes entraîne un trouble de la thermorégulation dû à l'augmentation de l'activité des neurones KNDy, qui se manifeste à son tour par une sensation de chaleur, de transpiration et de bouffées de chaleur.(Figure 1)

La NKB se lie à un récepteur appelé NK3. Le Fezolinetant cible le déclencheur exact du VMS en se liant sélectivement aux récepteurs NK3. Il bloque ainsi la liaison du NKB et réduit de manière significative le VMS, jusqu'à 75 %. Cette nouvelle option est particulièrement intéressante si l'hormonothérapie ménopausique est contre-indiquée, par exemple après un cancer du sein.

2.2 Quelles sont les différentes formes d'administration du THM disponibles (avantages et inconvénients) ?

2.2.1 Groupe bibliographique.

Les auteurs soulignent que l'âge moyen des femmes dans les études incluses variait de 50 à 79 ans, ce qui est supérieur à l'âge moyen de la ménopause (51 ans). Par exemple, dans les études WHI, l'âge moyen des femmes était de 64 ans ; environ 30 % des femmes incluses dans les études WHI avaient entre 50 et 59 ans au moment de leur enrôlement et 12,5 % avaient entre 50 et 54 ans, une tranche d'âge dans laquelle la plupart des femmes sont susceptibles d'envisager une hormonothérapie pour traiter les symptômes de la ménopause. (5)

La majorité des résultats étaient issus des études WHI, dont chacune n'a testé qu'une seule dose, une seule formulation et une seule voie d'administration d'hormonothérapie. PEPI a été la seule étude à comparer directement différentes formulations d'associations d'œstrogènes et de progestatifs. À ce jour, les preuves relatives à l'effet de différentes formulations, doses et modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions définitives.

2.2.2 Avis expert.

Le THM systémique peut être administré par voie transdermique pour les œstrogènes (gel, patch ou implants) ou par voie orale pour les œstrogènes et les progestérone/progestatifs.

Certaines progestérone micronisées peuvent toutefois être proposées par voie intravaginale.

Le progestatif peut également être administré par voie intra-utérine via un dispositif intra-utérin délivrant du lévonorgestrel ou par voie vaginale avec une progestérone micronisée.

La testostérone peut s'appliquer sous forme de gel transdermique ou de préparation locale.

La voie transdermique des œstrogènes permet d'éviter le phénomène de premier passage hépatique et ainsi une activation de la cascade de coagulation.

Les données de laboratoire démontrent un effet neutre sur la thrombine, sur la cascade de coagulation et sur les marqueurs de l'inflammation.

De plus, les données de multiples études observationnelles démontrent une moins grande tendance au risque de VTE (venous thrombosis embolism) avec un THM transdermique comparée à la prise orale des œstrogènes. (6,7)

Les femmes non hystérectomisées requièrent de la progestérone (administrée pendant 12 à 14 jours dans un schéma séquentiel ou quotidiennement dans un schéma combiné continu) afin de minimiser le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer endométrial associé à la prise d'un œstrogène non opposé.

Un dispositif intra-utérin contenant 52 mg de lévonorgestrel procure une protection endométriale suffisante chez les femmes recevant une œstrogénothérapie.

Les schémas de prise continue du THM empêchent les saignements de privation liés à la pause mais peuvent engendrer plus d'effets secondaires liés à la prise continue de progestérone.

Des dosages très faibles d'oestradiol 0,5 mg et de progestérone de type didrogesterone 2,5 mg semblent maintenir le bénéfice retrouvé dans les plus hauts dosages tout en permettant d'éviter les effets secondaires inconfortables liés à de taux élevés de progestérone.

Le « NICE ménopause guidelines » a démontré que les deux voies d'administration, transdermique et orale, étaient deux options de traitement efficaces mais suggérait un meilleur effet sur le syndrome vasomoteur ainsi qu'un rapport coût-bénéfice plus important de la voie transdermique.

En cas d'hystérectomie dans un contexte d'endométriose, un progestatif d'opposition aux œstrogène est recommandé.

2.3 Quelles sont les effets indésirables des différentes formes d'administration du THM ?

2.3.1 groupe bibliographique.

A ce jour, les preuves relatives à l'effet de la dose et des modalités d'administration de l'hormonothérapie sur les bénéfices et les risques restent insuffisantes pour tirer des conclusions définitives. Dans les études portant sur les traitements, les progestatifs et les progestérones naturelles diffèrent en termes d'action métabolique et de risque d'effets indésirables sur la lipidémie, la sensibilité mammaire et les maux de tête. À l'heure actuelle, le profil risque-bénéfice de chaque type de progestatif et de progestérone destiné à être utilisé pour l'hormonothérapie n'est toujours pas clairement établi.

Un à 10 % des utilisatrices présentent des effets indésirables non graves, tels que saignements irréguliers, maux de tête, troubles gastro-intestinaux ainsi que douleur et tension mammaires.

Un THM (par voie orale ou transdermique) prolongé, en particulier quand il dure 5 ans ou plus, entraîne une légère augmentation des cas de cancer du sein invasif. Le risque augmente avec la durée du traitement. Bien que le risque diminue après l'arrêt du traitement, il persiste plus de 10 ans après cet arrêt

Les résultats d'études randomisées de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire ont généralement montré une incidence accrue d'AVC et de thromboembolie veineuse. Pour ce qui concerne les coronaropathies, les données semblent rassurantes. (8,9)

La plupart des données sont issues d'études rétrospectives et, souvent, aucune distinction n'est faite entre les différentes voies d'administration et les différents types (y compris une haute ou une faible teneur en œstrogène)

La progestérone et les progestatifs peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des modifications de l'appétit et du poids, une rétention hydrique, un œdème, une acné, un chloasma (mélasma), des éruptions cutanées allergiques, une urticaire, une dépression, des mastalgies, des altérations de la libido, une chute de cheveux, un hirsutisme, de la fatigue, une somnolence ou une insomnie, de la fièvre, des maux de tête, des symptômes de type syndrome prémenstruel, des saignements irréguliers. Des altérations du profil lipidique peuvent survenir ainsi que, rarement, des altérations des tests fonctionnels hépatiques et un ictère.

2.3.2 avis expert.

Notre avis diffère de celui du groupe bibliographique.

Une des causes les plus fréquentes de mauvaise compliance au THM est la tolérance à la progestérone et / ou aux progestatifs.

La progestérone micronisée a un effet plus sélectif sur les récepteurs à la progestérone et engendre moins d'interactions avec les récepteurs androgéniques et minéralocorticoïdes comparés aux autres progestatifs.

Certains effets indésirables de type androgéniques comme de l'acné ou de l'excès de pilosité peuvent être associés à des progestatifs dérivés de la testostérone comme la noréthistérone ou le lévonorgestrel dus à la stimulation des récepteurs aux androgènes .

De nombreuses études récentes confirment que l'utilisation de progestérone micronisée minimise les impacts métaboliques comparativement aux autres type de progestatifs.

La Dydrogesterone est un progestatif synthétique avec un profil métabolique neutre avec moins d'effets sur le tissu mammaire et associé à un moindre risque thrombotique.

Les changements d'humeur et les effets similaires à un syndrome prémenstruel résultent de la stimulation des récepteurs à la progestérone du système nerveux central.

D'autres effets secondaires comme de la rétention d'eau peuvent être liés à la stimulation de récepteurs à l'aldostérone et de l'axe rénine-angiotensine.

La Drospirénone, un analogue de l'aldostérone, a des propriétés anti androgéniques et anti minéralocorticoïdes. Elle est utilisée dans certaines combinaisons de THM avec un œstrogène .

Un saignement persistant après 4 à 6 mois de traitement avec un THM nécessite une investigation par un ultrason intravaginal évaluant la cavité utérine et l'épaisseur endométriale. Une biopsie ainsi qu'une hystéroscopie peuvent compléter la prise en charge.

Une revue de la Cochrane a démontré qu'un THM à base d'œstrogènes seuls engendrait un risque d'hyperplasie endométriale lié à la dose et à la durée de l'exposition aux œstrogènes seuls et cela après un à trois ans de prise.

2.4 Quelles sont les indications d'instauration d'un THM chez les femmes avec ou sans symptômes ?

2.4.1 groupe bibliographique.

Les guides de pratique s'accordent sur le fait qu'un THM peut être recommandée aux femmes présentant des symptômes vasomoteurs ou des symptômes d'atrophie vulvovaginale qui impactent leur qualité de vie.

Mais l'effet du THM sur d'autres symptômes, plus complexes, qui sont aussi liés à la ménopause est moins clair. Ces symptômes - qui comprennent l'humeur dépressive, les problèmes de sommeil, le « brouillard mental », les troubles de la fonction sexuelle, le burnout, etc. - peuvent être multifactoriels et dépendants de facteurs hormonaux, psychologiques, sociaux et sociétaux. Bien que certains essais montrent une amélioration de ces symptômes avec le THM, ils sont moins bien étudiés et l'effet du THM semble également plus limité, voire absent. Le rapport risque/bénéfice est moins clair.

2.4.2 avis expert.

Nous sommes d'accord avec l'analyse du groupe bibliographique sur l'efficacité du THM mais pas sur les réserves émises quant à l'aide de celui-ci sur les symptômes liés au ressenti psychologique.

La prescription d'un THM avant l'âge de 60 ans a un profil risque - bénéfice favorable.

Nous avons récemment adapté les recommandations de la société belge de ménopause en incluant le « brain fog » ainsi que les troubles cognitifs et la diminution de la performance au travail parmi les troubles liés à la ménopause.

Une étude publiée dans *Maturitas* (10) a eu pour objectif d'analyser les habitudes de prescription des médecins en termes d'initiation et de maintenance du THS, en fonction de l'âge de la patiente et des indications. Deux questionnaires concernant des situations cliniques ont été envoyés aux gynécologues belges, choisis par randomisation. Le premier concernait l'instauration du traitement chez une femme de 52 ans ou de 62 ans souffrant de symptômes vasomoteurs sévères ou d'ostéoporose, sans antécédents particuliers. Le second avait trait à la maintenance du THS ou au passage vers un autre traitement chez une femme de 62 ans présentant une résurgence des symptômes vasomoteurs à l'arrêt du THS ou souffrant d'ostéoporose. Le nombre des gynécologues participants a été de 222 et celui des questionnaires analysés de 443.

Les résultats indiquent que 84% des gynécologues initient un THS chez une femme de 52 ans avec symptômes vasomoteurs, alors que seulement 32% le font chez une femme de 52 ans avec ostéoporose. Le pourcentage de gynécologues qui prescrivent un THS chez une femme de 62 ans avec symptômes vasomoteurs est de 51%, alors qu'il n'est que de 14% lorsqu'il s'agit d'une femme de 62 ans avec ostéoporose. Dans cette situation, les gynécologues font appel à d'autres traitements, plus spécifiques de l'ostéoporose. En ce qui concerne la maintenance, 87% poursuivent le THS chez une femme de 62 ans avec symptômes vasomoteurs sévères et 52% font de même pour une femme de 62 ans avec ostéoporose.

Initié avant l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, le THM est associé à une diminution des maladies coronaires ainsi que de la mortalité cardiovasculaire.(11,12)

La décision de commencer un THM, son dosage et sa durée, doit être basée sur une discussion exposant les risques et les bénéfices liés au traitement. Cela doit être placé dans un contexte incluant l'amélioration des symptômes mais aussi l'amélioration de la qualité de vie.

Les bouffées de chaleur sévères à modérées ont un impact sur la qualité de vie de la femme pour une durée variable. Pour ces patientes, le THM est le traitement le plus efficace. Leur qualité de vie est améliorée.

Le sommeil est amélioré car le nombre de bouffées de chaleur est réduit ainsi que le nombre de réveils.

Mais certaines insomnies peuvent être améliorées indépendamment de la présence de bouffées de chaleur.

La progestérone naturelle par voie orale peut avoir un léger effet sédatif (effet agoniste GABA). Elle améliore le temps de latence d'endormissement mais pas la durée du temps de sommeil en post ménopause.

Les femmes ayant connu des périodes de dépression corrélées aux syndromes prémenstruels ou en post partum sont plus susceptibles de rencontrer des phénomènes dépressifs à la ménopause. La prescription d'un THM est préférable en première intention à un antidépresseur.

Les troubles de l'humeur ne sont cependant pas une indication de traitement.

Chez les patientes asymptomatiques, le THM n'améliore pas de manière significative leur qualité de vie.

Le terme « syndrome génito-urinaire » proposé par la North American Menopause Society remplace fréquemment celui de VVA (vulvovaginal atrophy) car il illustre les conséquences gynécologiques et urinaires de la carence en œstrogènes.

Un traitement local par oestrogénothérapie a démontré son efficacité en améliorant les symptômes liés à l'atrophie vulvo-vaginale, comme la sécheresse des muqueuses et la dyspareunie.

Les œstrogènes locaux ont également un effet sur la vessie et l'urètre, améliorant l'incidence des infections urinaires, des urgenturies, de l'instabilité vésicale.

Les femmes vivant des baisses de désir sexuel ou une fatigue importante sont candidates au THM. Néanmoins en cas d'échec, un traitement par testostérone peut être envisagé. Le dosage des taux sériques d'androgènes n'est pas une corrélation systématique avec la baisse de désir sexuel.

L'ostéoporose est significativement améliorée par la prise d'un THM. Il agit également préventivement pour la perte osseuse. Le THM pourrait également être envisagé chez les femmes de moins de 60 ans à risque de développer de l'ostéoporose.

Les femmes présentant une ménopause précoce doivent être substituées au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause. Les dosages doivent être adaptés en fonction de la symptomatologie. Des doses plus élevées pourraient être utilisées en cas d'ostéoporose.(13)

2.5 Quand et comment passer d'une contraception vers un THM ?

2.5.1 groupe bibliographique.

Pour l'instauration du THM, il recommande de ne pas le démarrer avant confirmation de la phase de postménopause (12 mois d'aménorrhée). Le guide recommande d'instaurer le THM moins de 10 ans après confirmation de la ménopause.

2.5.2 avis expert.

Une contraception doit être assurée jusqu'à la ménopause.

Durant la période de transition ménopausique, l'axe hypothalamo-hypophysaire doit encore être freiné et nécessite donc une composition contenant un progestatif, combiné ou non à un œstrogène. Toutefois, une contraception orale de type oestroprogestative ne doit plus être utilisée au-delà de 52 ans.

Une contraception oestroprogestative durant la transition ménopausique aide à réguler les cycles, diminuer les ménorragies et les dysménorrhées, diminuer le syndrome vasomoteur dû à la baisse de production des œstrogènes, améliorer la densité osseuse, prévenir l'hyperplasie endométriale, apporter une protection oncologique (colon, endomètre, ovaire).

Une contraception progestative seule (DIU au lévonorgestrel, implan, POP (progestative only pill)) aidera pour les mêmes indications mais ne protégera pas des bouffées de chaleur ni de la perte osseuse.

Quand stopper la contraception ?

Selon North American Menopause Society (NAMS) : Au-delà de 40 ans, la ménopause est attestée après 12 mois d'aménorrhée.

La Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), la ménopause est présente après 2 ans d'aménorrhée entre 40 à 50 ans. Par contre, un an d'aménorrhée suffit au-delà de 50 ans.

Selon la NAMS, 90% des femmes sont ménopausées à 55 ans.

Si POP, implant, DIU-LNG : si FSH > 30 UI/L : poursuite 1 an puis stop.

si FSH < 30 UI/L : poursuite 1 an puis recontrôle FSH.

Si utilisation Contraception oestro-progestative : FSH impactée... Selon FSRH : switch vers méthode alternative à 50 ans (POP, CU-IUD,...).

Si switch vers méthode non hormonale et pas de règles après 6 semaines, dosage de FSH à deux reprises. Si FSH > 30 UI/L les deux fois à 1-2 mois intervalle, stop contraception.

Si COC : Dosage FSH à la fin de la semaine placebo de 7j, à 2 reprises (6-8sem). Si FSH > 30 UI/L à chaque fois : STOP COC.

La femme est plus âgée et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être pris en compte.

2.6 Quand et comment peut-on /doit on arrêter le THM ?

2.6.1 groupe bibliographique.

Avant d'instaurer le traitement, les femmes doivent être informées que les symptômes vasomoteurs sont susceptibles de réapparaître après l'arrêt du THM. Le cas échéant, il est possible de redémarrer le traitement hormonal de la ménopause.

2.6.2 avis expert.

La dose utilisée et la durée du traitement doivent être décidés selon la sévérité des symptômes de la patiente ainsi que sa réponse au traitement. Aucune limite de durée arbitraire ne doit être imposée concernant le dosage et la durée du traitement .

Il s'agit d'une prise en charge individualisée.

Une méta-analyse du collaborative group on hormonal factors in breast cancer a publié dans le Lancet en 2019 un lien entre la durée de prise d'un THM et le risque de cancer du sein. Y est démontré un risque absolu et non relatif plus élevé avec les schémas continus comparé aux schémas séquentiels.

Peu d'études sont disponibles concernant la durée d'administration du THM au-delà de 65 ans.

Mais les cliniciens sont de plus en plus confrontés à cette situation parmi leur patientèle.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists se positionne contre un arrêt systématique du THM à 65 ans.

Selon la NAMS (North American Menopause Society), 42% des bouffées de chaleur sévères à modérées persistent au-delà de 65 ans .

3. Conclusion

L'approche doit être individuelle dans la prise en charge de la ménopause. Une attention particulière doit être prise pour les conseils concernant le style de vie incluant les mesures diététiques et l'activité physique.

Les femmes de moins de 60 ans et ayant moins de 10 ans depuis l'installation de leur ménopause , sans contre-indication, le rapport risque/bénéfice est favorable à l'instauration d'un THM dans le cadre de bouffées de chaleur invalidantes ou dans la prévention de la perte osseuse ou ostéoporose.

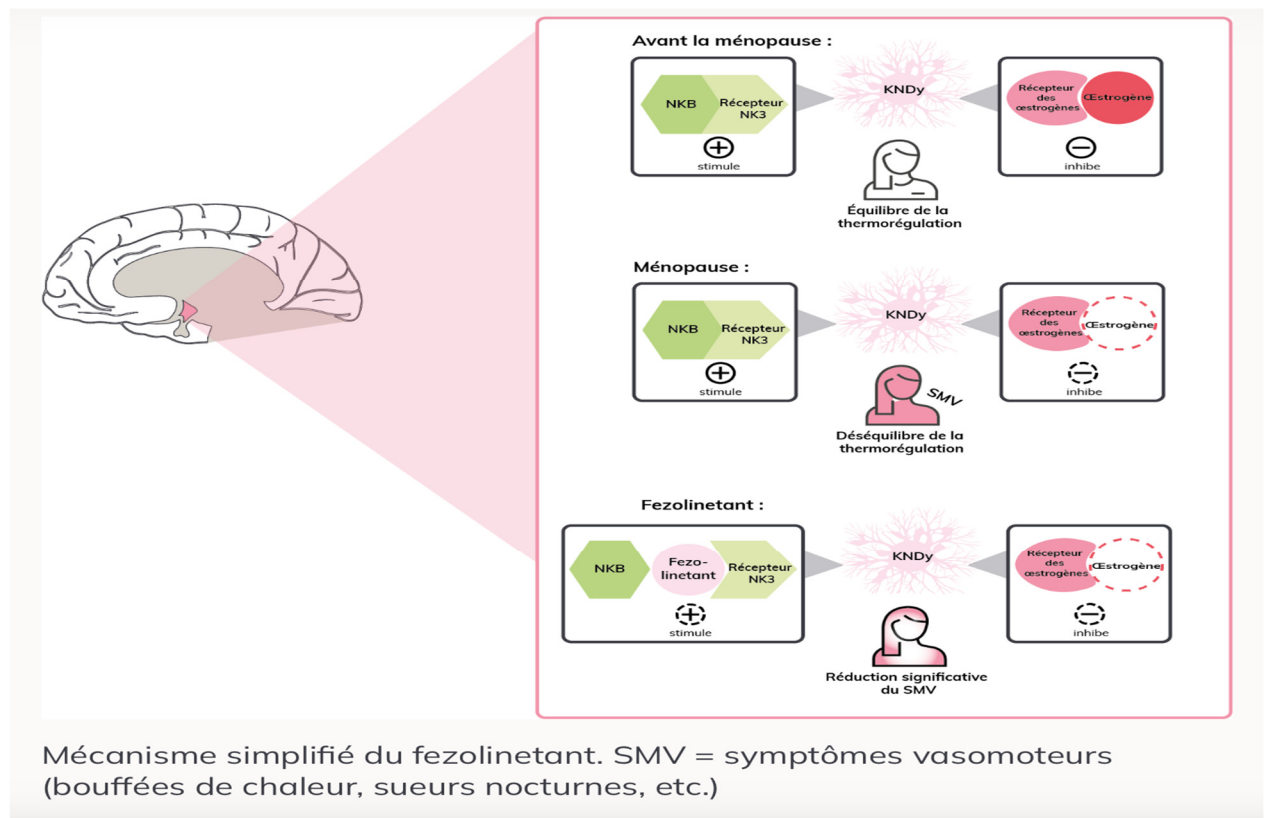
Les patientes âgées de plus de 60 ans ou dont la ménopause remonte à plus de 10 ans ont une balance risque /bénéfice moins favorable car le risque absolu au niveau des maladies coronariennes, des accidents vasculaires est plus élevé.

Une réévaluation annuelle ou biannuelle est recommandée.

4. Références

- (1) Approach to Managing a Postmenopausal Patient. Santen RJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105
- (2) Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. Palacios S et al. Women's Health 2019;15:1-8
- (3) Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis, Salpeter S, et al. J Gen Intern Med 2006 Apr;21(4):363-6.
- (4) The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. Robinson D, Cardozo LD. Urology, 2003, Vol. 62, pp. 45–51.
- (5) Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Menopause. 2020 Aug;27(8):918-928.
- (6) ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1221-31
- (7) Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists A.H.E.M. Maas et al. European Heart Journal (2021) 42, 967–984
- (8) Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. Cindy W. Yoon, Cheryl D. Bushnell Journal of Stroke 2023 Jan;25(1):2-15
- (9) PEPI study. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. Maturitas, 1997 Jul;27(3):261-74.
- (10) Attitudes to the prescription of menopause hormone therapy for vasomotor symptoms and osteoporosis for patients of different ages: A survey of gynecologists in Belgium. Rozenberg S et al. Maturitas 2019;128:60-3. (THS)
- (11) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2018 Nov;25(11):1362-1387
- (12) Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits, Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Nat Rev Endocrinol. 2013 Apr;9(4):216-27.
- (13) Primary ovarian insufficiency, De vos P et al, Lancet, 2010 Sep 11;376(9744):911-21.

Figure 1.



Influence du THM sur le système locomoteur



Invloed van HST op het bewegingsstelsel

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Dr Aurélie Joris, CHU Saint-Pierre

INAMI-RIZIV Consensus conference

Management of menopause

Influence of menopause hormone therapy (MHT) on Musculoskeletal effects

Expert advice : Aurélie Joris (ULB)

I. Introduction

We will review the impact of MHT on **Musculoskeletal effects** and answer the questions that were asked.

- How does MHT affect **Musculoskeletal effects** ?
 - We will comment on the literature review that was conducted by the literature group.
- We will review the following subheadings:
 - **Osteoporosis, sarcopenia, arthralgie.**
- When indicated, we will make comments on the various MHT regimens (type of estrogen, estrogen-only therapy, estrogen-progestin therapy, route of estrogen administration (oral, transdermal), type of progestin, tibolone, T-SEQ (combination of estrogen and SERM (conjugated estrogens +bazedoxifene)
- Moreover, we will precise, as this was asked, whether these effects may differ
 - In women with or without vasomotor symptoms (VMS).
 - In women with or without musculoskeletal risk factors
- Finally, we will comment on the bone effect of MHT in women with early menopause (before the age of 45 years or with premature ovarian insufficiency (POI) (before the age of 40 years).

II. Osteoporosis

II A. The literature group

The literature group concluded that there is a significant decreased risk of osteoporosis using MHT, independent of age, or of the duration of MHT use and the age of start, whether it included estrogen therapy (ET) or estrogen-progestin (EPT), tibolone, T-seq, and that this effect is maintained during therapy but stops once MHT is stopped (IA).

IIB Comment

We agree with this statement, though some data, but not all, suggest a lasting beneficial effect persisting after stopping therapy. In both WHI trials, ~50 fractures per 10,000 person-years (~7 hip fractures and ~6 vertebral fractures) were prevented in women using MHT (Cauley et al 2003). (IA) Not surprisingly, this effect was only apparent for hip fractures in elderly women.

Nevertheless, MHT is not recommended solely for treating elderly women (above 65-70 years of age), who suffer from osteoporosis, since these women may be at higher risk of stroke and breast cancer, and since other osteoporosis drugs are available for women in these age classes (IA).

The estrogen doses that are needed to prevent or treat osteoporosis is another point of discussion. The doses used during WHI trials were higher than those used nowadays. The evidence that low dose estrogens provide the same fracture protection as standard or high dose is lacking, since large RCT have not been conducted using low estrogen doses. The evidence that low dose is still useful, is derived from densitometrical studies and from biological bone marker studies, which are therefore surrogate endpoints.

II C. In women with osteoporosis risk factors?

We agree with the literature group that for women with severe osteopenia or osteoporosis (based on bone mineral density) or presenting clinical risk factors for osteoporosis, during the age period of 50-60 years of age, or within 10 years of menopause, MHT indicated, and evermore so when these women also suffer from VSM symptoms (IA). Nevertheless, we underline the fact that in the combined WHI trials, compared to placebo, MHT reduced fracture risk also, in non-osteoporotic patients and regardless of FRAX probability and falls history in postmenopausal women (Lorentzon et al 2022).

IID. Bone mineral density screening.

As, mentioned by different guidelines, osteoporosis screening using bone mineral density (BMD) and risk strategy screening seems useful. We agree with these recommendations and mention also the Belgian Bone Club (BBC) recommendations, which based on votes by BBC members completing the assessment (N= 36) (Sanchez-Rodriguez et al 2020).:

1. The identification of risk factors could be considered as a strategy for osteoporosis screening; postmenopausal women with ≥ 1 major risk factor or ≥ 2 additional risk factor should receive a formal fracture risk evaluation. (Strong do 29 experts/33) weak do 3/33)
2. The first screening for osteoporosis, based on clinical risk factors, could be performed at the age of 50 years or at the age of menopause if it occurs earlier (strong do 20/34 weak 9/34)
3. Continuous opportunistic screening or a new formal screening check every 2 years could be considered (Strong do 15/34 weak do 13)

II E. Special population : MHT in women with early menopause (before the age of 45 years or with premature ovarian insufficiency (POI) (before the age of 40 years)

These women face many years of estrogen deficiency and its consequences, i.e. bone loss (Gallagher 2007). Consequently, they have a much-increased risk of osteoporosis. Most scientific societies guidelines recommend treating these women with MHT until at least the age of 52 years (2C) (ESHRE, NAMS, EMAS, IMS, Yeganeh et al 2019). Cartwright et al (2016), conducted a RCT in POI patients and observed that MHT was superior to estro-

progestin contraception (COCP) in increasing bone density at the lumbar spine in these patients, but also that either treatment was clearly superior to no treatment (Cartwright et al 2016).

III. Sarcopenia

III. A. The literature group

The literature group concluded that there is limited evidence suggesting that MHT may improve muscle mass and strength.

III.B. Comment

We agree with the literature group that although, many studies report a reduction in muscle mass after menopause, and a possible/ probable role of estrogens on muscle mass, currently data about effectiveness of MHT on maintaining muscle mass are inconsistent.

IV Arthralgia

IVA. The literature group

The literature group did not comment on the effect of menopause and of MHT on arthralgia.

IVB Comment

Women complaint often of Joint aches and pain during peri and post-menopause (Dugan et al 2006). This situation is very much exacerbated in breast cancer patients, who are treated with aromatase inhibitors and who have extremely low estrogen serum levels. The associated side effects include often carpal tunnel syndrome, as well as a constellation of symptoms including arthralgia, joint stiffness, and/or bone pain, which have been described as the AI-associated musculoskeletal syndrome (AIMSS) (Spagnolo et al? Crew et al 2007). These symptoms may be so severe that 10-20% women discontinue their AI treatment (Spagnolo et al? Crew et al 2007, Presant. 2007).

In the WHI trials, women with joint pain or stiffness at baseline were more likely to get relief with either combined estrogen-progestin therapy or unopposed estrogen than with placebo (Barnabei et al 2005, Chlebowski et 2013). For instance, after 1 year of estrogen therapy, joint pain frequency was significantly lower in the estrogen-alone group compared with the placebo group (76.3% vs 79.2%, $P = 0.001$), as was joint pain severity, and the difference in pain between randomization groups persisted through year 3. However, joint swelling frequency was higher in the estrogen-alone group (42.1% vs 39.7%, $P = 0.02$) (Chlebowski et al, 2018).

General conclusions;

- MHT is recommended for osteoporosis prevention and treatment in women with early menopause (<45 years) and certainly for POI patients (1B)
- MHT is recommended in women within 10 years of menopause or less than 60 who have osteoporosis (BMD based or osteopenia and no contraindication to MHT (IA)
- MHT is not recommended in elderly women for osteoporosis treatment (after 65) (IA)
- Risk factors identification should occur in postmenopausal women and BMD screening should be offered in women at risk of osteoporosis.
- MHT may help women with arthralgia (IIB)
- There are insufficient data to recommend MHT for sarcopenia

References

1. 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.
2. 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.
3. 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).
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1998 Sep 10;339(11):733-8. doi: 10.1056/NEJM199809103391104. PMID: 9731089.
8. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoA0800743. PMID: 18703472; PMCID: PMC3684062.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. McClung MR, Kagan R, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Constantine G. Effects of E2/P4 oral capsules on bone turnover in women with vasomotor symptoms. *Menopause*. 2022 Feb 14;29(3):304-308. doi: 10.1097/GME.0000000000001915. PMID: 35213517; PMCID: PMC8862769.
14. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, Mirkin S, Archer DF; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):E189-98. doi: 10.1210/jc.2013-1707. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24438370.

15. 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 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.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
17. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, Cooper C, Genazzani AR, Hillard T, Kanis JA, Kaufman JM, Lambrinoudaki I, Laslop A, McCloskey E, Palacios S, Prieto-Alhambra D, Reginster JY, Rizzoli R, Rosano G, Trémollières F, Harvey NC. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020 Dec;31(12):2271-2286. doi: 10.1007/s00198-020-05497-8. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32642851; PMCID: PMC7661391.
18. 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.
19. 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.
20. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, Lewis CE, Manson JE, Neuner JM, Phillips LS, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Crandall C; Women's Health Initiative Investigators. No Increase in Fractures After Stopping Hormone Therapy: Results From the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):302-308. doi: 10.1210/jc.2016-3270. PMID: 27820659; PMCID: PMC6287395.
21. 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.

GRADE for practice guidelines

Grade of recommendation*	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A Strong recommendation High quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B Strong recommendation Moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Strong recommendation, likely to apply to most patients
1C Strong recommendation Low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Relatively strong recommendation; might change when higher quality evidence becomes available
2A	Benefits closely balanced with risks and burdens	Consistent evidence from well performed randomized,	Weak recommendation, best action may

Weak recommendation High quality evidence		controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	differ depending on circumstances or patients or societal values
2B Weak recommendation Moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C Weak recommendation Low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

* GRADE can be implemented with either three or four levels of quality of evidence. UpToDate implements three levels and uses numbers and letters to represent strength of recommendation and quality of evidence respectively.

Invloed van HST op neurologische en psychologische symptomen



Influence du THM sur les symptômes neurologiques et psychologiques

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Herman Depypere, UGent

Neurologische en psychische effecten

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 HST 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 HST.

FR 2021 beveelt aan om HST 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 HST 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 HST 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 HST 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).

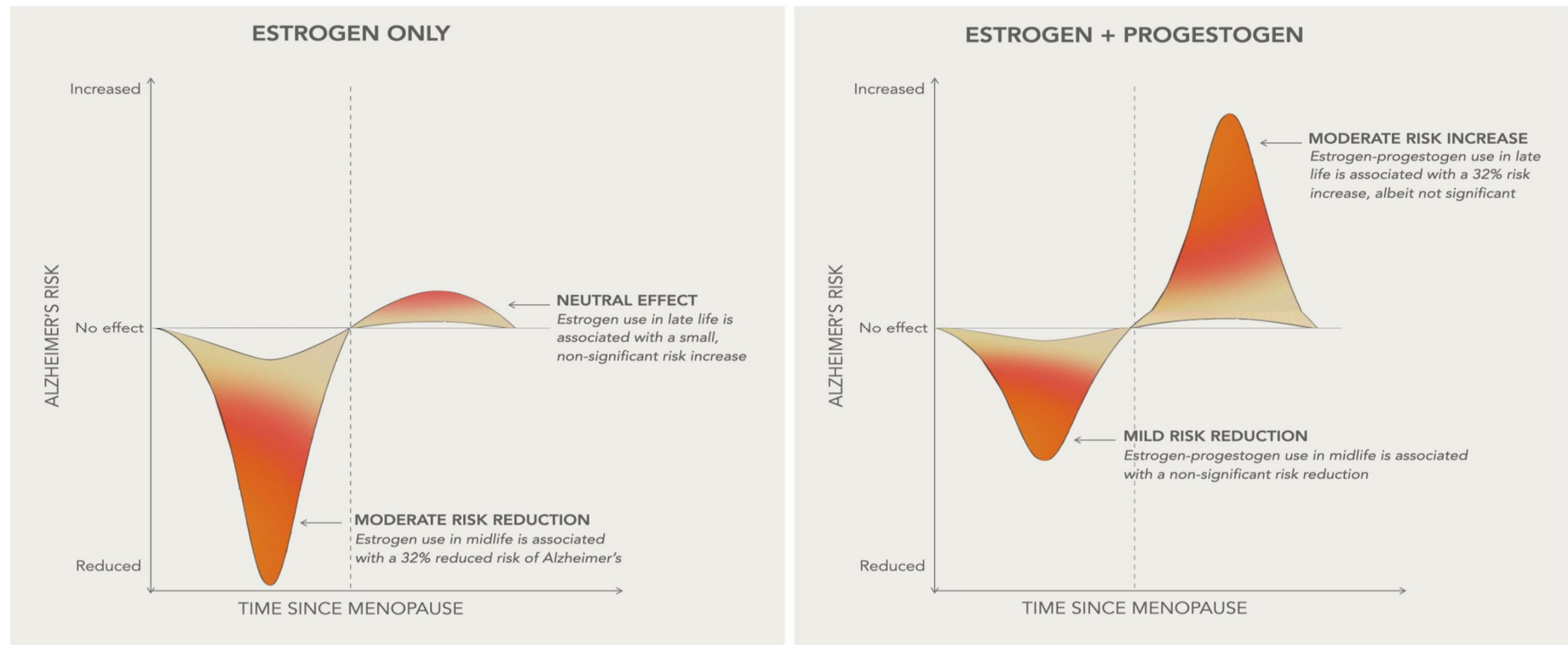
Volgens AWMF 2020 zijn er onvoldoende bewijzen om HST of psychotherapie aan te bevelen als behandeling voor perimenopauzale depressie. De indicatie voor farmacologische behandeling van depressie in de perimenopauze moet de algemene behandelingsrichtlijnen volgen (geen rechtstreekse studies naar de werkzaamheid 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 ++).

- 1 Inleiding: Het literatuur overzicht 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.
 - 1.1 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 ziekte beelden. Zowel cognitief, motorisch als emotioneel geraakt een persoon met AD in een deficit, waardoor autonoom functioneren niet meer mogelijk wordt.
 - 1.2 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 et al, BMJ 2014). Beperkte toename van de bloeddruk tussen de laat reproductieve periode geeft aanleiding tot meer beschadiging van de hersenbloedvaten met dementie als gevolg (Gilsanz et al, Neurology, 2017). Kleine, repetitieve bloedingen of trombose vorming geven gestage uitval van kleine gebieden. Dit leidt tot milde cognitieve achteruitgang en uiteindelijk dementie.
 - 1.3 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 (Manson et al, JAMA 2013), weegt altijd zwaar door gezien de grootte van de studie) vrouwen geïncludeerd 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 et al, JAMA 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 (Trojanoski and Hampel, *Prog Neurology*, 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 et al, *Nature Neurology*, 2018). Uit een recente studie (Depypere et al, *Alzheimers' and dementia*, 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, *Neuroscience report*, 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 et al, frontiers in aging neuroscience, 23) heeft een mooi overzicht in grafiek vorm:



- 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 veel belovend maar kan enkel in studie verband. 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 post partum is een typische periode met grote belasting en daling van de hormoon spiegels. De post partum periode is dus voor alle vrouwen een belangrijke emotionele en fysieke 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 et al, maturitas submitted).

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. Een maal 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.

Influence du THM sur les maladies cardiovasculaires



Invloed van HST op cardiovasculaire aandoeningen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Serge Rozenberg, ULB

INAMI-RIZIV Consensus conference

Management of menopause

Influence of menopause hormone therapy (MHT) on cardiovascular diseases (CVD).

Expert advice: Serge Rozenberg (ULB)

I. Introduction

We will review the impact of MHT on cardiovascular risk and answer the questions that were asked.

- How does MHT affect cardiovascular disease?
 - We will comment on the literature review that was conducted by the literature group.
- We will review the following subheadings:
 - Coronary Heart diseases, Stroke, deep venous thromboembolism,
- When indicated, we will make comments on the various MHT regimens (type of estrogen, estrogen-only therapy, estrogen-progestin therapy, route of estrogen administration (oral, transdermal), type of progestin, tibolone, T-SEQ (combination of estrogen and SERM (conjugated estrogens +bazedoxifene)
- Moreover, we will precise, as this was asked, whether these effects may differ
 - In women with or without vasomotor symptoms (VMS).
 - In women with or without CVD risk factors
- Finally, we will comment on MHT in women with early menopause (before the age of 45 years or with premature ovarian insufficiency (POI) (before the age of 40 years)

II. CORONARY HEART DISEASE (CHD)

II A. The literature group

The literature group concluded that there is a significant increased risk of “all cardiovascular events” using MHT whether it included estrogen therapy (ET) or estrogen-progestin (EPT), but no modified risk of coronary heart disease or related mortality.

II.B Comment

They based their conclusions on the research, which was conducted in large populations of women, using randomized controlled trials (RCT) such as the Women health initiative (WHI) trials and the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trials (Rossouw et al 2008, Hulley et al 1998). But since WHI trials included large number of patients, these studies weigh heavily on all meta-analyses.

In the eighties and nineties, animal studies, observational studies and RCT, using surrogate endpoints, reported that MHT had protective effects on CHD (Rozenberg et al 2013). In the wake of these studies, the WHI trials were designed to investigate the possibility of using MHT to prevent cardiovascular disease. However, most of the data were derived from women aged over 60 years, who had some degree of comorbidity. Moreover, no increased risk of CHD was reported in the WHI -ET (estrogen therapy) trial using conjugated equine estrogen alone (LaCroix, et al 2011). Additionally, in the 10-year follow-up period after the WHI study, women aged 50–59 years who received conjugated equine estrogen treatment, experienced 12 fewer acute myocardial infarctions per 10,000 person- years, than those receiving a placebo. While on the other hand, an excess of 16 cases existed in women aged 70–79 years, per 10,000 person-years compared to placebo users. (Lacroix et al 2021).

The WHI authors themselves recognized these differences in 2021. Prentice et al (2021) wrote “. Over a (median) 18-year follow-up period (1993–2016), risk for a global index (defined as the earliest of coronary heart disease, invasive breast cancer, stroke, pulmonary embolism, colorectal cancer, endometrial cancer, hip fracture, and all-cause mortality) was reduced with conjugated equine estrogens with a hazard ratio (HR) of 0.82 (95% confidence interval (CI): 0.71, 0.95), and with nominally significant reductions for coronary heart disease, breast cancer, hip fracture, and all-cause mortality. Corresponding global index HR estimates of 1.06 (95%CI: 0.95, 1.19) were nonsignificant for combined estrogens plus progestin, but increased breast cancer risk and reduced endometrial cancer risk were observed. These results, among women 50–59 years of age, substantially agree with the worldwide observational literature, with the exception of breast cancer for estrogens alone.” (Prentice et al 2021)

II.C Time-hypothesis

The observation of a modified age-related-risk, i.e. a possible protective effect before the age of 60 and a probable harm after the age of 70, has led to the development of the “time-hypothesis”. This hypothesis suggests that MHT initiation might be protective at an early age and deleterious at old age (Rossouw et al 2008, Rozenberg et al 2013, Hodis et al 2016). Many studies sustain this hypothesis, though few are RCTs. In an ancillary study of the WHI-ET trial, involving women aged 50-59 years, the mean coronary-artery calcium score, after trial completion was lower among women receiving estrogen than among those receiving placebo (Manson et al 2007). Shufelt, et al (2011) studied 654 postmenopausal women undergoing coronary angiography for the evaluation of suspected ischemia. Timing and type of menopause, HT use, and quantitative angiographic evaluations were obtained at baseline, and the women were followed for a median of 6 years for CVD events. These authors observed that ever users of MHT had about a 60% lower prevalence of obstructive

Coronary Artery Disease (CAD) compared with never users and that women with natural menopause initiating MHT before age 55 years had lower CAD severity compared with never users, whereas those initiating MHT at age 55 years or more did not differ statistically from never users. MHT use remained a significant predictor of obstructive CAD when adjusted for a "healthy user" model (Shufelt, et al 2011).

Consequently, many experts and scientific societies consider nowadays that estrogen might have beneficial effects on the development of atherosclerosis, but only when it is prescribed soon after the onset of menopause, i.e. in young, healthy patients. On the other hand, in old, unhealthy patients, the risk of thrombosis outweighs the benefit of atherosclerosis inhibition. These results suggest the existence of a theoretical window of opportunity for using MHT to reduce the risk of developing CHD (Manson et al 2007).

The Early versus Late Intervention Trial with Estradiol versus placebo RCT (ELITE) evaluated 643 postmenopausal women, who were stratified according to time since menopause (less than six years or more than 10 years after menopause) to receive either 17 β -estradiol (1 mg per day, plus progesterone [45 mg] vaginal gel administered sequentially, for women with a uterus) or placebo. The primary outcome was the rate of change in carotid-artery intima-media thickness (CIMT), measured every six months. Secondary outcomes included an assessment of coronary atherosclerosis by cardiac computed tomography (CT), at the end of the study (Hodis et al 2016). After a median of 5 years, MHT slowed down CIMT progression in early menopause MHT users, but not in late post-menopause MHT users nor in placebo users, but CT measures of coronary-artery calcium, total stenosis, and plaque did not differ between groups. (Hodis et al 2016).

Some other studies failed to report favorable effects, or adverse effects of MHT on CHD. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), a four-year, RCT double-blind, placebo-controlled RCT (in women ages 45 to 54 years), surrogate markers of atherosclerosis (coronary artery calcium and carotid intima-media thickness [CIMT]) were not significantly different using the hormone therapy (MHT i.e. CEE 0.45 mg/d or transdermal estrogen (50 mcg daily) combined with progesterone) versus placebo, after four years (n= 727 women) of therapy or after 14 years of follow-up (n=299). (Harman et al 2014, Kantarci et al 2024).

II D.. In women with vasomotor symptoms (VMS) ?

Several longitudinal, prospective studies observed an association between association between frequency of VMS and increased CVD risk factors, subclinical CVD, and CVD events. Armeni et al (2023) conducted a systematic review and meta-analysis including 11 studies evaluating the association between VMS and the incidence of major adverse cardiovascular events, such as CHD and stroke. These authors observed that the risk for incident CVD events in women with and without VMS differed according to the age of participants. Women with VSM younger than 60 years at baseline had a higher risk of an incident CVD event than women without VSM of the same age (RR 1.12, 95 % CI 1.05-1.19). Conversely, the incidence of CVD events was not different between women with and without VMS in the age group older than 60 years (RR 0.96, 95 % CI 0.92-1.01 (Armeni et al 2023). Thurston et al (2021) investigated whether frequent and/or persistent VMS were associated with increased risk for fatal and nonfatal CVD events in SWAN (Study of

Women's Health Across the Nation), which included 3083 women, aged 42 to 52 years at baseline, and were followed with up to 16 in-person visits over 22 years (Thurston et al 2024). Participants experienced 231 CVD events during this period of follow-up. Women with frequent baseline VMS had an elevated risk of subsequent CVD events (relative to no VMS; ≥ 6 days: hazard ratio [HR] [95% CI], 1.51 [1.05-2.17], $P=0.03$; 1-5 days: HR [95% CI], 1.02 [0.75-1.39], $P=0.89$, multivariable). Women with frequent VMS that persisted over time also had an increased CVD event risk ($>33\%$ versus $\leq 33\%$ of visits: HR [95% CI], 1.77 [1.33-2.35], $P<0.0001$, multivariable). (Thurston et al 2021).

II E. In women sustaining increased cardiovascular disease (CVD) risk ?

Bontempo et al conducted in 2024 a systematic review assessing the effect of MHT on cardiovascular outcomes and risk factors in postmenopausal women with cardiovascular disease (CVD). They selected 29 studies (23 RCTs and six observational studies) out of 5647 studies and concluded that participants were generally older with varying frequency of cardiac risk factors and underlying CVD. No significant difference was observed between MHT users and controls regarding primary outcomes of non-fatal myocardial infarction, cardiovascular death or stroke, confirming the absence of benefit of MHT for secondary CVD prevention. They suggested shared decision-making when managing menopausal symptoms in women with CVD, favoring non-hormonal treatment first, and transdermal estrogen when MHT is absolutely needed (Bontempo et al 2024).

II.F Conclusion

As reported by Manson et al (2020), systemic MHT has an acceptable safety profile for menopause management when initiated in healthy women who are young (before the age of 60 years), or recently menopausal and do not have an elevated risk for cardiovascular disease. (IB) Initiation of treatment in older women who are distant from menopause onset, however, should be avoided. (Manson et al 2020) (IB)

II G The special case of menopause at an early age and CHD

A systematic review and meta-analysis reported that women experiencing menopause by the age of 45 years, which affects about 10% of women, have a 50% increased risk of suffering from CHD and a 10% increased fatal CHD (Muka et al 2016). (2B)

Women suffering from Premature Ovarian Insufficiency (that is before the age of 40), have an even more pronounced CHD risk. The European Society of Human Reproduction (ESHRE) concluded in its guidelines that: “Untreated POI is associated with reduced life expectancy, largely due to cardiovascular disease and that women with POI should be advised on how to reduce cardiovascular risk factors by not smoking, taking regular exercise and maintaining a healthy weight” (Grade C recommendation of ESHRE). and that “Despite lack of longitudinal outcome data, hormone replacement therapy (HRT) with early initiation is strongly recommended in women with POI to control future risk of cardiovascular disease; it should be continued at least until the average age of natural menopause”. This view is

shared by most experts in the field, whether they are gynecologists, reproductive specialists or cardiologists (Grade C recommendation of ESHRE).

III. Stroke

III.A. The literature group

The literature group concluded that there is a significant increased risk of stroke using MHT whether it included ET or EPT.

III.B. Comment

We agree with this conclusion, though the incidence of stroke (whether ischemic or hemorrhagic) is low in low-risk population at the age of menopause. It increases, however exponentially with age. As always, one should use absolute risk- and not relative risk estimates. Most well conducted studies reported an increased risk of ischemic stroke (~30%) using MHT, whether using ET, EPT or tibolone (1A). This risk remains, however, low in women between 50-60 years of age, being responsible for about one to two additional cases per 10,000 women per year, while it increases to about three cases for women aged 60–65 years and seven cases in women aged over 65 years (1A). The excess of stroke risk might also be lower using low-dose ET or EPT, using transdermal estrogen and using progesterone or dihydrogesterone as compared to high dose estrogen combined with not non-pregnane derivates. (2C).

III. C. In women with vasomotor symptoms ?

Since the incidence of stroke is low in the 50 – 60 years age groups, few data are available. Nevertheless, Armeni et al (2023) reported four studies, providing data about the association of stroke in women suffering or not from VMS. In their meta-analysis, they did not observe a significant difference in the risk of stroke between the two populations (RR 0.94, 95 % CI 0.83–1.06, I² 79%) (Armani et al 2023).

III D. In women with stroke risk factors.

The stroke risk is much higher in women with previous history of stroke or uncontrolled hypertension or atrial fibrillation and there is a consensus that MHT should not be prescribed to these patients (Strong recommendation low evidence) IC.

IV. Venous thromboembolism

IV A. The literature group

The literature group concluded that there is a significant increased risk of thrombosis using MHT whether it included ET or EPT.

IV B Comment

We agree with this conclusion. There is a consensus that MHT is associated with a two-to-three-fold increased risk of venous thrombosis. The risk seems similar for deep vein thrombosis and pulmonary embolism (1A). One possible mechanism for the increased VTE risk is an increase in activated protein C resistance that has been reported with both unopposed estradiol and combined estradiol-progestin therapy. Not all regimens entail the same risk, however. The risk seems to be lower using transdermal estrogens, low dose estrogen or progestogens who are derivatives of progesterone and not non-pregnane derivatives. Several observational studies reported no excess of risk using these regimens, though no study evaluated whether transdermal MHT was safe in women with a previous history of DVT (Canonica et al 2007, Canonico et al 2010, Vinogradova et al 2019). As always, one should use absolute risks or attributable risks estimates, rather than odds ratio or relative risks. Using the data of the WHI, an excess of about 2- 5 cases of DVT may occur per 1000 women aged 50-60, using MHT, for 5 years (5 cases using E+PT (CEE + MPA) and (2 cases using ET (CEE only)) (Manson et al 2011). That risk will probably be lower using lower doses of estrogens and progesterone or dydrogesterone or using transdermal estrogens (Canonica et al 2007, Canonico et al 2010, Vinogradova et al 2019).

IV B Women with VMS

We are not aware of studies associating VMS with thromboembolism- risk.

IV C Women with risk for thrombosis

The risk of thrombosis, using MHT is probably higher in women who entail risk factors for thrombosis, such as a personal or family history of thrombophilia. It may be doubled in women affected by a mutation of factor V Leiden. It is also increased in women with a previous DVT history or severe obesity. Contrary to the breast cancer risk, where risk increases with time of use, the thrombosis risk seems to be the highest during the first year of MHT use and decreases thereafter (Sweetland et al 2012, Vinogradova et al 2019).

IV D Conclusion

MHT doubles or triples the risk of DVT and of emboly in the general population, but the incidence is low (1A). The risk is even higher (six-fold) in women with a particular high baseline risk (women with factor V Leiden mutation or women with a previous DVT history (2B). MHT is therefore contraindicated for them (1C). Transdermal estrogen; low doses of estrogens and combined regimens with progesterone derivatives should be preferred in women with a moderate increased risk (2B).

V Summary (Abramson et al 2021)

We agree with the statements of most scientific societies (Abramson et al 2021, NAMS 2017, Santen 2020, Trémollières et al 2022).

- As menopause occurs generally around the age of 50, symptomatic women start MHT, generally at that age and are therefore at low risk for CVD events.
- Nevertheless, CVD risk factors should be identified and corrected (recommendation 1A)
- MHT should be offered to women with menopausal symptoms, in the absence of contraindication to the treatment (1A).
- MHT may be indicated for osteoporosis prevention or treatment for these women (1A).
- Though, MHT may reduce the risk of atherosclerosis, sufficient RCT data are lacking to consider currently CHD prevention as a MHT indication (2B-2C).
- MHT increases the risk of stroke but its incidence is very low in women around the age of 50, in the absence of risk factors (2B).
- MHT increase the risk of DVT (1A).
- MHT should not be prescribed to women at high CHD –stroke or DVT risk (1A-1B).
- The stroke and DVT risks may be lower using transdermal estrogens than oral estrogens and using low dose estrogens rather than high dose estrogens and using progesterone or dihydrogesterone rather than androgenic progestins (2C)
- Women with POI or early-onset menopause constitute a particular group at increased risk of CHD and CVD mortality (1B). It is possible that this risk may be prevented using MHT until the average age of menopause (2C).

General conclusions :

- MHT might be beneficial in women soon after menopause (within 10 years, or between 50- 60 years of age), but prevention of CHD is not currently seen as an indication of MHT.
- Women with severe long lasting VMS symptoms may have an increased CVD risk.
- Women suffering from early menopause (< 45 years) or Premature Ovarian Insufficiency (<40 years), have an increased CHD risk and should be treated with MHT at least until the average age of natural menopause
- MHT does not provide benefit for secondary CVD prevention. Women with a high risk of CVD are candidates for non-hormonal treatment first, and transdermal estrogen when MHT is absolutely needed.
- MHT increases the CVD risk in older patients (after 65 years of age).
- MHT increases the risk of stroke, though the incidence is low before the age of 60 (attributive risk 1-2/10.000 women-year) but increases thereafter.
- MHT should not be prescribed to patients at high risk of stroke
- MHT increases the risk of DVT & emboly. MHT is contraindicated in women at high risk of thrombosis. The risk likely lower using lower doses of estrogens and progesterone or progesterone derivates or transdermal estrogens

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840.
5. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:340.
6. 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.
7. 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.
8. 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/NEJMoal505241. PMID: 27028912; PMCID: PMC4921205.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605. PMID: 9718051.
10. 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.
11. 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).
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective

- study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2277-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x. PMID: 22963114.
21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.

GRADE for practice guidelines

Grade of recommendation*	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A Strong recommendation High quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B Strong recommendation Moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Strong recommendation, likely to apply to most patients
1C Strong recommendation Low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Relatively strong recommendation; might change when higher quality evidence becomes available

2A Weak recommendation High quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens	Consistent evidence from well performed randomized, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients or societal values
2B Weak recommendation Moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens	Evidence from randomized, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.	Weak recommendation, alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C Weak recommendation Low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

* GRADE can be implemented with either three or four levels of quality of evidence. UpToDate implements three levels and uses numbers and letters to represent strength of recommendation and quality of evidence respectively.

Kankerrisico van HST



Risques de cancers associés au THM

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Patrick Neven, KUL

Invloed van MHT op kankerrisico

Juryvraag 6: Consensusmeeting 'aanpak van menopauze'
30/05/2024

Prof. Dr. Patrick Neven, Dr. Karen Van Baelen, Prof. Dr. Johan Verhaeghe
Dienst Gynaecologische Oncologie
Multidisciplinair borstcentrum
UZ Leuven

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 kankers¹. 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 aantonen¹. 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 also 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.

2. MHT en borstcarcinoma

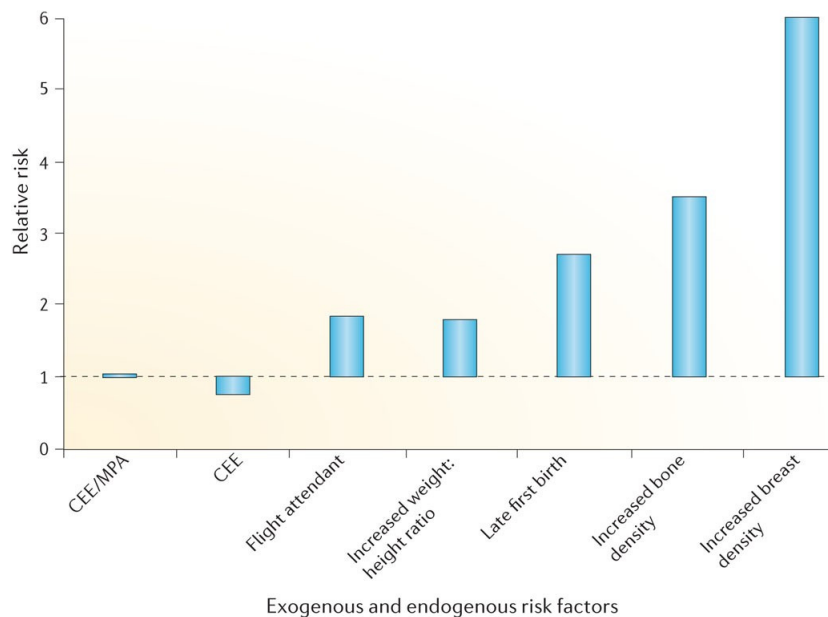
2.1 Algemene principes

Studies uitgevoerd door het WHI (World Health's initiative)² toonden dat het gebruik van enkel geconjugeerde oestrogenen afkomstig van urine van merries het risico op de ontwikkeling van borstkanker niet doet stijgen (Figuur 1). 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 (bv. 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^{3,4}. Bij zeer langdurig gebruik (>10 jaar) blijft dit risico ook geruime tijd na stopzetten van MHT aanwezig⁴.

Bij gebruik van combinatiepreparaten werd er wel een verhoogd risico op de ontwikkeling van borstkanker vastgesteld (Figuur 1)², 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^{3,4}. Zo zal het risico transiënt toenemen tijdens de jaren van gebruik (Figuur 2). Echter bij langdurig gebruik blijft een verhoogd risico aanwezig tot meer dan 10 jaar na beëindigen van MHT⁴.

Tevens werden de risico's bij nieuwere producten zoals tibolone bestudeerd. Resultaten van observationele studies, randomized controlled trials en case-control studies waren controversieel⁵, met enkele studies die een risicoreductie beschreven terwijl andere een duidelijke toename van risico op borstkanker lieten optekenen met tibolone; 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 tibolone lager is dan met combinatiepreparaten, is verder onderzoek nodig om het risico beter te definiëren. Het verhoogd risico op borstkankerverval na een korte inname van tibolone bewijst wel een overtuigend verband (cfr infra).

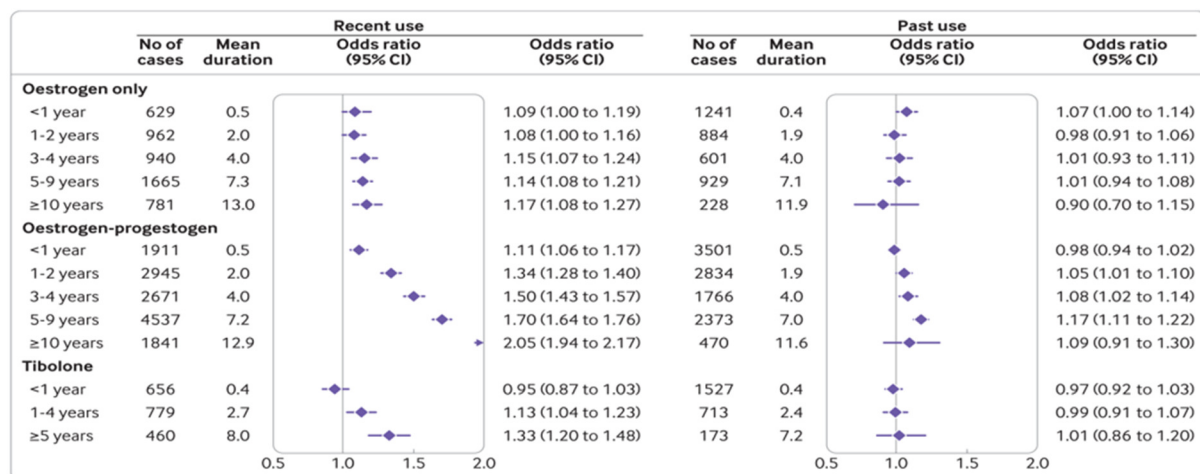
Figuur 1: Relatief risico van borstkanker



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'¹

Figuur 2: 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'³

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 MHT⁶. Bij gebruik van oestrogenen gedurende minder dan 5 jaar werd er enkel voor ILC een significante toename van relatief risico weerhouden (RR 1.56, CI 1.01 – 2.42). Voor gebruik gedurende 5 tot 10 jaar werd voor zowel IBC-NST (RR 1.30, CI 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 (<5j RR 2.16, CI 1.52 – 3.06; 5-10j: RR 3.12, CI 2.41 – 4.05) in vergelijking met IBC-NST (<5j RR 1.56, CI 1.36 – 1.78; 5-10j: RR 1.75, CI 1.57 – 1.95).

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 ovariumcarcinoom. 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 toenemen⁷.

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 tibolone 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 gezien⁸. 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 1)⁹.

Het gebruik van prasterone (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 1: 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 endometriumcarcino	Multidisciplinair overleg met betrekken van een oncoloog

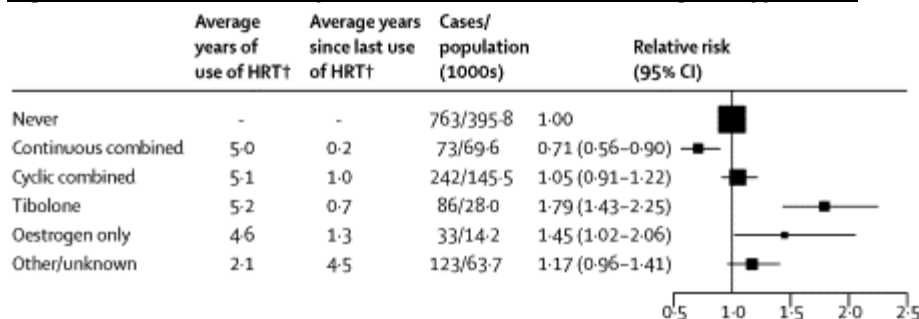
Tabel geadapteerd van 'Pinkerton J. 2020 – NEJM'

3. MHT en endometriumcarcino

3.1 Algemene principes

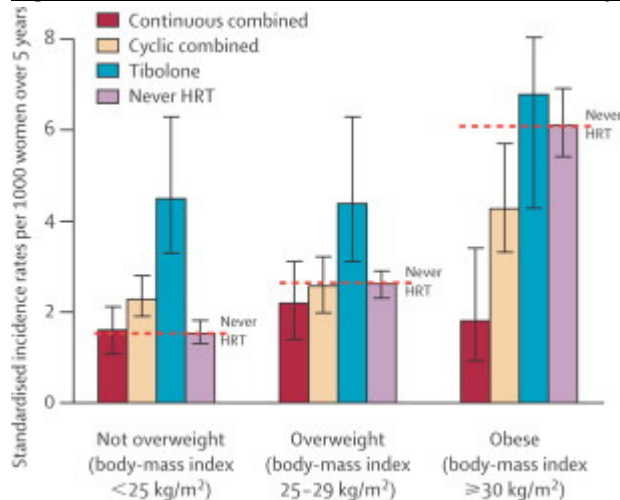
Oestrogenen hebben een bewezen verhoogd risico op de ontwikkeling van endometriumcarcino (Figuur 3). Mogelijk is er een dosis effect maar dit is onvoldoende bestudeerd. Gezien progesteron, oraal, transdermaal of intra-uterien dit effect tenietdoet, wordt bij patiënten die in het verleden geen hysterectomie 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 wordt¹⁰. Voornamelijk patiënten met obesitas hebben een significante risicoreductie door het gebruik van continu gecombineerde MHT (Figuur 4)¹⁰. 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 gebracht¹⁰. In de prospectieve LIFT-studie werd er echter geen significant verschil gezien wat betreft ontwikkeling van endometriumcarcino tussen de patiëntengroep die tibolone kreeg ten opzichte van de controlegroep¹¹.

Figuur 3: Relatief Risico op endometriumcarcino volgens type MHT



Figuur overgenomen uit 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'

Figuur 4: Incidentie van endometriumcarcinooma per 1000 vrouwen volgens type MHT en BMI



Figuur overgenomen uit 'Million Women Study Collaborators 2005 – The Lancet'

3.2 Patiënten met voorgeschiedenis van endometriumcarcinooma

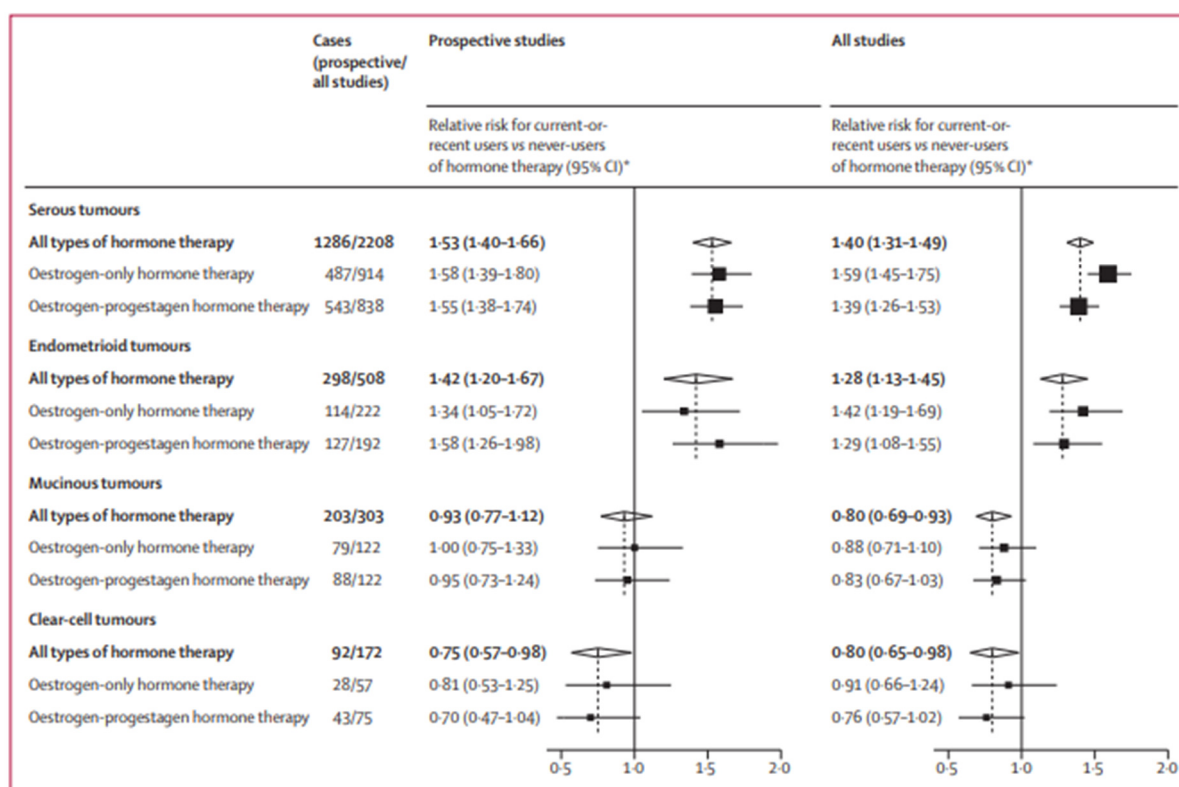
Het kortdurend gebruik van MHT is veilig in patiënten met een voorgeschiedenis van endometriumcarcinooma volgens een recente meta-analyse met vooral patiënten met een vroeg stadium¹². Er is ook hier geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar noch gegevens over de veiligheid van lokale oestrogenen. De gevolgen van langdurig gebruik in deze populatie is tot op heden niet gekend. Voorzichtigheid is dus aangewezen.

4. MHT en ovariumcarcinooma

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 4)¹³. Het risico varieert volgens het histologisch subtype met voornamelijk risico op ontwikkeling van sereuze en endometrioïde ovariële tumoren. Voor tibolone 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 populatie niveau betreft voor de doelpopulatie van MHT (50-60j) blijft onduidelijk.

Figuur 4: Relatief risico op ovariumcarcinoom voor huidig en recent gebruik van MHT



Figuur overgenomen uit 'Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015 – The Lancet'

4.2 Patiënten met voorgeschiedenis van ovariumcarcinoom

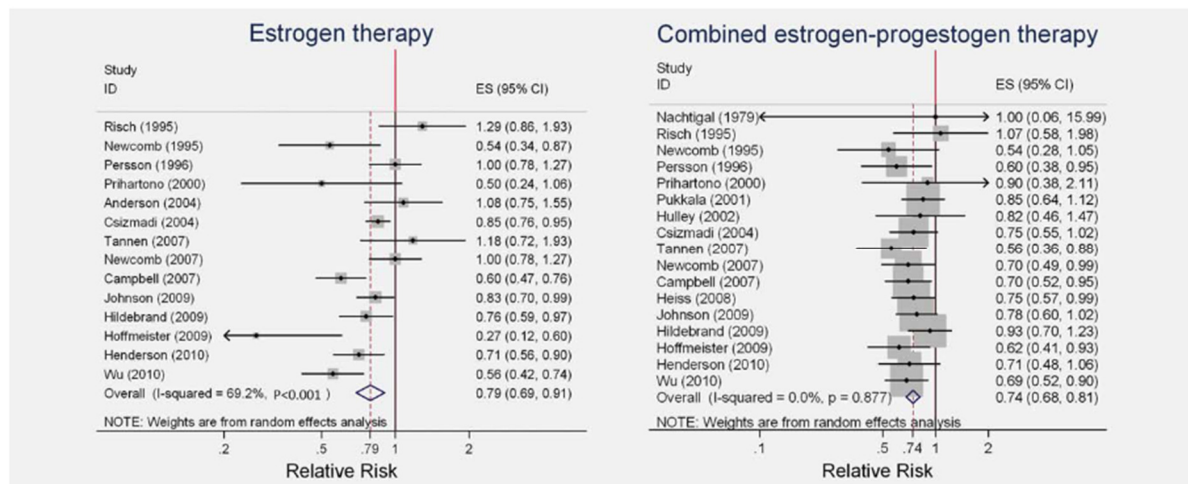
Het gebruik van MHT in patiënten die behandeld werden voor ovariumcarcinoom kan helpen in verlichten van menopauzale klachten wanneer deze geïnduceerd werden door de toegepaste behandelingen¹⁴. Een meta-analyse toonde aan dat patiënten die met MHT behandeld werden een significante verbetering van progression free (HR 0.73, CI 0.57 – 0.95) en overall survival (HR 0.66, CI 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.

5. MHT en coloncarcinoom

5.1 Algemene principes

Het gebruik van MHT lijkt in de meeste studies te resulteren in verlaagd risico op coloncarcinoom (Figuur 5)¹⁵. Voor gecombineerde MHT blijft deze risicoreductie ook bestaan na stopzetten van het gebruik, terwijl voor MHT met 'oestrogeen alleen' enkel een risicoreductie weerhouden werd gedurende het gebruik van MHT. Het gebruik van tibolone is eveneens mogelijks geassocieerd met een reductie van het risico op colon carcinoom.

Figuur 5: Relatief risico op coloncarcinoma per type MHT



Figuur overgenomen uit 'Lin K.J. *et al.* 2012 – Int J Cancer'

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, CI 0.62 - 0.80) als algehele overleving (HR 0.74, CI 0.67 – 0.81) was beter in de groep die MHT voorgeschreven kregen (Figuur 6)¹⁶. Echter bij patiënten bij wie MHT in het verleden stopgezet werd, werd geen verschil gezien met patiënten die nooit MHT gebruikten.

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.

7. Referenties

1. Lobo, R. A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 13:4 **13**, 220–231 (2016).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. Lee, J. K., Yun, H., Kim, H., Yun, B. H. & Seo, S. K. Tibolone and Breast Cancer. *J Menopausal Med* **29**, 92 (2023).
6. Kotsopoulos, J. *et al.* Risk factors for ductal and lobular breast cancer: Results from the nurses' health study. *Breast Cancer Research* **12**, (2010).
7. Loizzi, V. *et al.* The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci* **24**, 764 (2023).
8. McVicker, L. *et al.* Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol* **10**, 103–108 (2024).
9. Pinkerton, J. V. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* **382**, 446–455 (2020).
10. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* **365**, 1543–1551 (2005).
11. Cummings, S. R. *et al.* The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* **359**, 697–708 (2008).
12. 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).
13. 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.

14. 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).
15. 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).
16. 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).

HST bij risicopopulaties



THM dans des populations à risques

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Myriam Struyven, Eeklo

I. VRAAGSTELLING: HST in Risicopopulatie?

__A__ Mijn commentaar op de Insteek van het literatuuronderzoek:

zoals reeds 20 j lang in de meeste studies, wordt in de vraagstelling voor het literatuuronderzoek door de commissie geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende orale en parenterale oestrogeen-, zowel als de verschillende synthetische tov bio-identieke progestageenpreparaten, tenzij in secundaire vraagstelling, waardoor een aantal goede studies buiten de lijst vallen.

__B__ Bijkomende gedocumenteerde argumentatie:

Wij worden opgeleid met het Hippocratische principe van “primo no nocere”, en dat is, toch in de gynaecologie en vrouwengeneeskunde, al veel te lang, uiterst eng geïnterpreteerd, als ‘niet zchaden’ enkel gebeuren bij de positieve actie, en enkel daarvan de risico's warden bekenen. Ondertussen wordt volledig genegeerd welke schade er optreedt als er niet wordt geageerd, dus als behandeling wordt nagelaten om welke reden dan ook. Alsof het huis niet blussen omdat de brandweerman een weinig risico op enkele brandwonden loopt, te verantwoorden zou zijn. Het onderzoeksterrein rond vrouwelijke hormoonsubstitutie therapie is bijgevolg volledig uit balans.

De natuur heeft de functionering van beide seksen, zoals in alle species, volledig gevormd naar het doel van voortplanting en verbetering van de overleving van de soort. Dat betekent voor de vrouw dat alle lichamelijke en psychische functies beogen om in zo kort mogelijke tijd, zo talrijk mogelijke, zo goed mogelijke, zo gezond mogelijke en genetisch zo divers mogelijke nakomelingen te promoten. Niets daarin is bedoeld voor het welbevinden van de vrouw, tenzij in de mate dat het hele proces leefbaar blijft toch in de periode van reproductie. Niets is gericht op langere overleving na de reproductieve periode, hoewel dit bij de mens en enkele primaten wel zo is. Voor dit laatste, dus een uniek fenomeen bij mensen en sommige primaten, hebben we nog steeds geen verklaring. De theorie dat deze overleving na de reproductieve leeftijd zou zijn bedoeld omwille van het voordeel dat de hulp van grootmoeders aan de overleving van de kleinkinderen winst zou opleveren, werd onlangs onderuit gehaald door ontdekking van een apenstam, die niet het matriarchaat aanhield (de jonge wijfjes vertrekken naar andere stam), maar toch wél die postproductieperiode overleving bestaat.

De schade op lichamen, professioneel, psychisch en cognitief vlak, die gedaan werd en wordt aan al die vrouwen, die >20 j geen hormonale ondersteuning kregen omwille van vaststelling van 2% borstkanker, gemeld in een monotherapie, grote studie, die schaamteloos naar alle HST werd geëxtrapoleerd, is niet te overzien. De differentiëring van de verscheidene moleculen en hun effect, werd jarenlang gewoon in de meeste studies nagelaten, met een ontoelaatbare afvlakking van bruikbare studierestanten tot gevolg, een heel magere oogst, warin bevestiging van een foute starthypothese, door gebrek aan significant overblijvend bewijs, blijft worden herhaald als startpunt in duizenden daaropvolgende replicastudies als gevolg.

Nochtans ben ik, bij mijn eigen literatuurduik, die noodzakelijk was, omdat er geen literatuurstudie voor mijn opgegeven onderwerp, de hoogrisicopopulatie voor HST, werd toegeleverd, zelf zeer veel kleinere en ook grotere studies en reviews tegen gekomen, die de hele gegevensbank van de beide referentiestudies, de WHI en de MW (Million Women)studie, en ook wel de Nurses Heath Initiative, op een veel gedifferentieerder en kritischer manier bekeken, en tot heel andere conclusies kwamen. Daarnaast zijn er verscheidene kleinere studies, en reviews van meerdere studies die ook duidelijk aantoonde en wezen op het dispropotionele belang van de 2% toename in borstkanker bij de combinatietherapieën met progestins, tov alle voordelen bij vroege startvan de HST. Maar slechts de laatste jaren is men de verscheidene moleculen apart gaan vergelijken in de studies, die momenteel nog te kort lopen en klein van omvang zijn. Maar wat wil je als er 20 j tijd werd verloren?

Nochtans zaten de antwoorden of de aanzet van insteek van verder nieuw-op-te-zetten studies al duidelijk in de besluiten van de oorspronkelijke WHI-studie, als je tenminste de moeite doet om de studie zélf te lezen en alle besluiten, ipv de commentaren van anderen erop. Zo werd er en wordt nog steeds in de praktijk volledig voorbij gegaan aan oa. de duidelijke vermelding in de besluiten van de auteurs, van

1) 20% reductie van prevalentie van colorectale kanker,

2) van de duidelijke vermelding van een belangrijke cardiovasculaire protectie bij de vroege starters(<10 j na start van de menopauze of <60 j in leeftijd), in de oorspronkelijke studie nog verder uit te werken en te kwantificeren, en

3) van afwezigheid van die stijging van borstkankerprevalentie, zelfs eerder een daling, in de CEE-only groep. Dit is op zijn minst merkwaardig te noemen.

Mijn feministische reflex wordt dan wakker, want dat zijn toch allemaal zeer snuggere mensen, die aan de universiteiten aller lande deze studies opzetten. Blijkbaar wordt in vrouwengeneeskunde, in tegenstelling tot de algemene geneeskunde, zo in defensief gegaan naar wat het leven van vrouwen langer, vrijer, aangenamer en productiever zou maken, dat alle mogelijke argumenten voortdurend worden aangevoerd om de gevaren te benadrukken van van de beschikbare hulpmiddelen, zodat er nooit een rationele, goed uitgewogen kosten-baten-kaart van bvb hazardratio's voor elk product en elke individuele situatie van de vrouw wordt opgemaakt. Er bestaat voornamelijk een opsomming van de gevaren en negativiteit van de lichaams-eigen vrouwelijke moleculen. Alsof wij, vrouwen een gans leven vergiftigd worden door onze eigen natuurlijke hormonen. Vele studies beginnen zelfs met de aanzet : het is geweten dat vrouwelijk hormoon carcino-geen is. Het lijkt wel opnieuw de heksenjacht.

Schildklierssubstitutie bijvoorbeeld, wordt van in het begin bij vaststelling van schildklierfalen, automatisch voorgeschreven en ingenomen, zonder restrictie, voorbijgaand aan de duidelijke risico's die ook daaraan zijn verbonden. Het is zelfs niet zeer uitgebreid onderzocht, omdat de voordelen zonder meer voor iedereen duidelijk zijn.

Een ander voorbeeld zijn de Yak-inhibitoren en vele andere immuunmodulerende therapieën, worden nog steeds massaal voorgeschreven, ook voor niet-levensbedreigende aandoeningen, ondanks de grote risico's die ondertussen meer en meer worden gedocumenteerd, maar lang gewoon van tafel zijn geveegd.

Maar vrouwen, zowel jonger als oudere, kunnen enkel in hoogstnoodzakelijke situaties, en als ze bijna dood gaan van de miserie, vrouw blijven na hun 50^e en worden nu verplicht om vanuit een angstpsychose te kiezen voor wat hun leven zo ontzettend veel zou vergemakkelijken en dit niet alleen op korte termijn. Kijk naar de restricties rond de OAC waar 7‰ prevalentie van stollingsaccidenten decennialang de research rond de pil in een totaal verkeerde richting stuurde, geen rekening houdend met welbeing, tolerantie en acceptabiliteit door de gebruiksters, waardoor tienduizenden vrouwen stopten en nog stoppen, denkend dat OAC-inname schade oplevert voor de gezondheid. Terwijl de oplossing voor de hand lag, het gebruik van meer natuurlijke moleculen, is er nu een overtuiging in de maatschappij, diepgeworteld, dat OAC schadelijk is voor vrouwen. Daartegenover raakte de sterke afname van oa. ovariumkanker (en andere voordelen) onder OAC, nooit tot bij het publiek, noch de eerste lijn bekend.

De insteek in vrouwengeneeskunde is er één van het grootste wantrouwen tov alles wat de levenskwaliteit, vrijheid en zelfbeschikkingsrecht van vrouwen zou kunnen verbeteren.

We hebben dringend nood aan een objectief en gewogen advies dat de huidige tegenstrijdigheid en imbalans tussen die gegevens en de praktijkopvattingen opnieuw in balans trekt en bvb de uitgebreide cardiovasculaire protectie, zowel als de 20% minder colorectale kanker bij alle gesubstitueerde groepen die niet bekend is bij het publiek en massaal veel collega's, volkomen negeren in de besluitvorming en de hulp die vrouwen (niet) wordt geboden, en toch nochtans ruimschoots opweegt tegen 2% borstkanker. En

__C__ bemerkingen bij huidige praktijk in gezondheidswetenschap:

Té sterk gerandomiseerde reviews, zoals de Cochrane reviews, leiden tot sterke verwarring in de resultaten en stilstand in de wetenschap. Immers hoeveel moeite je ook doet om de verschillen van resultaten en evt inconsequenties uit de verschillende studiecitra te randomiseren en uit te vlakken, er blijft altijd een onvergelykbaarheid van resultaten die bvb. uit laag-inkomenslanden komen en resultaten uit hoge inkomenslanden, of verschillen in patiëntenrecruterings door godsdienstige en/of grote culturele verschillen, en dit ontstaat simpelweg automatisch door de uiterst verscheidene omstandigheden waarin de resultaten worden bekomen. Alleen al de rekruterings van patiënten zorgt, zelfs in een dubbelblindstudie, voor een bias, door de informatie en informed consent, die reeds uitselcteren, door uitval in het bestuderen van zeer

actieve producten, waarbij patiënt zowel als gezondheidsverzorger zeer snel weten welk het actieve product is en wie het krijgt en je een automatische resultaten beïnvloeding krijgt.

Een voorbeeld hiervan is een recent product ter behandeling van de vasomotorische symptomen van de menopauze, dat zo actief is dat iedereen onmiddellijk wist wat ze innamen, en er meerdere mensen vroegen om het actieve product te krijgen voorgeschreven.

Epidemiologische en observationele studies worden daarentegen veel te veel als gebiast beschouwd, terwijl de nochtans duidelijke bias van dubbel-blinde, geïnformeerde en door de patiënt geautoriseerde studies volkomen wordt genegeerd. Mijn bescheiden mening is dat de bias van de eerste studievorm veel kleiner is dan in de 2e, omdat het daarbij juist niet over voorgeselecteerde groepen gaat en omdat de storende invloed van omgevings-, persoonlijke en andere levensfactoren en -keuzes bij beide studievormen even zwaar doorweegt.

Bovendien is het dubbelblindaspect van het bestuderen heel effectieve medicatie, waarbij zowel onderzoeker als onderzochte zeer snel weten wat ze krijgen, resp. bestuderen, snel weg.

Ook het extensief hergebruiken van oude studies incl. evt foute besluiten van voorgaande onderzoekers, is één van de belangrijke oorzaken van soms langdurige stilstand van bepaalde aspecten van de wetenschap, zoals de 20 j aanslepende en volkomen foute profilering van de HST in de peri- en postmenopauze, die daar één van de meest schrijnende voorbeelden van is, waardoor miljoenen vrouwen gedurende meer dan 20 jaar beroofd werden van hun rechtmatige hulp bij deze zeer perturbierende fase van hun leven en waardoor, in tegenstelling met andere niet seksueel geconnoteerde endocriene falingen, waarbij altijd wordt gesubstitueerd, tenzij tegenindicatie, vrouwen tot vandaag bijna nooit werden/worden geholpen, en integendeel zeer bang worden gemaakt voor de voor de hand liggende oplossing van hun probleem. En dit heeft niets met wetenschappelijke gegevens te maken, maar alles met de perceptie van vrouwelijke geslachts-hormonen, die als een gevaar én als onze vijand worden voorgesteld. Er wordt veel te weinig rekening gehouden met de neveneffecten van de stereotactische verschillen in vorm van synthetische en natuurlijke hormonen, zonder daarbij ook het onderscheid en het belang in deze te bestuderen van hormoonevenwichten per se en de secundaire moleculaire effecten van het beïnvloeden van de structuur van onderdelen van een hormongroep die structureel op dezelfde kern berusten en door een kleine wijziging op andere organen gaan werken dan het bestudeerde. Er moet veel breder worden gekeken bij ontwikkelen van moleculen.

Het voornaamste, tot vandaag ontbrekende onderzoek in HST is het onderzoek naar de 2 basishormonen van de vrouwelijke cyclus in hun meest bio-identieke vorm, de zeer goed geselecteerde synthetische vormen ervan en hun metabolieten, op elk mogelijk targetorgaan van het vrouwelijk lichaam, mét moleculaire micro-effecten én op langere termijn.

II. HST IN DE ALGEMENE POPULATIE

A *definities en algemeen overzicht van recentere studies:*

Mensen, en zeker vrouwen leven vandaag langer, terwijl de leeftijd van menopauze niet veel opschoof en de periode na de menopauze dus vele jaren toeneemt. Voor de meeste vrouwen is dat ongeveer één derde van hun leven, voor sommigen bijna de helft.

De menopauze wordt officieel gediagnosticeerd na 12 maanden amenorroe, hoewel dit criterium bij velen om allerlei redenen (hysterectomie, OAC, hormoonspiraaltjes, endometriumablatie...) niet meer opgaat en de vraag zich stelt of we niet tot andere diagnostische tools moeten overgaan voor tijdige detectie van het tijdstip van de menopauze en om tijdig de counseling te starten en het tijdstip voor de aanvang van hormonale en andere ondersteuning te bepalen.

Dit fenomeen doet zich voor als gevolg van het falen om nog voldoende actieve ovariële follikels te genereren ondanks voldoende gonadotrofinestimulatie.(Streicher 2023)¹

Hormonale veranderingen en klinische symptomen treden voornamelijk op gedurende een periode voorafgaand aan en onmiddellijk na de menopauze. Deze periode wordt vaak climacterische of perimenopauze of het climacterium genoemd, maar wordt steeds vaker de overgang van de menopauze genoemd, komt

¹ **Is it time to rethink how menopause is defined?, 2023** - Streicher, Lauren - https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2023/12000/is_it_time_to_rethink_how_menopause_is_defined.2.aspx

voor bij iedere vrouw, maar wisselt sterk in duur, intensiteit en aard van de klachten. Het meest voorkomende cluster, bekend als systemische vasomotorische symptomen (VMS), treft 80% van de vrouwen in de peri- en postmenopauze. Ze duren soms langer dan tien jaar, ook al werd ooit aangenomen dat ze van vrij korte duur waren. De laatste observatie dat vrouwen met pijnlijke en langdurige VMS de slechtste onderliggende preklinische indicatoren van hart- en vaatziekten (HVZ) hebben in vergelijking met leeftijdgenoten, is opvallend maar verwarrend. Bij 50% van de postmenopauzale vrouwen zijn lokale vulvovaginale en urinaire symptomen – nu bekend als urogenitale syndroom van de menopauze (GSM) – aanwezig, en deze hebben een schadelijk effect op de kwaliteit van leven. (Hi 2024)-²

Hormoontherapie (HT) is de meest effectieve behandeling voor **symptomen** van de menopauze, zoals vasomotorische symptomen en het urogenitale syndroom van de menopauze.

Gerandomiseerde onderzoeken tonen ook **lange termijn positieve effecten** aan op de botkwaliteit, en naar leeftijd gestratificeerde analyses duiden op gunstiger effecten op coronaire hartziekten en sterfte door alle oorzaken bij jongere vrouwen (dicht bij de menopauze) dan bij vrouwen meer dan tien jaar na de menopauze. Bij afwezigheid van contra-indicaties of andere ernstige co-morbiditeiten zijn vrouwen in de recente menopauze met matige of ernstige symptomen geschikte kandidaten voor HT. De hormoontherapie-onderzoeken van het Women's Health Initiative (WHI) – oestro-progestageenonderzoek en het oestrogeen-alleenonderzoek – verduidelijkten de voordelen en risico's van HT, inclusief hoe de resultaten verschilden volgens startleeftijd. Een belangrijke les uit de WHI-onderzoeken, die helaas verloren ging in de jarenlange kakofonie na de trial, was dat *de risico-batenverhouding en het veiligheidsprofiel van HT aanzienlijk verschilden afhankelijk van de klinische kenmerken van de deelnemers, vooral leeftijd, tijd sinds de menopauze en afhankelijk van de co-morbiditeitsstatus.* (Avrum Z. Bluming 2023) ³

Meerdere reviews van de WHI en andere recente HST-onderzoeken moeten een beter inzicht geven in het belang van de timing van HST-initiatie, het type en effect van de toedieningsroute, en van patiëntspecifieke overwegingen waarmee rekening moet worden gehouden bij het voorschrijven.

De complexe samenstelling van CEE (meer dan 10 soorten oestrogenen), gebruikt in de WHI-studie, kan bvb het verschil verklaren in de resultaten voor de frequentie van borstkanker in de Oestrogeen-alleen-arm van de studie. De complexe samenstelling bevat ook Oestrogenen die niet alleen binden met differentiële affiniteit voor de 2 oestrogeenreceptortypen (ERα en ERβ), maar ook differentiële acties kunnen hebben op het doelweefsel, vergelijkbaar met selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) ⁴⁻⁵.

Bepaalde oestrogenen in CEE's kunnen ERβ activeren, wat dient om ERα-gemedieerde celproliferatie te remmen ((Gwendal Lazennec 2001, Strom, Hartman et al. 2004)).^{6 7}

² Hi. 2024. **AN OVERVIEW OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE** Article in Journal of Xidian University · February 2024_jxu-feb2024.pdf. Journal of Xidian University VOLUME 18, ISSUE 2, 2024_ISSN No:1001-2400: <https://www.researchgate.net/publication/378076734>

³ **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**

M. Avrum Z. Bluming, 1 Howard N. Hodis, MD; Robert D. Langer, MD
Menopause: The Journal of The Menopause Society 2023 Vol. Vol. 00, No. 00, pp. 00-00
DOI: DOI: 10.1097/GME.0000000000002267

⁴ **Menopause- Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol Testing_ The menopausal hormone timing hypothesis - Howard Hodis; Wendy Mack The Journal of The North American Menopause Society 22(4) November 2014 Vol. 22(4)**

DOI: DOI: 10.1097/GME.0000000000000343
<https://www.researchgate.net/publication/267982767>

⁵ **Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol** - W. M. Howard Hodis, Victor Henderson, Stanley P. Azen

The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science March 2016 Vol. 374(13):1221-1231
DOI: DOI: 10.1056/NEJMoa1505241

<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000373085500005?SID=EUW1ED0D41hx1Qa7VBOQoteFD9IWD>

⁶ **ER Inhibits Proliferation and Invasion of BreastCancer Cells**, 2001Gwendal Lazennec,* Damien Bresson, Annick Lucas, Corine Chauveau, and Françoise Vignon - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040491/>

⁷ **Estrogen receptor beta inhibits 17beta-estradiol-stimulated proliferation of the breast cancer cell line T47D.** - A. Strom, J. Hartman, J. S. Foster, S. Kietz, J. Wimalasena and J. A. Gustafsson
Proc Natl Acad Sci U S A 2004 Vol. 101 Issue 6 Pages 1566-71

Accession Number: 14745018 PMCID: PMC341775 DOI: 10.1073/pnas.0308319100

Bovendien hebben in vitro studies aangetoond dat sommige van de oestrogene verbindingen in CEE werken als gedeeltelijke oestrogeenagonisten/antagonisten, dus de verschillen in stroomafwaartse signalering kunnen ervoor zorgen dat CEE's andere effecten hebben dan de puur stimulerende effecten van E2 (Berrodin, Chang et al. 2009). (Song, Santen et al. 2013)⁸⁻⁹ (Flores, Pal and Manson 2021)¹⁰

Er moet dus misschien nog veel meer onderzoek kunnen gebeuren naar de types en de juiste mix worden gevonden van de verscheidene moleculaire en metabole vormen van de 2 balancerende vrouwelijke hormonen, oestradiol en progesterone, waarin de stimulatie van een gemengde receptor-mix wel veilig zou kunnen zijn bij de eerste, de stimulatie van andere hormonale en metabole effecten een juist evenwicht behouden bij het 2e, en de mitotische en apoptotische effecten van beide hormonenpreparaten mekaar in evenwicht kunnen houden. Hierbij spelen de natuurlijke in vivo evenwichten een belangrijke voorbeeldrol en zijn natuurlijke preparaten zeker te verkiezen boven synthetische preparaten. In deze zijn goed voorbeelden te vinden in zowel de bevindingen van decennialange beslissingsrichting bij ontwikkeling van preparaten voor OAC en haar focus op stollingsstoornissen met de EE-OAC, zowel als het duidelijke verschil in borstkankerfrequentie op lange termijn met CEE en zuiver E2 in Postmenopausale hormonale substitutie.

Daarenboven moet het ganse plaatje van voor- en nadelen van de verscheidene preparaten en combinaties op alle lichaamssystemen in de balans worden meegenomen, zoals bvb. de 17-20% lagere frequentie van colorectale kanker bij de gesubstitueerde populatie, die duidelijk in de besluiten van de WHI-studie van 2002 wordt vermeld en in meerdere andere studies eveneens duidelijk naar voren kwam, maar die nooit in de grotere discussies wordt vernoemd en die het grote publiek en de 1e lijnsgeneeskunde, net als bij vele andere collega's, inclusief de gastro-enterologen, volkomen onbekend is. (Group 1998)¹¹ (Roehm 2015)^{12 13}

Hetzelfde geldt voor de vele andere preventieve voordelen voor de globale lange termijnsgezondheid van de vrouw, zoals cardiovasculaire en cognitieve bescherming, die blijkbaar zowel maatschappelijk, als wetenschappelijk nog steeds niet blijken te kunnen opwegen tegen een kleine prevalentieverhoging van borstkanker die enkel bij bepaalde synthetische progestatieve preparaten voorkomt. En in combinatie met gemicroniseerd progesteron niet voorkomt.¹⁴ (Julia D Labadie, Tabitha A Harrison et al. 2020, Baik 2024)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745018>

⁸ **Differential biochemical and cellular actions of Premarin estrogens: distinct pharmacology of bazedoxifene-conjugated estrogens combination**, 2009 Berrodin, T. J., et al - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036900>

⁹ **Inhibitory effects of a bazedoxifene/conjugated equine estrogen combination on human breast cancer cells in vitro**, 2013 - Song, Y., et al - ol. 154 Issue 2 Pages 656-65. - Accession Number: 23254198 DOI: 10.1210/en.2012-2038 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254198>

¹⁰ **Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment**, 2021 - Flores, V. A., et al - *Endocrine Reviews*, 2021, Vol. 42, No. 6, 720-752 - doi:10.1210/edrev/bnab011

¹¹ **1998. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study**. The Women's Health Initiative Study Group - *Controlled Clinical Trials* 19: 61-109. doi: [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(97\)00078-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(97)00078-0). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197245697000780>

¹² **2015. a-reappraisal-of-women-s-health-initiative-estrogen-alone-trial-long-term-outcomes-in-women-50-59-years-of-age.pdf.** - Eric Roehm - *Obstetrics and Gynecology International* 2015 Vol. Volume 2015, Article ID 713295, 10 pages DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/713295> - <http://dx.doi.org/10.1155/2015/713295>

¹³ **Postmenopausal Hormone Therapy and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes and Tumor Location.** - Julia D Labadie, DVM, MSPH, PhD, Tabitha A Harrison, MPH, Barbara Banbury, MS, PhD, 1, , , Efrat L Amtay, MPH, PhD, 3 Sonja Bernd, PharmD, PhD, 4 Hermann Brenner, MD, MPH, 3,5, , Daniel D Buchanan, PhD, Peter T Campbell, MS, PhD, Daniel D Buchanan, PhD, Efrat L Amtay, MPH, PhD, 3 Sonja Bernd, PharmD, PhD, 4 Hermann Brenner, MD, MPH, 3,5, , Daniel D Buchanan, PhD, 6 Peter T Campbell, MS, PhD, 7 Yin Cao, MPH, ScD, 8,9,10, , Jenny Chang-Claude, PhD, 13,14 Da, Andrew T Chan, MD, MPH, Yin Cao, MPH, ScD & Andrew T Chan, MD, MPH, 11,12 Jenny Chang-Claude, PhD, 13,14 Da. 2020. *JNCI Cancer Spectrum*, 2020 Vol. 4, No. 5: doi: doi: 10.1093/jncics/pkaa042.

¹⁴ Baik, Seo H. PhD; Baye, Fitsum MS; McDonald, Clement J. MD. 2024. **Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses** postmenopausal-hormone-replacement-therapy-for-health-maintenance-during-aging.pdf. *Menopause* 31: p 363-371. doi: DOI: 10.1097/GME.000000000000233.

Mijns inziens zou de beste aanbeveling zijn dat de indicatiestelling uiteindelijk wordt omgekeerd, en gelijk wordt gesteld aan de indicatiestelling van alle andere endocriene falingen, namelijk altijd therapie instellen van substitute bij ovarieel falen, tenzij bij de vrouwen met een hoog-risicoprofiel, waarbij alle risico's duidelijk tegen de voordelen moeten worden afgewogen in samenspraak met patiënte.

En in deze zou misschien een soort gecombineerde puntenschaal worden opgesteld op basis van de hazardratios van de verscheidene af te wegen gezondheidsfactoren met elke specifieke hormonale combinatie, zodat een gewogen voorschrift op maat van de patiënte kan worden gemaakt.

Echter bij inname van een hormoon in de vorm van een medicijn is er altijd een variabiliteit en verschillen met de natuurlijke situatie:

- Het zal altijd volgens een andere tijdslijn worden gedistribueerd in het lichaam met een once of twice daily-dosis, dan de situatie-gebonden schommelingen, zoals wanneer de natuur dat zelf doet.
- Het toegediende hormoon kan bij de één een beter effect hebben dan bij de ander. De binding van het medicijn aan de receptoren kan verschillend zijn. Dit kan betekenen dat, ondanks dat medicijnen regelmatig worden ingenomen, niet alle klachten minder worden.
- Het kan ook zijn dat sommige klachten verbeteren, maar dat er weer wel andere bijwerkingen optreden.

Baik et al. deden recent een studie ¹⁴(Baik 2024), die met behulp van voorgeschreven medicijnen en consultatiegegevens van 10 miljoen senior Medicare-vrouwen van 2007-2020 en Cox-regressieanalyses, gecorrigeerd voor in de tijd variërende kenmerken van de vrouwen het gebruik van hormoontherapie in de menopauze na de leeftijd van 65 jaar en de gevolgen voor de gezondheid ervan wilde beoordelen per type oestrogeen/progestageen, toedieningswegen en dosissterktes. Vergeleken met het nooit gebruiken of stopzetten van menopauzale hormoontherapie na de leeftijd van 65 jaar, was het gebruik van oestrogeenmonotherapie na de leeftijd van 65 jaar geassocieerd met significante risicoreducties in mortaliteit (19% of aangepaste hazards ratio, 0,81; 95% BI, 0,79-0,82), borstkanker (16%), longkanker (13%), colorectale kanker (12%), congestief hartfalen (CHF) (5%), veneuze trombo-embolie (3%), boezemfibrilleren (4%), acuut myocardinfarct (11%) en dementie (2%). Voor het gebruik van oestrogeen- en progestageencombinatietherapie werden zowel E+ progestageen als E+ progesteron in verband gebracht met een verhoogd risico op borstkanker met 10%-19%, maar een dergelijk risico kan worden beperkt met een lage dosis transdermaal of vaginaal E+ progestageen. Bovendien vertoonde E+-progestageen significante risicoreducties bij endometriumkanker (45% of aangepaste hazards ratio, 0,55; 95% BI, 0,50-0,60), eierstokkanker (21%), ischemische hartziekte (5%), CHF (5%) en veneuze trombo-embolie (5%), terwijl E+-progesteron alleen risicoreductie vertoonde bij CHF (4%).

Waar liggen de risicopatiënten dan? bij de enkelen die hogere familiale of persoonlijke risico's hebben voor het gebruik van HST, of bij al dezen, die door het ontzeggen van deze substitutie, één van bovenvermelde aandoeningen krijgt?

__B__ INDICATIES VANDAAG 2024 VOOR MENOPAUZALE SUBSTITUTIETHERAPIE BIJ LAAG-RISICO POPULATIE

Er zijn verschillende strategieën voorgesteld om de snelheid van fysiologische achteruitgang van orgaanfuncties bij ouder wordende postmenopauzale vrouwen te voorkomen of te verminderen. Deze omvatten het verhogen van fysieke activiteit, het verbeteren van voeding, (Prentice and Anderson 2007)¹⁵ het beheersen van stress en het verbeteren van de slaapkwaliteit. Hoewel hormoonvervangings therapie (HST) is aanbevolen en meest efficiënt blijkt te zijn, blijft het een controversieel onderwerp, dat zowel in wetenschappelijke kringen als in de publieke sfeer tot discussie leidt, ook bij vrouwen zonder risico's. (Flores, Pal and Manson 2021)¹⁶

Bij de meeste vrouwen hebben symptomen van de menopauze een aanzienlijke invloed op hun kwaliteit van leven en ontstaan ze op een moment dat ze nog steeds een essentiële rol spelen in het gezin en de samenleving. Vroege symptomen, zoals opvliegers en zweten, stemmingswisselingen, verstoorde slaap, migraine en slechtere cognitieve prestaties, zijn storend en kunnen al een paar jaar voor de laatste menstruatie (FMP) optreden. Manifestaties met late aanvang, zoals centrale lichaamsvetverdeling, metabole en cardiovasculaire gevolgen, urogenitale atrofie en seksuele disfunctie, osteoporose, en een verhoogd risico op invaliderende fracturen, zijn vaak verraderlijk. Bovendien versnelt de menopauze de biologische veroudering, vooral als deze ernstig symptomatisch is. (Genazzani AR 2024)¹⁷

Ik ga hier niet te diep ingaan op de definitie van menopauze, noch op de voor- en nadelen bij risico-arme vrouwen, waarbij eigenlijk de indicatie gewoon menopauze zou moeten zijn, wil ik toch even enkele recente voorname hedendaagse richtlijnen opsommen:

__C__ Meest Recente guidelines

- FIGO's positie in de menopausale hormoon therapie:

"Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper". Dit artikel is geschreven door de FIGO Committee on Well Woman Health Care 2021-2023 en gepubliceerd in januari 2024.



¹⁵ **The Women's Health Initiative: Lessons Learned**, 2007 - Ross L. Prentice, et al - doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090947

¹⁶ **Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment**, 2021- Flores, V. A., et al- Endocr Rev 2021 Vol. 42 Issue 6 Pages 720-752 - DOI: 10.1210/endrev/bnab011

¹⁷ **Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper.**, 2024 Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar SS, et al.- <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijgo.15278?download=true>

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen en moeten de gezondheid en het leven van vrouwen van middelbare leeftijd beschermen door het bewustzijn van de symptomen van de menopauze te vergroten, gezondheidszorgopties te bieden, namelijk menopauzale hormoontherapie (MHT), en gezonde veranderingen in levensstijl te bevorderen. Wijzigingen die voor of tijdens de overgang naar de menopauze worden aangebracht, hebben de grootste impact, zelfs op oudere leeftijd.

- **NAMS POSITION STATEMENT The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society 18**

- ° Hormoontherapie blijft de meest effectieve behandeling voor vasomotorische symptomen (VMS) en het urogenitale syndroom van de menopauze en het is aangetoond dat het botverlies en breuken voorkomt.
- ° De risico's van hormoontherapie verschillen afhankelijk van het type, de dosis, de duur van het gebruik, de toedieningsweg, het tijdstip van de start en of er een progestageen wordt gebruikt.
- ° De behandeling moet worden geïndividualiseerd met behulp van het best beschikbare bewijs om de voordelen te maximaliseren en de risico's te minimaliseren, met periodieke herevaluatie van de voordelen en risico's van voortzetting van de therapie.
- ° Voor vrouwen jonger dan 60 jaar of die binnen 10 jaar na het begin van de menopauze zijn en geen contra-indicaties hebben, is de baten-risicoverhouding gunstig voor de behandeling van hinderlijke VMS en het voorkomen van botverlies.
- ° Voor vrouwen die meer dan 10 jaar na het begin van de menopauze met hormoontherapie beginnen of die ouder zijn dan 60 jaar, lijkt de baten-risicoverhouding minder gunstig vanwege de grotere absolute risico's op coronaire hartziekten, beroertes, veneuze trombo-embolie en dementie.
- ° Een langere duur van de behandeling moet worden gebruikt voor gedocumenteerde indicaties zoals persisterende VMS, met gedeelde besluitvorming en periodieke herevaluatie.
- ° Voor hinderlijk urogenitaal syndroom van de menopauze worden symptomen aanbevolen die niet worden verlicht met vrij verkrijgbare therapieën bij vrouwen zonder indicaties voor het gebruik van systemische hormoontherapie, een lage dosis vaginale oestrogeentherapie of andere therapieën (bijv. vaginaal dehydroepiandrosteron of oraal ospemifen). (Society © 2022)¹⁹
- ° Bij vrouwen met hinderlijke symptomen van de menopauze, namelijk vasomotorische en urogenitale, en afwezigheid van contra-indicaties (kader 2), is MHT de eerste behandelingslijn.
- ° MHT moet echter worden gepersonaliseerd op basis van de geschiedenis van de patiënt, de chronologische en menopauzale leeftijd, fysieke kenmerken en de huidige gezondheidstoestand, zodat de voordelen altijd opwegen tegen de risico's. (Society © 2022)¹²

- **FDA-GOEDGEKEURDE INDICATIES**

Key point • Hormoontherapie is door de FDA goedgekeurd voor vier indicaties: matige tot ernstige VMS; preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen; behandeling van hypo-oestrogenisme veroorzaakt door hypogonadisme, BO of POI; en behandeling van matige tot ernstige vulvovaginale symptomen. FDA-richtlijnen voor de behandeling van urogenitale symptomen die verband houden met de menopauze bij afwezigheid van indicaties voor systemische ET suggereren het gebruik van een lage dosis lokale vaginale ET. (NIVEAU 1).

¹⁸ NAMS POSITION STATEMENT The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society, © 2022The North American Menopause Society - <https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-2022-hormone-therapy-position-statement.pdf>

¹⁹ NAMS POSITION STATEMENT The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society - <https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-2022-hormone-therapy-position-statement.pdf>

- **EMAS POSITION STATEMENT: THE TEN POINT GUIDE TO THE INTEGRAL MANAGEMENT OF MENOPAUSAL HEALTH:** (Manuel Neves-e-Castroa, Santiago Palacios e et al. 2015)²⁰

EMAS produceerde een eenvoudige tienpuntengids om artsen en paramedische gezondheidswerkers uit alle specialismen te helpen omgaan met menopauzale en postreproductieve gezondheid. We mogen niet vergeten dat vrouwen individuele behoeften hebben en dat de aanpak gepersonaliseerd moet zijn

1. Medische geschiedenis en onderzoek:

Focus op symptomen zoals slaapstoornissen en stemmingswisselingen. Beoordeel de impact op het leven, de menopauzale status en risicofactoren voor ziekten zoals osteoporose en kanker.

2. Diagnose van de menopauze:

Geen tests nodig na 45 jaar met typische symptomen. Bij jongere vrouwen worden hormoonspiegels zoals FSH gemeten.

3. Screening:

Vrouwen moeten deelnemen aan kankerscreenings en cardiovasculaire risicobeoordelingen, afgestemd op leeftijd en risico.

4. Aanpassingen in levensstijl:

Dieet en lichaamsbeweging worden benadrukt om het gewicht en de algehele gezondheid te beheersen.

5. Symptoombestrijding:

Menopauzale hormoontherapie (MHT) is het meest effectief voor vasomotorische symptomen. Niet-oestrogeenbehandelingen zijn beschikbaar voor mensen die risico lopen.

6. Urogenitaal syndroom:

De behandeling omvat lokale oestrogenen of niet-hormonale alternatieven.

7. Gezondheid van de botten:

MHT en andere behandelingen zoals bisfosfonaten worden aanbevolen om osteoporose te voorkomen.

8. Voortijdig ovariumfalen:

MHT wordt geadviseerd tot de normale leeftijd van de menopauze om risico's zoals osteoporose te verminderen.

9. Anticonceptie:

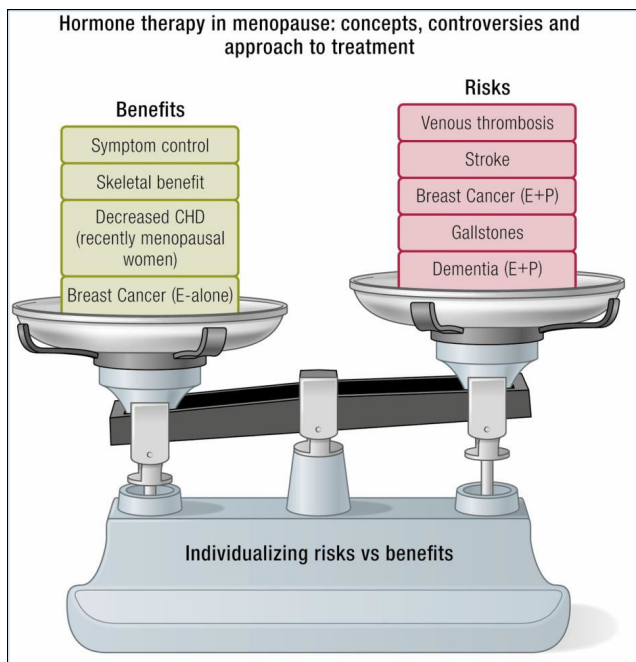
Noodzakelijk tijdens de perimenopauze vanwege de mogelijkheid van zwangerschap.

10. Follow-up:

Geïndividualiseerd op basis van behandeling en symptomen, met regelmatige beoordelingen om therapeutische strategieën aan te passen.

Deze richtlijnen helpen bij het effectieve beheer en de behandeling van symptomen van de menopauze en de bijbehorende gezondheidsrisico's. (Niveau I)(Manuel Neves-e-Castroa, Santiago Palacios e et al. 2015)¹³

²⁰ **EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health, 2015** - Manuel Neves-e-Castroa, Martin Birkhauser b, Goran Samsioec, Irene Lambrinoudaki d,,et al - <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.0030378-5122/> © 2015 Published by Elsevier Ireland Ltd.



III. BEHANDELING VAN DE MENOPAUZE IN HOOG-RISICOPATIËNTEN?

A. *Voorstelling van fout gecreëerde paradigma van WHI-studie 2002*

Na de bekendmaking van de eerste resultaten van het Women's Health Initiative (WHI) in 2002, waaruit bleek dat HST, zoals in deze studie voorgeschreven, Premarin(CEE) 0,625 aldanniet in combo met Colpro(MPA) 5mg ,en aan deze specifieke gegeven populatie van deze studie (Gemiddelde instap 63 j, BMI 28,5) tov andere niet-hormonale maatregelen, meer nadelige dan gunstige effecten had, en dit uitgebreid werd gerapporteerd (met weglaten van de 20% vermindering aan colorectale kanker bij de HST-groep uit de verslagen) daalde het gebruik van HST wereldwijd drastisch.

Daaropvolgend werden ook vele preparaten gewoon geschrapt door de verkoopsdrop. De negatieve resultaten van de studie kregen veel publiciteit, waardoor paniek ontstond bij sommige gebruikers en er nieuwe richtlijnen werden uitgevaardigd voor artsen over het voorschrijven van HST(Cagnacci and Venier 2019)²¹, steunend op ongedifferentieerde en onvolledige interpretatie van de studiegegevens (zie bijlage, copyright van the British Menopause Society) . De duidelijke boodschap van de media was dat HST meer risico's dan voordelen had voor alle vrouwen.

In de daaropvolgende jaren werden meerdere heranalyses van de WHI-studie uitgevoerd en nieuwe studies toonden een aantal gebreken aan in zowel de WHI-studie, als in de Million Women Study: ²²

- 1) WHI keek naar slechts één dosis en type gecombineerde HST of alleen oestrogeen HST.
De MWS had zeer weinig gegevens opgenomen over vrouwen die gemicroniseerd progesteron gebruikten, een preparaat waarvan is aangetoond dat het 'borstneutraal' is in de grote observationele Franse E3N-cohortstudie.
- 2) De gebruikte dosis, hoewel geschikt voor jongere vrouwen in de menopauze die met HST beginnen, werd door veel experts als te hoog beschouwd voor oudere vrouwen.
- 3) Het profiel van de Amerikaanse vrouwen in de WHI-studie is heel anders dan dat van de vrouwen in de MWS.
De Amerikaanse vrouwen waren over het algemeen veel ouder (gemiddelde leeftijd 63,2) dan de vrouwen

²¹ The Controversial History of Hormone Replacement Therapy, 2019 - Cagnacci, A., et al - Medicina (Kaunas) 2019 Vol. 55 Issue 9
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31540401> - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780820/pdf/medicina-55-00602.pdf>

²² HRT: The history - L. Robinson, m. a. c. o. t. British and M. Society - WOMEN'S HEALTH CONCERN FACT SHEET 2022
<https://www.womens-health-concern.org/wp-content/uploads/2022/11/10-WHC-FACTSHEET-HRT-The-history-NOV22-A.pdf>

die HST kregen in de Britse studie, met tweederde ouder dan 60 jaar en zouden daarom een hoger absoluut risico hebben op beroerte, hartaandoeningen en borstkanker (dat toeneemt met de leeftijd)

- 4) De meerderheid van de vrouwen in de studie had overgewicht (gemiddelde BMI van 28,5) en dit is een erkende risicofactor voor hartaandoeningen en bepaalde vormen van kanker, inclusief borstkanker
- 5) Er was een aanzienlijk aantal uitvallers uit het onderzoek
- 6) De methodologie van MWS is bekritiseerd. Het was geen gerandomiseerde gecontroleerde studie, waarbij twee groepen vrouwen worden gerecruteerd en de helft HST en de andere helft een placebo krijgt. De vrouwen waren zelfselecterende en zelfrapporterende HST-gebruikers
- 7) De MWS-vrouwen hadden al een mammogram, wat kan wijzen op een hoger risico op kanker (ze kunnen bijvoorbeeld al een knobbeltje vermoeden) of zich meer bewust zijn van mogelijke kankerrisico's omdat ze HST gebruikten.
- 8) Follow-up van de MWS werd gedaan door rapporten uit nationale kankerregisters, niet door daaropvolgende vragenlijsten, dus veranderingen in het gebruik van HST na de eerste registratie werden niet geregistreerd.

het gebruik van HST bij jongere vrouwen of bij vroege postmenopauzale vrouwen een gunstig effect had op het cardiovasculaire systeem, waardoor hart- en vaatziekten en sterfte door alle oorzaken werden vermindert.

Ondanks al deze rechtzettingen is de publieke opinie over HST nog niet veranderd, wat belangrijke negatieve gevolgen heeft voor de gezondheid en kwaliteit van leven van vrouwen.

Daarenboven blijft men zich focussen op de effecten op borstkanker en de cardiovasculaire effecten, en zijn er jarenlang tijdverlies geweest omdat er geen studies werden opgezet waarin de verscheidene beschikbare preparaten naast en tegenover mekaar werden bestudeerd: alle vormen werden jarenlang in de zelfde vergelijkingspot gegooid, wat een zeer ongedifferentieerd en voor de clinicus zeer onbruikbaar beeld geeft en de angstpsychose voor wat toch des vrouws eigen natuurlijke hormonen gaande hield tot vandaag.

B. De jaren na WHI en MWS: Hoog-Risico Patiënten zijn ook “Harmed if not treated”

Roehm(2015)(Roehm 2015)²³ en anderen deden een heranalyse van de resultaten van de WHI-studie en kwam voor MI en andere tot de volgende vaststellingen:

- Hier wordt voor het eerst een analyse gerapporteerd van het aantal dat nodig is om te behandelen met CEE in plaats van placebo voor jongere vrouwen (50-59 jaar) **om een ongunstig resultaat op lange termijn te voorkomen.**
- Voor elke 76 vrouwen die op 50-59 jaar werden gerandomiseerd naar CEE, trad er één myocardinfarct minder op tijdens de cumulatieve follow-up op lange termijn van 13 jaar.
- Voor elke 37 vrouwen die gerandomiseerd waren naar CEE op 50-59 jaar, ervoer één vrouw minder een globaal indexeindpunt (inclusief coronaire hartziekte, invasieve borstkanker, beroerte, longembolie, colorectale kanker, heupfractuur en overlijden) tijdens de follow-up van 13 jaar.
- Jongere vrouwen (50-59 jaar), vergeleken met oudere vrouwen, hadden gunstigere cumulatieve langetermijnresultaten voor MI en globale gezondheidsindex.

Hoewel een subgroepanalyse geen adequate basis is voor het doen van aanbevelingen voor primaire preventierichtlijnen, suggereerden de resultaten van de WHI Estrogen-Alone Trial sterk dat een vergelijkbare oestrogeenkuur die op 50-59 jaar is gestart bij postmenopauzale vrouwen met eerdere hysterectomie resulteert in een aanzienlijk gezondheidsvoordeel op de lange termijn.

Bij latere analyses van beschikbaar onderzoek, kwam de British Menopause Society in 2022 tot de volgende besluiten en de daaruit afgeleide **NICE-richtlijnen**

->Cardio-vasculair Risico/Baten:

Bij start met HST in de leeftijdscategorie 50-59 jaar of binnen 10 jaar na het begin van de menopauze:

- HST verhoogt het risico op hart- en vaatziekten niet bij start bij vrouwen jonger dan 60 jaar
- HST heeft geen invloed op het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten

²³ A Reappraisal of Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial: Long-Term Outcomes in Women 50–59 Years of Age, 2015 Eric Roehm
- <http://dx.doi.org/10.1155/2015/713295>

- HST met enkel-oestrogeen wordt geassocieerd met geen, of verminderd risico op coronaire hartziekten
- Cardiovasculaire risicofactoren zijn geen contra-indicatie voor HST-gebruik, op voorwaarde dat ze op de juiste manier worden beheerd.

Bij start van HST op de leeftijd van >60 jaar of meer dan 10 jaar na het begin van de menopauze:

- HST lijkt het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen, cardiovasculaire mortaliteit of sterfte door alle oorzaken niet te verhogen.

→ Risico op borstkanker:

Toename van het risico met gecombineerde HST in WHI was veel minder dan aanvankelijk gerapporteerd en komt nu neer op *4 extra gevallen per 1000 vrouwen na vijf jaar* [Opgemerkt moet worden dat dit risico minder is dan het risico dat wordt veroorzaakt door het roken van 10 sigaretten per dag, alcohol en obesitas].

Het risico was significant verminderd bij vrouwen die alleen oestrogeen gebruikten en die nog nooit eerder HST hadden gebruikt (en in de WHI zelfs afgenomen). Het risico op borstkanker in de MWS lijkt schromelijk te worden overschat in vergelijking met deze van de WHI.

Het risico op borstkanker lijkt afhankelijk te zijn van de duur en kan variëren met het type progestageen (en ook type Oestrogeen of de mix van -?) dat wordt gebruikt.

Gemicroniseerd progesteron en dydrogesteron zijn waarschijnlijk geassocieerd met een lager risico op invasieve ziekte in vergelijking met andere progestagenen.

Toch werd tijdens een recentere prospectieve follow-up in 2019 (Cancer 2019)²⁴ vastgesteld dat 108 647 postmenopauzale vrouwen borstkanker ontwikkelden op de gemiddelde leeftijd van 65 jaar (SD 7); 55 575 (51%) hadden MHT gebruikt. Bij vrouwen met volledige informatie was de gemiddelde MHT-duur 10 jaar (SD 6) bij huidige gebruikers en 7 jaar (SD 6) bij eerdere gebruikers, en de gemiddelde leeftijd was 50 jaar (SD 5) bij de menopauze en 50 jaar (SD 6) bij het starten van MHT. Elk MHT-type, behalve vaginale oestrogenen, werd in verband gebracht met een verhoogd risico op borstkanker, dat gestaag toenam met de gebruiksduur en groter was voor oestrogeen-progestageen dan voor preparaten met alleen oestrogeen. Bij de huidige gebruikers waren deze extra risico's zelfs in de jaren 1-4 duidelijk (oestrogeen-progestageen RR 1,60, 95% BI 1,52–1,69; alleen oestrogeen-RR 1,17, 1,10–1,26), en waren ze twee keer zo groot in de jaren 5-14 (oestrogeen-progestageen RR 2,08, 2,02–2,15; alleen oestrogeen RR 1,33, 1,28–1,37).

De risico's op oestrogeen-progestageen in de jaren 5-14 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 gedurende de jaren 5-14 van het huidige gebruik veel groter voor oestrogeenreceptor-positieve tumoren dan voor oestrogeenreceptor-negatieve tumoren, waren ze vergelijkbaar voor vrouwen die met MHT begonnen op de leeftijd van 40-44, 45-49, 50-54 en 55-59 jaar, en werden ze verzwakt door te beginnen na de leeftijd van 60 jaar of door adipositas (met weinig risico op MHT met alleen oestrogeen bij vrouwen die zwaarlijvig waren). Na het stopzetten van MHT bleef een deel van het risico meer dan 10 jaar bestaan; de omvang ervan hing af van de duur van eerder gebruik, met weinig overschrijding na minder dan 1 jaar MHT-gebruik.

Interpretatie : Als deze associaties 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, want opnieuw worden alle types progestagenen in één pot gegooit, zowel als alle types van orale oestrogenen.

Gemicroniseerd P 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 P lijkt

²⁴ 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)

de cardiovasculaire voordelen van oestrogenen niet te verzwakken en is waarschijnlijk veiliger dan PG's. Het probleem van borstkanker is een grote zorg, en volgens observationele studies zijn MHT-regimes die gemicroniseerde P bevatten geassocieerd met een significant lager risico op borstkanker dan die met PG's. (Gompel 2020)²⁵

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, tov andere studies met andere vormen van zuiver E2 (louter α -receptor stimulerend), moet dit in verdere studies worden uitgeklaard.

Er zijn aanwijzingen voor een differentieel effect van MHT met E2 of P4 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 P4 op al deze gebieden. (Graham, Archer et al. 2022)²⁶ (Gompel 2020)²⁷

->Risico op eierstokkanker:

Een meta-analyse uit 2015 van 52 epidemiologische studies heeft een verhoogd risico op eierstokkanker aangetoond met alleen oestrogeen en gecombineerde HST.

- Met 5 jaar HST-gebruik kan er echter 1 extra eierstokkanker per 1.000 gebruikers en 1 extra overlijden per 1.700 gebruikers ontstaan bij vrouwen van alle leeftijden
- Na 5 jaar HST is er slechts een toename van 0,1% in eierstokkanker en minder dan 0,6% extra sterfgevallen.

→Risico op endometriumkanker:

- Licht verhoogd risico met HST met alleen oestrogeen bij MWS, maar dit risico is al meer dan 30 jaar bekend, daarom mag deze HST alleen worden gebruikt door vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan.
- De dagelijkse toevoeging van een progestageen vermindert het risico op deze kanker zelfs in vergelijking met niet-gebruikers.

→Risico op een beroerte:

- Oraal (maar niet transdermaal onder 50mcg/24 uur) oestrogeen wordt in verband gebracht met een kleine toename van het risico op een beroerte. Het basisrisico op een beroerte bij vrouwen in de leeftijd van <60 j is zeer laag, zodat het toegenomen risico zeer klein is.
- Het risico is verhoogd bij vrouwen die roken en overgewicht hebben.

→ Risico op gewichtstoename:

- Hormoonvervangings therapie met oestrogeen gaat de gewichtstoename en ophoping van buikvet tegen die gepaard gaat met de overgang van de menopauze.²⁸
- De verhouding van mensen met gewichtstoename onder HST, zou vergelijkbaar zijn met het aantal dat zal afvallen door HST te gebruiken. Het hangt af van het individu. Vrouwen hebben de neiging om aan te komen met de leeftijd en ook na de menopauze is er een herverdeling van vet naar de buik.

→Gebruik bij osteoporose:

- HST wordt momenteel niet aanbevolen door regelgevende instanties als de eerste voorkeursbehandeling om broze botten te voorkomen, hoewel het momenteel de enige gevalideerde behandeling is voor jongere postmenopauzale vrouwen.
- De gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeksgegevens suggereren dat er 23 minder fragiliteitsfracturen per 1000 zijn bij postmenopauzale HST-gebruikers.

²⁵ Gompel, M. A. H. R. a. A. (2020). "Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone. Rodrigues, gompel, 2020.pdf." - <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446932>

²⁶ Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohlth 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>

²⁷ Gompel, M. A. H. R. a. A. (2020). "Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone. Rodrigues, gompel, 2020.pdf." - <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446932>

²⁸ Sex hormones, appetite and eating behaviour in women, January 16, 2012 Hirschberg, Angelica Lindén, et al - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016> - [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(12\)00004-7/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(12)00004-7/fulltext)

- Het voordeel kan aanhouden bij vrouwen die HST langer gebruiken en de bescherming stopt wanneer HST stopt.

→Tegenindicaties? Wanneer is de balans omgekeerd?

HST 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=Salpingeal) kanker.
- Ernstige leverziekte
- Draagsters van 5 genen : ATM(ca. 5%), BRCA1(borstkanker 1, vroeg begin,4-6%), BRCA2(st kanker 2, vroeg begin)8-10%), CHEK2(kanker, borst,prostaat) en PALB2(nog onbekend) gen
- CVA of TIA in de voorgeschiedenis

HST 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

C. Welke vrouwen dragen de hoogste risico's van de gevolgen van Oestrogeen (Progestageen)-tekort en zouden dus sterke aanbeveling tot behandeling moeten krijgen?

Hormoonvervangings therapie (HST) is het meest gunstig voor bepaalde groepen vrouwen op basis van hun individuele gezondheidsprofielen, symptomen en behoeften.

Het aantal dat nodig is om te behandelen met CEE in plaats van placebo voor jongere vrouwen (50-59 jaar) om een ongunstig resultaat op lange termijn te voorkomen, is veel te weinig bekeken en ook een hoog-risicobelang. Voor elke 76 vrouwen die op 50-59 jaar werden gerandomiseerd naar CEE, trad er één myocardinfarct minder op tijdens de cumulatieve follow-up op lange termijn van 13 jaar.

Voor elke 37 vrouwen die gerandomiseerd waren naar CEE op 50-59 jaar, ervoer één vrouw minder een globaal indexeindpunt (inclusief coronaire hartziekte, invasieve borstkanker, beroerte, longembolie, colorectale kanker, heupfractuur en overlijden) tijdens de follow-up van 13 jaar.

Jongere vrouwen (50-59 jaar), vergeleken met oudere vrouwen, hadden gunstigere cumulatieve langetermijnsresultaten voor MI en wereldwijde index.

Hoewel een subgroepanalyse geen adequate basis is voor het doen van aanbevelingen voor primaire preventie-richtlijnen, suggereren de resultaten van de WHI Estrogen-Alone Trial sterk dat een vergelijkbare oestrogeenkuur die op 50-59 jaar is gestart bij postmenopauzale vrouwen met eerdere hysterectomie resulteert in een aanzienlijk gezondheidsvoordeel op de lange termijn. (Roehm 2015)²⁹

Dit zijn de categorieën vrouwen die waarschijnlijk het meest zullen profiteren van HST en dus ook een groter gezondheidsrisico lopen als niet behandeld:

1. Vrouwen met ernstige symptomen van de menopauze

- Symptoomverlichting: Vrouwen die last hebben van ernstige opvliegers, nachtelijk zweten, stemmingswisselingen en vaginale droogheid vinden vaak een aanzienlijke verlichting van deze symptomen met HST. Het hebben van ≥2 matige of ernstige MS werd in verband gebracht met een verhoogd risico op HVZ. Het aantal matige/ernstige MS kan een marker zijn voor een hoger risico op hart- en vaatziekten
- Kwaliteit van leven: Deze symptomen kunnen ernstige gevolgen hebben voor het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven, en HST kan helpen de normaliteit en het comfort te herstellen.

²⁹A Reappraisal of Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial: Long-Term Outcomes in Women 50–59 Years of Age-E. Roehm DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/713295>

2. 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.³⁰
- Bescherming tegen vroege risico's: HST kan helpen deze risico's te verminderen door het voortijdige verlies van oestrogeen te compenseren.³¹

3. Vrouwen met een hoog risico op osteoporose

- Behoud van botdichtheid:

HST is effectief in het voorkomen van botverlies en het verminderen van het risico op osteoporose-gerelateerde fracturen, vooral belangrijk voor vrouwen die mager zijn, een voorgeschiedenis van anorexie hebben, een familiegeschiedenis van osteoporose of van vroege menopauze hebben.

4. Vrouwen met hoog-risico op colorectale kanker.

- een sterk omgekeerd verband tussen HT-gebruik en het algehele CRC-risico, wat voornamelijk een voordeel van HT-gebruik kan weerspiegelen voor tumoren die ontstaan door het adenoom-carcinoom en alternatieve routes, evenals distale colon- en rectale tumoren.(Julia D Labadie, Tabitha A Harrison et al. 2020)³²(Baik 2024)³³
- Het gebruik van MHT heeft een grotere impact op de vermindering van het CRC-risico voor vrouwen met een hoger genetisch risico. Deze bevindingen hebben implicaties voor de ontwikkeling van risicovoorspellingsmodellen voor CRC en mogelijk voor de overweging van genetische informatie in de risico-batenbeoordeling van MHT-gebruik.(Tian, Lin et al. 2024)³⁴

5. Vrouwen met risico op auto-immuun aandoeningen:

- Oestrogeenbehandeling kan het terugvalpercentage van multiple sclerose verminderen.
- Twee interventiestudies rapporteerden gunstige effecten van oestrogeentherapie op vrouwen met MS; De meerderheid van de vrouwen was echter premenopauzaal. Drie studies richtten zich op het probleem van seksuele disfunctie bij vrouwen met MS, maar de informatie over hormonale parameters was beperkt.
- Sommige hormonale en reproductieve factoren waren geassocieerd met een hoger risico op Rheumatoïde Arthritis. Hormonale en reproductieve factoren moeten in overweging worden genomen bij de risicobeoordeling en het formuleren van behandelplannen bij vrouwelijke patiënten met RA.(Jiang L-Q 2024)³⁵
- Huidig bewijs uit prospectieve onderzoeken suggereert dat er een klein verhoogd risico kan zijn op milde/matige opflakkingen bij vrouwen met SLE die hormoonvervangingstherapie (HST) gebruiken, maar het risico op ernstige opflakkingen lijkt niet verhoogd te zijn. Bij reumatoïde artritis lijkt HST niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op opflakking van de ziekte en kan het de ziekteactiviteit zelfs verbeteren. Bij alle

³⁰

³¹ 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

³² **Postmenopausal Hormone Therapy and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes and Tumor Location**, 2020 Julia D Labadie, DVM, MSPH, PhD, et al - <https://academic.oup.com/jncics/article/4/5/pkaa042/5840479>

³³ Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses postmenopausal-hormone-replacement-therapy-for-health-maintenance-during-aging.pdf, 2024 Baik, Seo H. PhD; Baye, Fitsum MS; McDonald, Clement J. MD - DOI: 10.1097/GME.0000000000000233

³⁴ **Genetic risk impacts the association of menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk**, 2024 Tian, Yu, et al - <https://www.nature.com/articles/s41416-024-02638-2#rightslink> - <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02638-2>

³⁵ Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223526 participants Jiang L-Q, et al. RMD Open 2024;10:e003338. doi:10.1136/rmdopen-2023-003338- doi:10.1136/rmdopen-2023-003338

personen met een auto-immuunziekte is het risico op veneuze trombose geassocieerd met orale HST een belangrijke factor waarmee ook rekening moet worden gehouden.³⁶

6. Vrouwen met een laag risico op borstkanker en hart- en vaatziekten

- Laag persoonlijk en familiaal risico: Vrouwen die geen persoonlijke of familiegeschiedenis hebben van hormoongevoelige kankers (zoals borstkanker) of significante risicofactoren voor hart- en vaatziekten, kunnen meer in het algemeen baat hebben bij HST met minder bijbehorende risico's.
- Een Cochrane review van 2015 (Boardman, Hartley et al. 2015)³⁷, die nog steeds geen rekening hield met de verscheidene vormen van hormoontherapie, zoals de parenterale Oestrogenen, besluit dat er momenteel geen gebrek aan bewijs met betrekking tot factoren die de risico's van hormoontherapiebehandeling kunnen moduleren, zoals verschillende oestrogeen- en progestageenpreparaten, verschillende duur, doses en toedieningswegen (bijvoorbeeld huidpleisters en crèmes). Er is een recent gepubliceerde studie ([NCT00154180](#)) en een lopende studie ([NCT00114517](#)) die de timinghypothese beoordelen aan de hand van surrogaateindpunten.

7. Vrouwen met verhoogd risico op dementie en andere neurodegeneratieve aandoeningen:

- a) Start van HST langdurig vóór het begin van de menopauze zou op empirische basis beschermend kunnen zijn tegen de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer, maar lijkt geen therapeutische waarde te hebben na het begin van de ziekte.³⁸(Abdu, Olufunke et al. 2018)
- b) Een systematische review en timeresponse meta-analyse van 2020 onthulde een significante en directe relatie tussen HST en de ziekte van Alzheimer of dementie van alle oorsprong bij postmenopauzale vrouwen. Dit effect is echter beperkt tot de eerste vijf jaar van de therapie bij de ziekte van Alzheimer en in feite lijkt de richting van de associatie in de komende jaren om te keren. Bovendien bleken bepaalde formuleringen van HT geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op de ziekte van Parkinson. Hoewel deze studie gegevens van zowel observationele als gecontroleerde onderzoeksontwerpen integreerde, blijven de resultaten consistent en geven ze aan dat grootschalig RCT-onderzoek naar de veiligheid op lange termijn van verschillende HT's in de context van neurodegeneratieve ziekte en cognitieve sterfte dringend nodig is.(Wu, Li et al. 2020)³⁹

8. Vrouwen met verhoogd risico op depressie:

- *Depressieve symptomen* vragen vroege opsporing, gestandaardiseerde diagnostische procedures, gepersonaliseerde behandeling en een geschikt follow-upschema. De aanbevolen behandeling omvat antidepressiva, psychosociale therapieën en veranderingen in levensstijl. Alternatieve en complementaire therapieën, hoewel op grote schaal gebruikt, kunnen helpen bij depressie, maar er is een sterkere wetenschappelijke basis nodig. Hoewel niet goedgekeurd voor deze indicatie, kan menopauzale hormoontherapie depressieve symptomen verbeteren bij peri- maar niet bij postmenopauzale vrouwen, vooral bij vrouwen met vasomotorische symptomen en dit moet zeker als potentië.((Stute, Spyropoulou et al. 2020))⁴⁰
- Cohortstudies ivm levenslang OC-gebruik werd geassocieerd met een verminderd risico op Alzheimer's Disease en HST na de menopauze was geassocieerd met een verminderd risico op Alzheimer's Disease en Vasculaire

³⁶ **The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus**-August 2009 -Climacteric 12(5):378-86 - DOI: 10.1080/13697130903025449 - PubMed - C R Holroyd; C J Edwards

³⁷ **Hormone Therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women**, 2015 - Boardman H, Hartley L, Louise; Eisinga, Anne; Main, Caroline; Roqué i Figuls, Marta; ... [+] - DOI 10.1002/14651858.cd002229.pub4 -- <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002229.pub4>

³⁸ **Hormone replacement therapy and Alzheimers disease in older women: A systematic review of literature**- W. I. Abdu, A. S. Olufunke, A. M. Ibrahim and K. M. Babagana.- Journal of Neuroscience and Behavioral Health 2018 Vol. 10 Issue 1 Pages 1-8 - DOI: 10.5897/jnbh2017.0148

³⁹ **Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis** - M. Wu, M. Li, J. Yuan, S. Liang, Z. Chen, M. Ye, et al.- Pharmacological Research 2020 Vol. 155 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104693

⁴⁰ **Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement, 2020** - Stute, P., et al - Maturitas 2020 Vol. 131 Pages 91-101 - DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740049>

Dementie bij vrouwelijke patiënten met depressie. Er zijn echter verdere studies nodig om causaliteit vast te stellen.(Kim 2024)⁴¹

- Hoewel menopauzale klachten van psychische problemen, zoals hersenmist en depressieve symptomen, vaak voorkomen tijdens de overgang naar de menopauze, is er minder bewijs voor een objectieve versnelde achteruitgang op lange termijn van de geestelijke gezondheid en het cognitief functioneren na de menopauze. Voor cognitieve problemen lijken deze voorbijgaande effecten het meest uitgesproken te zijn op het verbale geheugen en het leren, misschien tot op zekere hoogte gerelateerd aan een lichte vertraging van de snelheid van complexe informatieverwerking, met minder verbetering.(Hogervorst, Craig and O'Donnell 2022)⁴²
- Vrouwen met een symptomatische overgang van de menopauze vertonen een verhoogd risico op het ontwikkelen van depressie, angst en slaapstoornissen. Daarom moeten vrouwen die een symptomatische overgang van de menopauze doormaken, nauwlettend worden gevolgd, zodat interventies vroegtijdig kunnen worden toegepast.(Lee, Andreescu et al. 2023)⁴³

9. Vrouwen met seksuele dysfunctie of risico op kraurosis oa.(lichen planus et atrophicus) en/of urogenitale klachten:

- Vulvaziekte heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven, (retrospectieve studie van Wu et al.⁴⁴ (Wu, Kherlopian et al. 2022)) die de QoL vergelijken bij patiënten met vulvaire lichen sclerosus (VLS), vulvaire lichen planus (VLP) en chronische vulvovaginale candidiasis (CVVC), zoals gemeten door de Vulva Quality of Life Index (VQLI).), vooral bij patiënten met CVVC. De VQLI is nuttig voor klinici bij het identificeren van de unieke impact van elke vulva-aandoening op de kwaliteit van leven van een patiënt om betere patiëntgerichte zorg te bieden. Bij aanvang waren de hoogst scorende domeinen 'SexualFunction' in deze studie voor CVVC en 'Future Health Concerns' voor VLP en VLS. Bij de follow-up waren de hoogst scorende domeinen 'Seksuele functie' voor CVVC en VLP, en 'Future Health Concerns' voor VLS.
- Inmiddels wordt wereldwijd erkend dat seksuele gezondheid belangrijk is voor de algehele gezondheid en het welzijn. 80,61% van de vrouwen ervoer symptomen van de menopauze tijdens de onderzoeksperiode in 2019 (Dąbrowska-Galas, Dąbrowska and Michalski 2019)⁴⁵ van 4 weken . Psychologische en urogenitale symptomen werden het vaakst gemeld bij alle vrouwen die deelnamen aan het onderzoek (78,23% en 77,21%). Seksuele problemen werden waargenomen bij vrouwen die geen hormoontherapie gebruikten (b1/40.09, t1/4_1.97, P1/4.048) en geen somatische symptomen vertoonden (b1/40.03, t1/42.95, P1/4.002).
- De seksuele functie verslechtert met het vorderen van de menopauzestatus. De meest gemelde symptomen zijn een laag seksueel verlangen (40-55%), slechte lubricatie (25-30%) en dyspareunie (12-45%), een van de complicaties van urogenitaal syndroom van de menopauze (GSM). Dalende niveaus van geslachtssteroïden (oestrogenen en androgenen) spelen een belangrijke rol bij de verslechtering van de seksuele respons; Er moet echter ook rekening worden gehouden met psychologische en relationele veranderingen die verband houden met veroudering en een toename van metabole en cardiovasculaire comorbiditeiten. Hoewel eerste-lijns therapeutische strategieën voor aan de menopauze gerelateerde seksuele disfunctie gericht zijn op het aanpakken van beïnvloedbare factoren, zijn er momenteel veel hormonale en niet-hormonale, lokale en systemische behandelingsopties beschikbaar. De behandeling moet worden geïndividualiseerd, rekening houdend met de ernst van de symptomen, mogelijke bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren.(Scavello, Maseroli et al. 2019)⁴⁶

⁴¹ **P43: Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study** - D. Kim - International Psychogeriatrics 2024 Vol. 35 Issue S1 Pages 154-154 - DOI: 10.1017/s1041610223002909

⁴² **Cognition and mental health in menopause: A review** - Hogervorst, E., Craig, J., & O'Donnell, E. (2022). - . Clinical obstetrics & gynaecology, 81, 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.10.009>

⁴³ **Impact of symptomatic menopausal transition on the occurrence of depression, anxiety, and sleep disorders: A real-world multi-site study** - D. Y. Lee, C. Andreescu, H. Aizenstein, H. Karim, A. Mizuno, A. Kolobaric, et al. - Eur Psychiatry 2023 Vol. 66 Issue 1 Pages e80 - Accession Number: 37697662 PMCID: PMC10594314 - DOI:10.1192/j.eurpsy.2023.2439 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37697662>

⁴⁴ **Wu, M., A. Kherlopian, M. Wijaya and G. Fischer (2022). "Quality of life impact and treatment response in vulval disease: Comparison of 3 common conditions using the Vulval Quality of Life Index."** Australas J Dermatol 63(4): e320-e328.

⁴⁵ **Dąbrowska-Galas, M., J. Dąbrowska and B. Michalski (2019). "Sexual Dysfunction in Menopausal Women."** Sexual Medicine 7(4): 472-479. - <https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2019.06.010>

⁴⁶ **Scavello, I., E. Maseroli, V. Di Stasi and L. Vignozzi (2019). "Sexual Health in Menopause."** Medicina 55(9): 559. - <https://dx.doi.org/10.3390/medicina55090559>

- Lichen sclerosus (LS) et atrophicus, gewoonlijk LS genoemd, is een relatief zeldzame (1-2%) chronische ontstekingsaandoening die meestal de huid van de vulvaire en perianale regio's aantast, maar waarbij extragenitale gebieden betrokken kunnen zijn. Lichen sclerosus wordt beschouwd als een auto-immuunziekte en kan op iedere leeftijd voorkomen, met een piek postmenopauzaal.
- Lichen Planus: Er bestaan twee belangrijke vormen van lichen planus in het vulvaire gebied.¹⁰ Op de labia majora en in de pubisstreek ziet men de klassieke cutane vorm met jeukende, vlakke, livide papels op een gekeratiniseerde huid. In het vestibulum en in de vagina kan een mucosale vorm van lichen planus voorkomen, waarbij pijn op de voorgrond staat. In het anogenitale gebied komt mucosale lichen planus vaker voor dan cutane lichen planus; er zijn meer en ernstigere klachten en de aandoening is moeilijker te behandelen
- Na de menopauze overheersen urogenitale symptomen, waaronder vulvovaginale atrofie en droogheid en klachten die gepaard gaan met urinewegstoornissen: verhoogde urinefrequentie, urgentie en nycturie. Menopauzale hormoontherapie is effectief voor vasomotorische en urogenitale symptomen

10. Vrouwen zonder risico met Relatieve voordelen van het recht op good life voor $\geq$ derde van het gemiddelde vrouwenleven:

Vrouwen die geen speciale risicofactoren hebben, en dus de bewezen beschermende effect van HST zeker kunnen gebruiken:

- **Vrouwen die op de typische leeftijd de menopauze doormaken**

Tijdstip van initiatie: Vrouwen die beginnen met HST bij of nabij het begin van de menopauze (meestal tussen de 45-55 jaar) en binnen 10 jaar na het begin van de menopauze, hebben over het algemeen een gunstiger risicobatenprofiel, vooral op het gebied van cardiovasculaire gezondheid.

- **Vrouwen die waarde hechten aan preventieve, esthetische en verouderingsvertragende voordelen:**

Hormoonvervangings therapie (HST) is niet geïndiceerd als loutere preventie van huid- en haarsymptomen, vanwege de risico-batenbalans, maar bredere potentiële voordelen van HST (naast het effect van oestrogeen op VMS, botten, borst, hart en bloedvaten) met inbegrip van huid-, haar- en slijmvliesvoordelen moeten met vrouwen worden besproken, zodat ze in staat zullen zijn om de best mogelijke weloverwogen beslissingen te nemen over hoe ze hun menopauzale symptomen kunnen voorkomen of beheersen. (Zouboulis, Blume-Peytavi et al. 2022)⁴⁷

- **Slaapkwaliteit en veroudering:**

Tijdens de overgang ervaren veel vrouwen slaapklachten. Deze klachten kunnen vele vormen aannemen. Je valt bijvoorbeeld moeilijk in slaap, of wordt tijdens de nacht wakker. De oorzaken zijn vaak opvliegers, nachtelijk zweten. Er zijn ook andere redenen voor slaapproblemen. Zo kunnen de lichamelijke, psychische en hormonale veranderingen die samengaan met de overgang een grote invloed hebben op de slaapkwaliteit. Helaas is er nog niet zoveel bekend over hoe slaapklachten tijdens de overgang verholpen kunnen worden. Leeftijdsgebonden ziekterisico is wel in verband gebracht met korte slaapduur en slaapproblemen; De specifieke moleculaire routes die slaapverlies in verband brengen met verouderingsziekten zijn echter slecht gedefinieerd. Belangrijke cellulaire gebeurtenissen die worden waargenomen bij veroudering, waarvan wordt gedacht dat ze bijdragen aan ziekte, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor slaapverlies.⁴¹

In de slaapstudie haalden Carroll en haar collega's⁴¹ hun gegevens uit meer dan 2.000 vrouwen in het Women's Health Initiative. Met behulp van de epigenetische klok ontdekten ze dat postmenopauzale vrouwen met vijf slapeloosheidssymptomen biologisch bijna twee jaar ouder waren dan vrouwen van dezelfde chronologische leeftijd zonder slapeloosheidssymptomen.

De bevindingen van (Carroll, Cole et al. 2016)⁴⁸ leggen een causaal verband tussen slaaptekort en de biologische processen die inherent zijn aan veroudering, en ondersteunen verder de hypothese dat onvoldoende slaap kan

⁴⁷ Zouboulis, C. C., U. Blume-Peytavi, M. Kosmadaki, E. Roó, D. Vexiau-Robert, D. Kerob and S. R. Goldstein (2022). "Skin, hair and beyond: the impact of menopause." *Climacteric* 25(5): 434-442.

⁴⁸ Carroll, J. E., S. W. Cole, T. E. Seeman, E. C. Breen, T. Witarama, J. M. G. Arevalo, J. Ma and M. R. Irwin (2016). "Partial sleep deprivation activates the DNA damage response (DDR) and the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aged adult humans." *Brain, Behavior, and Immunity* 51: 223-229.

bijdragen aan het risico op chronische ziekten door de activering van moleculaire routes die biologische veroudering stimuleren

- **Cognitieve en stemmingsvoordelen:**

Zeer frequente depressieve en gemoedsstoornissen rond de peri- en de menopauze, waarvoor antidepressiva worden voorgeschreven, terwijl simpele substitutie van dit endocrine falen, dat de menopauze toch is, deze vrouwen bij hun slaap-, gemoeds- en depressieve stoornissen perfect zou kunnen helpen.

→ Er zijn aanwijzingen dat vroege start van HST kan helpen bij stemmingsstabilisatie en in verband kan worden gebracht met een verminderd risico op de ziekte van Alzheimer, hoewel dit nog steeds onderwerp van lopend onderzoek is.(Nerattini, Jett et al. 2023)⁴⁹

→ Geheugen en cognitie: Sommige onderzoeken suggereren dat HST, wanneer het rond de menopauze wordt gestart, kan helpen het geheugen en de cognitieve functie te behouden. Men denkt dat dit te wijten is aan de neuroprotectieve effecten van oestrogeen, waaronder het verbeteren van de neurale groei, het verbeteren van de synaptische connectiviteit en het verhogen van de cerebrale bloedstroom.⁵⁰(Mosconi, Berti et al. 2021)

→ Verminderd risico op cognitieve achteruitgang: Er wordt voortdurend onderzoek gedaan naar de vraag of HST het risico op cognitieve achteruitgang, waaronder dementie, kan verminderen. De resultaten zijn gemengd, maar er zijn aanwijzingen dat een vroege start van HST (binnen het "kritieke venster" rond het begin van de menopauze) gunstig kan zijn voor het behoud van de cognitieve gezondheid.

- **Werk- en functioneringsstoornissen voorkomen:**

- De mate waarin vrouwen uitputting ervaren, hangt samen met uitdagingen in zowel betaald werk als privé. 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, Verdonkb et al. 2024)⁵¹

- Leeftijd, opleidingsniveau, soort werk, werkomgeving (bijv. drukte, gesloten ruimtes, lawaai, werkplekontwerp), vaste verblijfplaats, mentale factoren (bijv. stressniveau, werkdruk, werkpatroon), comorbiditeiten, overgangsklachten, tijd sinds menopauze en fysieke activiteit is herhaaldelijk aangetoond dat ze de kwaliteit van leven op de werkplek bij vrouwen in de menopauze verbeteren. Laagdrempelige toegang tot medische en psychologische ondersteuning en individuele aanpassing van de werkomgeving zijn onder meer aanbevelingen voor werkgevers uit deze landen. Verdere bewustmaking van de speciale behoeften van vrouwen in de menopauze en verdere systematische onderzoeksprogramma's zijn nodig.(Theis 2023)⁵²

11. Vrouwen met een chirurgische menopauze

Posthysterectomie of ovariëctomie: Vrouwen bij wie de eierstokken zijn verwijderd, komen vaak in aanmerking voor HST om het plotselinge verlies van hormoonproductie te vervangen, wat ernstige symptomen van de menopauze en langetermijnrisico's op vroegtijdige oestrogeendeficiëntie kan voorkomen.

⁴⁹ Nerattini, M., S. Jett, C. Andy, C. Carlton, C. Zarate, C. Boneu, M. Battista, S. Pahlajani, S. Loeb-Zeitlin, Y. Havryulik, S. Williams, P. Christos, M. Fink, R. D. Brinton and L. Mosconi (2023). "Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia." Front Aging Neurosci 15: 1260427.

⁵⁰ Mosconi, L., V. Berti, J. Dyke, E. Schelbaum, S. Jett, L. Loughlin, G. Jang, A. Rahman, H. Hristov, S. Pahlajani, R. Andrews, D. Matthews, O. Etingin, C. Ganzer, M. de Leon, R. Isaacson and R. D. Brinton (2021). "Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition." Sci Rep 11(1): 10867.

⁵¹ "Maar op een gegeven moment ging het licht letterlijk uit": een kwalitatief onderzoek naar de ervaringen van vrouwen op het gebied van gezondheid, welzijn en functioneren van vrouwen in het midden van het leven in relatie tot betaald werk - M. Verburgh, P. Verdonkb, M. Muntinga, I. v. Valkengoed, C. Hulshof en K. Nieuwenhuijsen - Werk 77 (2024) 2024 Vol. Werk 77 (2024) Pagina's 799–809 799 - DOI: DOI:10.3233/WOR-220567

⁵² Quality of life in menopausal women in the workplace – a systematic review, -2023- Theis, S., Baumgartner, S. J., Janka, H., Koklythas, A., Skala, C., & Stute, P.- DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2158729>
<https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2158729>

In alle gevallen moet de beslissing om HST te gebruiken op individuele basis, met gewogen risico-baten en in overleg met patiënte worden genomen, waarbij de voordelen zorgvuldig worden afgewogen tegen mogelijke risico's. Deze beslissing zou idealiter moeten worden geleid door een gedetailleerde discussie met zorgverleners die alle aspecten van de gezondheid van een vrouw en haar persoonlijke voorkeuren in overweging kunnen nemen.

D. *Wie zijn dan de hoog-risico Patiënten?*

•i) **beslisboom en behandeling ter preventie :**

Het afwegen van de voordelen en risico's van hormoonvervangings therapie (HST) om geïndividualiseerde beslissingen te kunnen nemen, de patiënte te kunnen counsellen en de absolute (zz) 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 HST:

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 HST, 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, Zangiabadi et al. 2020)⁵³, en dus per extrapolatie volgens andere studies een hoger risico op cardiovasculaire, kanker en metabole problemen (Ferri, Morici et al. 2018)⁵⁴(Zhu, Chung et al. 2020)⁵⁵, (Tuomikoski and Savolainen-Peltonen 2017),⁵⁶ zijn oa. zich in een latere menopauze bevinden, roken, lagere sociaaleconomische status, etniciteit en hogere BMI, en volgens Chung et al.(Chung, Zhu et al. 2021)⁵⁷ 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 oa.. 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.

⁵³ 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.

⁵⁴ 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.

⁵⁵ 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.

⁵⁶ Tuomikoski, P. and H. Savolainen-Peltonen (2017). "Vasomotor symptoms and metabolic syndrome." *Maturitas* 97: 61-65.

⁵⁷ 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

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 HST 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 HST 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 borstcarcinooma is te zien (Bluming, Howard and D. 2023)⁵⁸ 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 and Menopause 2024)⁵⁹), maar moet verder in longitudinale studies worden bevestigd, zeker in combinatie met de meer bio-identieke progesterons of een progesteron-SERM. Mogelijke estetrolpreparaten en meer soorten weefselselectieve oestrogeencomplexformuleringen zijn mogelijke richtingen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen in de toekomst van HT voor langere termijn gebruik. (Wang 2024)⁶⁰

3. Beoordeel potentiële voordelen

- Symptoomverlichting: Evalueer hoe aanzienlijk de symptomen van de menopauze het dagelijks leven beïnvloeden. HST kan zeer effectief zijn bij het beheersen van opvliegers, nachtelijk zweten, stemmingswisselingen en seksuele functies en vaginale droogheid.
- Botgezondheid: Overweeg het potentieel van HST om de botdichtheid te behouden en het risico op osteoporose-gerelateerde fracturen te verminderen, vooral als er een hoog risico is.
- Cardio-vasculaire 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, Baumgartner et al. 2023)⁶¹.

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, Verdonkb et al. 2024)⁶².

⁵⁸ 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.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ 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.

⁶¹ 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.

⁶² 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.

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 HST of bij oudere vrouwen.
- Persoonlijke risicofactoren: Houd rekening met eventuele persoonlijke aanleg, zoals een voorgeschiedenis van trombose of hartaandoeningen.

5. Overweeg alternatieven en beschouw ze niet als exclusief, maar als te combineren:

- Niet-hormonale behandelingen: Overweeg voor mensen met een hoog risico op HST 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 HST en kunnen zeker de langetermijneffecten verbeteren.

6. Regelmatige controle en bijsturing

- Voortdurende evaluatie: Regelmatige vervolgspraken om de effecten van HST 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. 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

2) risicopopulatie toch behandelen ngl evenwicht met lange termijncomplicaties?:

2.1 Opvang Hormoondervingsklachten en overlevingstoename na Kankertherapie:

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, Angioli et al. 2020)⁶³

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,

⁶³ 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>

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, alsmaar belangrijker worden. Om er maar een paar te noemen die bij langdurig oestrogeenderving 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 oestrogenetekort 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 alsmaar 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**.

Bezorgdheid onder de medische begeleiders van deze vrouwen uit de **eerste 2 vermelde groepen** is of het gebruik van oestrogeentherapie 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 meta-analyse van 3 studies met 86 881 postmenopauzale vrouwen (Allan Lieberman 2017)⁶⁴ meldde dat het gebruik van **natuurlijk progesteron geassocieerd was met een significant lager risico op borstkanker** in vergelijking met synthetische progestagenen. Anovulatie en lage niveaus van serumprogesteron zijn in verband gebracht met een significant hoger risico op borstkanker bij premenopauzale vrouwen. Het gebruik van progesteron is in verband gebracht met **lagere percentages baarmoeder- en darmkanker** en kan ook nuttig zijn bij de **behandeling van andere vormen van kanker, zoals eierstokkanker, melanoom, mesotheliom en prostaatkanker**. Progesteron kan ook nuttig zijn bij het **voorkomen van hart- en vaatziekten** en het voorkomen en **behandelen van neuro-degeneratieve aandoeningen** zoals beroerte en traumatisch hersenletsel.

Bij het toepassen van deze concepten in risicotermen kunnen risico's van voorschrijven van HST worden geclassificeerd op basis van relatieve en absolute maatstaven:

1. Kanker (bijv. borst, eierstok):

- Relatief risico: licht verhoogd met HST 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 HST, vooral voor vrouwen die meer dan 10 jaar na de menopauze beginnen met HST.
- 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 HST.
- 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:

⁶⁴ Allan Lieberman, L. C. (2017). "In Defense of Progesterone: A Review of the Literature." ALTERNATIVE THERAPIES, NOV/DEC 2017 VOL. 23 NO. 6 NOV/DEC 2017 VOL. 23 NO. 6(NO. 6).
https://www.researchgate.net/publication/320555992_In_Defense_of_Progesterone_A_Review_of_the_Literature/citations#fullTextFileContent

- 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 HST.
 - Absoluut risico: Het voordeel in termen van fractuurvermindering kan aanzienlijk zijn, vooral bij vrouwen met een hoog uitgangsrisico op fracturen.

Inzicht in zowel absolute als relatieve risico's helpt bij het evalueren van de veiligheid en voordelen van HST of een andere medische behandeling, waardoor individuen en klinici 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 HST 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:

Table 1: Categories of cancer types according to oncologic risk (recurrence, progression) of hormone replacement therapy

HRT	Advantageous	Neutral (no known negative effect)	Negative effect I in certain setting (relative contra-in- dication)	Disadvantage- ous (contraindi- cated)
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		

2.2. Premature Menopauze:

Een aparte groep is uiteraard de vrouwen die in **prémature menopauze** gaan, m.n. menopauze vòòr de leeftijd van 45 j., 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 en de risicofactoren dus ook n'og beter moeten worden uitgebalanceerd, alsook een nog meer zorgvuldige keuze van de voorgeschreven vorm en samenstelling van de HST. 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.

Table 2: Behandelingsschema: (Brood-van Zanten M.M.A., Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis et al. 2020)⁶⁵

Peri- of post-menopauze	Hormoonschema	Behandeling (standaard)	
Perimenopauzaal met irregulaire cyclus	Hormonale anti-conceptie	Oestrogeen - Estradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	Progestageen LNG-IUD 20µg (Mirena®)
		Gecombineerd - Estradiolvaleraat 1-3mg/dienogest 2-3mg (Qlaira®) - Estradiol 1,5mg/nomegestrolacetaat 2,5mg (Zoely®)	
Perimenopauzaal, amenorroe, geen hormonale anti-conceptie- behoefte	Sequentieel HST	Oestrogeen - Estradiol pleister 50µg (Estradiol of System®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Estradiol 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 -Estradiol/dydrogesteron 1/10 (Femoston® 1/10)	
Postmenopauzaal, indien langere behandelingsduur en bloedingsvrije behandeling	Continu HST	Oestrogeen - Estradiol pleister 50µg (Dermestril of System®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Estradiol 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 Estradiol/dydrogesteron 0,5/2,5 of 1/5 (Femoston continu® 0,5/2,5 en Femoston continu® 1/5)	

⁶⁵ 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

Peri- of postmenopauzaal ná hysterectomie	Estradiol monotherapie	Oestrogeen - Estradiol pleister 50µg (Dermestril of Systen®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuivingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag - Estradiolvaleraat 1mg (Progynova®)
Postmenopauzaal bij urogenitale atrofie	Vaginaal oestrogeen	Oestrogeen - Estriol ovule 0,5mg of crème 1mg/g (Synopause®) 2x/week
		- Estradiol 10µg (Vagifem®) 2x/week

2.3. Vrouwen met een voorgeschiedenis van kanker:

A gynaecologische (hormoondependente) kanker: (R)

Voorar ovarium- en endometriumkanker worden hier bedoeld , omdat HST 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 . . .

Voorar ovarium- en endometriumkanker worden hier bedoeld , omdat HST de groei van hormoongevoelige 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 hormonale substitutietherapie (HST) 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 HST bij overlevenden van gynaecologische kanker, de ongegronde angst voor terugkeer van de ziekte in geselecteerde patiëntengroepen overheersen. (Brzowska and Lewinski 2021)⁶⁶

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, Aragaki et al. 2017)⁶⁷

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

⁶⁶ Brzowska, 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>

⁶⁷ Manson, J. E., A. K. Aragaki, J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, R. T. Chlebowski, B. V. Howard, C. A. Thomson, K. L. Margolis, C. E. Lewis, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, K. C. Johnson, L. W. Martin, S. A. Shumaker, M. A. Espeland, J. Wactawski-Wende and W. H. I. Investigators (2017). "Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials." JAMA 318(10): 927-938.

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, Angioli et al. 2020)⁶⁸

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 oestrogeenderving belangrijk kunnen worden: hoger sterftecijfer, hoger percentage colorectale en longkanker, aandoeningen van de bloedsomloop, cognitieve stoornissen, ziekte van Parkinson, psychische stoornissen, osteoporose en seksuele stoornissen.

De langdurige periode van oestrogenetekort 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 oestrogeendervingsperiode hebben te overbruggen.. Bezorgdheid onder de medische begeleiders van deze vrouwen uit de ***eerste 2 vermelde groepen*** is of het gebruik van oestrogeentherapie of oestrogenen 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.

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 hormonale substitutietherapie (HST) 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 HST bij overlevenden van

⁶⁸ 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>

gynaecologische kanker, de ongegronde angst voor terugkeer van de ziekte in geselecteerde patiëntengroepen overheersen.(Brzozowska and Lewinski 2021)⁶⁹

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, Aragaki et al. 2017)⁷⁰

Een review van 2022 (Mitra, Lami et al. 2022)⁷¹ 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.

Hormoonsubstitutie therapie 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. Hormonaal (Danforth, Tworoger et al. 2007)⁷² 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 et de huidige kennislacunes geïdentificeerd.

HST is neutraal bij endometriumkanker type II, baarmoedercarcinosarcoom en adenosarcoom, sommige vormen van eierstokkanker, baarmoederhals-, vaginaal en vulvaire plaveiselcelcarcinoom, prolactinoom, nierkanker, alveesklierkanker en schildklierkanker [63]. Weefselselectief oestrogeencomplex met BZA/CE is echter een mogelijke menopauzetherapie voor postmenopauzale vrouwen [75].

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, Aragaki et al. 2017)

HT (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). Aromataseinhibitoren kunnen gedurende lange perioden worden gebruikt met nog

⁶⁹ 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>

⁷⁰ Manson, J. E., A. K. Aragaki, J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice, A. Z. LaCroix, R. T. Chlebowski, B. V. Howard, C. A. Thomson, K. L. Margolis, C. E. Lewis, M. L. Stefanick, R. D. Jackson, K. C. Johnson, L. W. Martin, S. A. Shumaker, M. A. Espeland, J. Wactawski-Wende and W. H. I. Investigators (2017). "**Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials.**" *JAMA* 318(10): 927-938.

⁷¹ 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>

⁷² 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>

minder cumulatief letsel, aangezien deze inhibitoren meestal goed worden verdragen. Eerdere studies hebben een breed scala aan functionele eigenschappen en responspercentages. HT 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 de hele lichaam beïnvloedt en evt stimulerende effecten kunnen hebben op andere lichaamsdelen.

Naast de preventie van sommige gynaecologische kankers (cervicaal, vulvovaginaal, HPV-gerelateerd), heeft HST (Hormonale Substitutie therapie, ter behandeling van hormoondeprivatie) potentieel getoond bij de behandeling van postmenopauzale symptomen. HST, 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.

HT 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 HT voor gynaecologische aandoeningen erg belangrijk. Verdere studie en klinische proeven moeten worden uitgevoerd om nieuwe voordelen van HT 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-cel tumoren 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.

2.1.1. Endometriumkanker: (R)

- Oestrogenen-alleen en tibolon verhogen het risico op endometriumkanker. Progestagenen gaan het nadelige effect van oestrogenen op het baarmoederslijmvlies tegen, het effect is groter naarmate ze elke maand meer dagen aan progestageen worden toegevoegd en hoe zwaarlijviger vrouwen zijn.
- Progestagenen oefenen een beschermend effect uit door de overmatige proliferatie van endometriumcellen gestimuleerd door oestrogenen te verminderen. Dit proces wordt gemedieerd door een afname van de ER-dichtheid, remming van DNA-synthese in endometriumcellen, beperking van de mitotische activiteit van ER-gecontroleerde transcriptie- oncogenen en inductie van oestradiolafbrekende enzymen. Het effect van progestagenen hangt af van de duur van de blootstelling aan progestageen. De minimale duur van de therapie is 10 dagen per maand en optimaal is 12-14 dagen per maand. Behandelingen met progestageen korter dan 10 dagen resulteren jaarlijks bij 2-3% van de vrouwen in proliferatie van het baarmoederslijmvlies.⁷³
P4 and progestins are likely equally effective in preventing endometrial hyperplasia/cancer when used at adequate doses.⁷⁴
- De Cochrane Database of Systematic Reviews publiceerde in 2018 een zeer brede review van patiënten om de werkzaamheid van symptoomverlichting en de veiligheid van het gebruik van HST bij vrouwen die werden behandeld voor endometriumkanker te onderzoeken. Hierbij werd de veiligheidsfactor in deze situatie

⁷³ 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>

⁷⁴ Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohlth and B. Bernick (2022). "Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins." *Gynecol Endocrinol* 38(11): 891-910.-

beschouwd als het risico op herhaling van endometriumkanker: dit bleek niet hoger dan dat van vrouwen die geen HST gebruikten.(Edey 2018)⁷⁵

- Sommige soorten endometriumkankercellen kunnen worden gestimuleerd tot groei door oestrogeen, het belangrijkste hormoon in sommige soorten HST. Daarom heeft HST het potentieel om de groei van endometriumkankercellen die na de behandeling achterblijven (als gevolg van microscopisch kleine onopgemerkte verspreiding buiten de baarmoeder, eileiders en eierstokken) te verhogen, waardoor tumorrecidief (hergroei) wordt bevorderd. Sommige artsen schrijven mogelijk geen HST voor na een diagnose van endometriumkanker vanwege dit theoretische risico. De meeste vrouwen die worden behandeld voor endometriumkanker in een vroeg stadium zullen na de operatie echter geen resterende kankercellen hebben. Symptomen van de menopauze kunnen de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden en een vroege menopauze kan de gezondheid op de lange termijn beïnvloeden. HST kan mogelijk de kwaliteit van leven en de gezondheid op de lange termijn verbeteren, en vrouwen die worden behandeld voor endometriumkanker moeten in staat zijn om de risico's en voordelen van HST af te wegen om te beslissen over hun behandeling. (Edey 2018)
- P4 en progestagenen zijn waarschijnlijk even effectief in het voorkomen van endometriumhyperplasie/kanker wanneer ze in adequate doses worden gebruikt.(Graham, Archer et al. 2022)⁶²
- Beperkte gegevens en bewijs suggereert, met zeer lage zekerheid, en voornamelijk in stadium I en II van endometriumkanker, dat HST weinig of geen effect kan hebben op het risico op terugkeer van endometriumkanker voor vrouwen die operatief zijn behandeld voor een endometriumkanker in een vroeg stadium. Er waren geen gegevens om te zeggen of HST een effect had op de algehele overleving na hysterectomie voor endometriumkanker.
- De werkzaamheid van HST voor symptomen van de menopauze en de impact op de kwaliteit van leven of de gezondheid of overleving op lange termijn is onbekend. Er is geen beschikbare informatie in de literatuur over HST en gevorderde endometriumkanker die niet in een vroeg stadium is (d.w.z. stadium II of hoger).
- Het blijft onbekend of HST na endometriumkanker een progestageen zou moeten bevatten, maar in de algemene populatie van postmenopauzale vrouwen zijn de risico's van gecombineerde HST groter dan die van oestrogeen alleen. Besluitvorming over HST na endometriumkanker moet worden geïndividualiseerd en gebaseerd zijn op bewijs van de algemene bevolking.
Gemicroniseerd P 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 P lijkt de cardiovasculaire voordelen van oestrogenen niet te verzwakken en is waarschijnlijk veiliger dan PG's. Het probleem van borstkanker is een grote zorg, en volgens observationele studies zijn MHT-regimes die gemicroniseerde P bevatten geassocieerd met een significant lager risico op borstkanker dan die met PG's.
- Studies hier rond moeten nog verder worden opgezet, ook oa. om uit te maken of er een verschil in recidieve is tussen mensen die een E-enkel substitutie krijgen of combinatietherapie, en welke optie dan voor elke patiënte de veiligste is in het kader van andere risicofactoren.
- Volgens de officiële verklaring van de European Menopause and Andropause Society is oestrogeenvervanging een redelijke optie voor patiënten met een laag risico op terugkeer van de tumor, maar de start van een dergelijke therapie moet worden geïndividualiseerd en in overleg met de patiënt worden besproken.(Reesa, Angioli et al. 2020)⁷⁶

2.1.2. Uteriene sarcomata (leiomyosarcomas(R), carcinosarcomas(R), adenosarcomas(A) and endometrial stroma sarcoma(A)):

Baarmoedersarcomen omvatten leiomyosarcomen, carcinosarcomen, adenosarcomen en endometriumstroma-sarcomen.

- **Endometriumstromasarcomen** brengen oestrogeen- en progesteronreceptoren tot overexpressie en oestrogeen, HST en tamoxifen zouden een nadelig effect hebben op de uitkomst van de ziekte [84]. HST bij deze tumoren moet daarom worden vermeden.

⁷⁵ Edey, K. A., Rundle, S., & Hickey, M. . Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(5). (2018). "**Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer.**" Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(5). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(5).(5).

⁷⁶ 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>

- Hoewel **leiomyosarcomen** heel vaak oestrogeen- en progesteronreceptoren tot overexpressie brengen (Todd W Kelley December 2004)⁷⁷, verbeterde verwijdering van de eierstokken tijdens hysterectomie de totale overleving van 5 jaar niet in de studie gepubliceerd door Kapp en collega's. Dit kan erop wijzen dat leiomyosarcoom niet hormoongevoelig is en dat HST kan worden gegeven, zoals door sommige auteurs wordt gesuggereerd. Anderen vinden HST echter te riskant voor deze patiënten en stemmen tegen, gezien het gebrek aan directe gegevens om de veiligheid ervan te ondersteunen of te weerleggen.
- Bij **carcinosarcomata en adenosarcomen** kan HST worden gebruikt. Hun gegevens suggereren dat de meeste baarmoeder-LMS ER en PR tot co-expressie brengen, en de meeste extra-uteriene LMS niet kleuren voor deze antigenen. Een subset van extra-uteriene LMS is echter ER en/of PR immunoreactief. Dit verhoogt de mogelijkheid dat hormonale manipulatie gunstig kan zijn bij de behandeling van deze therapeutisch recalcitrante tumoren.
- **ER/PR-expressie** wordt in verband gebracht met overlevingsuitkomsten bij patiënten met hooggradig baarmoeder-LMS dat beperkt is tot het baarmoederlichaam. PR-expressie lijkt in staat om gevallen te identificeren die beperkt zijn tot het baarmoederlichaam, die betere resultaten hebben. (Leitao, Hensley et al. 2012)⁷⁸

2.1.3. Cervix-, vaginale and vulvaire kanker:

Aangezien geen van deze vormen van kanker als hormoonafhankelijk wordt beschouwd, is er geen bewijs voor een contra-indicatie voor het gebruik van systemische of lokale hormoontherapie in de menopauze.

- Oestrogeenreceptoren worden echter vaak (39%) tot expressie gebracht in **cervicale adenocarcinomen**, hoewel hun expressie niet correleert met klinisch-pathologische parameters en geen invloed heeft op de algehele en ziektevrije overleving.
- In de beperkte beschikbare onderzoeken is geen significant verschil in recidiepercentage of overleving in verband gebracht met het gebruik van menopauzale hormoontherapie na behandeling voor **cervicale plaveiselcelcarcinomen**. Bij vrouwen die zijn behandeld met radiotherapie, in plaats van hysterectomie, voor baarmoederhalskanker, moet oestrogeentherapie worden gebruikt om stimulatie van het resterende baarmoederslijmvlies te voorkomen.
- Progestageen is echter niet gecontra-indiceerd en kan helpen om climacterische symptomen te verlichten. Plaveiselcelcarcinoom van cervicaal carcinoom is niet hormoonafhankelijk en daarom kunnen patiënten zonder beperkingen met MHT worden behandeld, terwijl cervicaal adenocarcinoom waarschijnlijk oestrogeenafhankelijk is, ondanks het ontbreken van robuuste gegevens, en dus kan alleen progesteron of progestageen mogelijk worden gebruikt.
- Dezelfde overwegingen zijn waar bij vulvaire carcinomata, met uitzondering van de meer zeldzame ontaarding van lichen sclerosus et atrophicus. Dit laatste wordt eerder behandeld met cortisonetherapie in de precancereuze episode, maar nergens is een plaats in de behandeling of een contra-indicatie voor hormonale topische of algemene therapie terug te vinden in de literatuur (niet onderzocht), hoewel de sterk verhoogde prevalentie van ontaarding na de menopauze toch zeker een rol voor hormoontherapie suggereert. Ook is de rol van chronische infecties in LSA, alsook de preventieve kracht tegen chronische genitale infecties door lokale hormoontherapie gekend, en dus ook suggestief voor mogelijke preventie van hormoontherapie voor ontaarding van squameuze kankers, alsook van recidieve.
 - Paget disease of the vulva

De ziekte van Paget van de Vulva (VPD) is een zeldzame vorm van cutaan adenocarcinoom van de vulva, die goed is voor ongeveer 1-2% van alle vulvaire neoplasmata en vooral postmenopauzale vrouwen treft. Meestal wordt dit gediagnosticeerd in een lokaal gevorderd stadium. De ziekte heeft een hoog recidiepercentage, heeft een over het algemeen gunstige prognose met een 5-jaarsoverleving van bijna 90%. Vanwege het beperkte bewijs, dat van van slechte kwaliteit is, is er geen wereldwijde consensus over optimaal beheer.

Overweeg ook onderzoek te doen co-maligniteiten, aangezien een diagnose van de ziekte van Paget van de vulva kan wijzen op verspreiding van een adenocarcinoom vanaf een andere plaats, bijv. rectum, blaas, urethra, baarmoederhals.

Er zijn meerdere behandelingsopties beschikbaar voor patiënten met de diagnose Paget-ziekte van de vulva, met

⁷⁷ Todd W Kelley, E. C. B., ohn R Goldblum (December 2004). "Estrogen and Progesterone Receptor Expression in Uterine and... _ Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology." *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 12(4):338-41 12(4): 338-341.-

⁷⁸ Leitao, M. M., Jr., M. L. Hensley, R. R. Barakat, C. Aghajanian, G. J. Gardner, E. L. Jewell, R. O'Cearbhaill and R. A. Soslow (2012). "Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma." *Gynecologic Oncology* 124(3): 558-562.

als algemeen doel het risico op progressie naar invasief adenocarcinoom te verminderen. Chirurgie is meestal de standaardbehandeling, maar imiquimod-crème (niet-goedgekeurde indicatie) is voor sommige patiënten een effectieve niet-chirurgische optie. Aangezien het recidiepercentage na de behandeling hoog is (tot 70%), wordt follow-up op lange termijn aanbevolen. Een evt plaats voor hormonale behandeling moet nog worden uitgezocht.(Caruso, Barcellini et al. 2023)⁷⁹

2.1.4. Ovarium-, salpingeale and peritoneale kanker: (R)

Eierstokkanker krijgt veel minder aandacht dan borstkanker, maar is nochtans, na kanker van het baarmoederslijmvlies, de tweede meest voorkomende gynaecologische kanker: jaarlijks wordt deze diagnose bij bijna 900 vrouwen in België gesteld. Omdat er in de beginfase vaak geen klachten zijn, wordt een tumor vaak laat ontdekt, als er reeds uitzaaiingen zijn, waardoor Sereuze Epitheliale Ovariële Kanker goed is voor ongeveer 70% tot 75% van de EOC-subtypes. Eierstokkanker is dan ook de vijfde oorzaak van kankersterfte bij de vrouw.⁸⁰

Epitheliale eierstokkanker (EOC) werd in 2014 in de V.S. bij ongeveer 21.980 vrouwen gediagnosticeerd en was verantwoordelijk zijn 14.270 sterfgevallen, d.i. bijna 65% sterfte, waardoor het de meest dodelijke gynaecologische kanker in de Verenigde Staten is , en bij extrapolatie in België verantwoordelijk is voor 585 sterfgevallen/j. Sereuze EOC is en heeft een hoge neiging om uit te zaaien buiten het voortplantingsstelsel. ⁶⁶

- **Histologie:**

Eierstokkanker is een heterogene ziekte. Epitheliale eierstokkanker (EOC) kan worden onderverdeeld in 5 histologische subtypes: sereuze tumoren, mucineuze tumoren, endometrioïde tumoren, clearcell tumoren en andere subtypes, wat 90% van de gevallen uitmaakt, terwijl kiemceltumoren en stromale tumoren respectievelijk 5% en 1,2% uitmaken.

De gemiddelde leeftijd bij diagnose voor EOC (Epithelial Ovarian Cancer) is ongeveer 60 jaar In 40% van de gevallen gaat het echter om vrouwen tussen de 30 en 60 jaar, dus 3-17% van de patiënten is jonger dan 40 jaar op het moment van diagnose. [34-36]. In de meeste gevallen wordt EOC pas in een vergevorderd stadium herkend (65-70%).

- **Prognose:**

De vijfjaarsoverleving voor alle stadia is 45% [35, 37].

De prognose voor EOC in het geval van vroege diagnose is veelbelovend en met lage percentages van ziekte-recidief en mortaliteit (minder dan 10%)

- **Risicofactoren:**

Het gemiddelde levenslange totale risico op het ontwikkelen van eierstokkanker is 1,3% .

Oudere vrouwen en niet-Spaanse blanke (NHW) vrouwen hebben het hoogste risico, hoewel de raciale variatie voor eierstokkanker kleiner is dan voor veel andere vormen van kanker. Het gebrek aan vooruitgang op het gebied van vroege opsporing, verergert de ongelijkheden vaak.

Hoewel het levenslange risico op eierstokkanker in de algemene bevolking 1,4% is, hebben personen met een erfelijke *BRCA1*- of *BRCA2*-variant in de kiembaan een gemiddeld cumulatief risico van respectievelijk 40% tot 75% en 8% tot 34

- **Ethiologie:**

Een deel van de variatie in het risico op eierstokkanker wordt verklaard door verschillen in de prevalentie van reproductieve risicofactoren, zoals het aantal bevallingen, het gebruik van orale anticonceptiva en het afbinden van de eileiders, maar de bron van de meeste variatie blijft onbekend.

1. 20% van de eierstokkankers wordt veroorzaakt door een genetische mutatie - het is absoluut noodzakelijk om het risico te kennen, evenals profylactische opties voor mensen met een mutatie.

⁷⁹ Caruso, G., A. Barcellini, R. Mazzeo, R. Gallo, M. G. Vitale, A. Passarelli, G. Mangili, S. Pignata and I. Palaia (2023). "Vulvar Paget's Disease: A Systematic Review of the MITO Rare Cancer Group." *Cancers (Basel)* 15(6).- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36980691>

⁸⁰ Eierstokkanker: een verraderlijke kanker die aandacht verdient- KCE - Woensdag 27/04/2016 - <https://kce.fgov.be/nl/over-ons/persberichten/eierstokkanker-een-verraderlijke-kanker-die-aandacht-verdient>

2. 70% van de meest voorkomende en dodelijke eierstokkanker begint in de eileiders. Onderzoek toont aan dat het verwijderen van de eileiders bij een andere bekkenoperatie, zoals een hysterectomie of het afbinden van de eileiders, en het intact laten van de eierstokken, eierstokkanker kan helpen voorkomen.

• **Preventie:**

1. **Het gebruik van orale anticonceptiva (anticonceptiepillen)** vermindert het risico op het ontwikkelen van eierstokkanker, vooral bij gebruik gedurende meerdere jaren: vijf jaar of langer gebruik van orale, ongeveer 50 procent minder kans op het ontwikkelen van eierstokkanker dan vrouwen die nog nooit orale anticonceptiva hebben gebruikt.
Dit geldt ook voor vrouwen met een hoog risico als gevolg van BRCA-genmutaties.

2. **Zwangerschap en borstvoeding:**

Zwangerschap en borstvoeding zijn gekoppeld aan een verminderd risico op eierstokkanker, waarschijnlijk omdat vrouwen minder vaak ovuleren tijdens zwangerschap of borstvoeding. Meerlingzwangerschappen of een eerste voldragen zwangerschap vóór de leeftijd van 26 jaar vermindert het risico

3. **Bilaterale salpingectomie evt bilaterale Salpingoöphorectomie (BSO):**

→ Recente studies hebben aangetoond dat een **bilaterale salpingectomie**, waarbij beide eileiders worden verwijderd maar de eierstokken intact blijven, de meeste gevallen van het meest voorkomende subtype van eierstokkanker, het **hooggradig sereus carcinoom (HGSC) kan voorkomen** (Bilaterale salpingectomie bij kleinbekkenchirurgie was geassocieerd met een afname van 50% van het risico op eierstokkanker in vergelijking met de unilaterale procedure (HR = 0,35, 95% BI = 0,17 tot 0,73 en 0,71, 95% BI = 0,56 tot 0,91). Deze procedure zorgt ervoor dat vrouwen niet onmiddellijk in de menopauze terechtkomen en behoudt de vruchtbaarheid voor degenen die kinderen wensen, aangezien in-vitrofertilisatie nog steeds een optie is.

→ Bij **BSO (Bilaterale Salpingo-öphorectomie)** is histologisch aangetoond dat er een hoge frequentie van zowel pre-invasieve als invasieve carcinomen bij wordt teruggevonden, terwijl de eierstokken nochtans goed-aardig leken.

Bovendien suggereren recente genetische studies dat endometriose, een veel voorkomende goedaardige gynaecologische aandoening, samen met borderline eierstoktumoren (BOT), preneoplastische aandoeningen voor eierstokkanker kan vormen. Studies die voortkomen uit The Cancer Genome Atlas (TCGA) hebben meer licht geworpen op de genetica van eierstokkanker. (Falconer, Yin et al. 2015)⁸¹

Binnen de BRCA1/2-populatie is een aanzienlijk deel van de klinisch occulte sereuze maligniteiten (2%-17%) geïdentificeerd in de eileider tijdens RRSO [12-15] en histopathologische beoordeling suggereert dat het gefimbrieerde deel van de buis de meest voorkomende plaats van oorsprong is

Dr. Celeste Leigh Pearce van de Universiteit van Michigan, die co-auteur was van de recente studie: "We are targeting the 80% of high-grade serous cancers that arise in people with no genetically increased risk for ovarian cancer and trying to reduce the incidence of ovarian cancer overall by providing this safe and seemingly effective procedure at the time of hysterectomy or instead of tubal ligation."

Het verwijderen van de eileiders kan tegelijkertijd worden uitgevoerd met andere routinematige gynaecologische operaties zoals een hysterectomie, zelfs bij mensen zonder een familiegeschiedenis van kanker. Het verwijderen van de eileiders op het moment van een andere bekkenoperatie wordt een **opportunistische salpingectomie (OS) genoemd**. Hoewel het onderzoek aan de gang is, komen opportunistische salpingectomieën steeds vaker voor, omdat artsen het potentieel voor de preventie van eierstokkanker hebben erkend, zelfs voor mensen met een gemiddeld risico. Begin 2023 [onderschreef de Vereniging voor Gynaecologische Oncologie \(SGO\) de verklaring van OCRA](#) over het voorkomen van veel gevallen van eierstokkanker door het verwijderen van de eileiders.

→ Bij **draggers van de BRCA 1/2-variant** wordt bilaterale salpingo-ovariëctomie aanbevolen, wat het risico op eierstok- of eileiderkanker met 80% vermindert.

⁸¹ Falconer, H., L. Yin, H. Gronberg and D. Altman (2015). "Ovarian Cancer Risk After Salpingectomy: A Nationwide Population-Based Study." JNCI Journal of the National Cancer Institute 107(2): dju410-dju410. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju410>

→ Het verwijderen van de eierstokken wordt niet aanbevolen voor **de algemene bevolking**, omdat dat wel is geassocieerd met verhoogde totale mortaliteit, coronaire hartziekten en osteoporose. (Lessard-Anderson, Handlogten et al. 2014)⁸²

Er is dus een **andere preventieve strategie** nodig voor personen met een gemiddeld risico, die verantwoordelijk zijn voor 80% van de gevallen van HGSC's.

Deze bevindingen zijn in overeenstemming met eerder epidemiologisch onderzoek uit de VS, Denemarken en Zweden,⁸³ waarin het verband tussen excisie-eileiderchirurgie of salpingectomie en het risico op eierstokkanker bij personen met een medische indicatie voor deze procedures werd bestudeerd. De waargenomen relatieve risico's toonden een vermindering van 42% tot 65% van het risico op eierstokkanker voor personen die een grote chirurgische ingreep ondergingen waarbij de eileider betrokken was. (Lessard-Anderson, Handlogten et al. 2014)⁷⁰

→ **Aldanniet BOS?:** Vrouwen kunnen dus hun risico op eierstokkanker aanzienlijk verminderen door hun eierstokken en eileiders te laten verwijderen via **profylactische bilaterale salpingo-oöphorectomie**. Primaire buikvlieskanker, die microscopisch bijna identiek is aan eierstokkanker, kan na deze procedure nog steeds voorkomen, maar is toch zeldzaam.

* De meeste vrouwen met EOC hebben echter **geen identificeerbare risicofactoren of voorloperlaesies** (Nusbaum R 2007)⁸⁴ en er bestaan weinig effectieve screeningsinstrumenten voor vroege diagnose [7]. Bilaterale sterilisatie van de eileiders is in verband gebracht met een verminderd risico op sporadische en erfelijke EOC (Tworoger SS 2007)⁸⁵

* Vrouwen met **BRCA1-mutaties** zouden volgens een recente studie het meeste voordeel behalen door hun eierstokken **vóór de leeftijd van 35 jaar** te laten verwijderen. Voor mensen met een bekende genetische aanleg voor het ontwikkelen van eierstokkanker, is het verwijderen van de eierstokken en eileiders het overwegen waard. Er zijn echter risico's verbonden aan het verwijderen van de eierstokken en eileiders. Vrouwen moeten met hun arts praten over de vraag of deze procedure voor hen geschikt is.

→ Bij **Hysterectomie en tubaligatie voor sterilisatie:**

Het hebben van een hysterectomie, met ter plekke laten van de eierstokken, kan het risico op eierstokkanker met 33 procent verminderen, volgens de American Cancer Society. Het hebben van eileiders gebonden (afbinden van de eileiders) kan het risico met maximaal 67 procent verminderen, zegt de American Cancer Society, hoewel onderzoekers niet zeker weten waarom dit het geval is.

- Het beperkte beschikbare bewijs suggereert dat **hormoontherapie in de menopauze**, systemisch of actueel, niet geassocieerd lijkt te zijn met toegenomen ziekteherval.

1. De algehele of ziektevrije overleving vermindert niet bij vrouwen met niet-sereuze epitheliale eierstokkanker en kiemceltumoren.
2. Voorzichtigheid is geboden bij zowel systemische als lokale menopausale hormoontherapie bij vrouwen met sereuze en granulosa-celtumoren vanwege hun hormoonafhankelijkheid, en niet-hormonale opties worden aanbevolen als initiële therapie. (Reesa, Angioli et al. 2020)⁸⁶

⁷⁰ Lessard-Anderson, C. R., K. S. Handlogten, R. J. Molitor, S. C. Dowdy, W. A. Cliby, A. L. Weaver, J. S. Sauver and J. N. Bakkum-Gamez (2014). "Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma." *Gynecologic Oncology* **135**(3): 423-427.- <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.005>

⁸³ Hanley, G. E., C. L. Pearce, A. Talhouk, J. S. Kwon, S. J. Finlayson, J. N. McAlpine, D. G. Huntsman and D. Miller (2022). "Outcomes From Opportunistic Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention." *JAMA Network Open* **5**(2): e2147343.- <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47343>

⁸⁴ Nusbaum R, I. C. (2007). "Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation." *Mol Diagn Ther.* 2007; 11(3):133-4 11(3): 133-134.

⁸⁵ Tworoger SS, F. K., Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE.. *Am J Epidemiol.* 2007 Oct 15; 166(8):894-901. Epub 2007 Jul 26. [PubMed: 17656616] (2007). "Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk." *Am J Epidemiol.* 2007 Oct 15; 166(8):894-901. **15; 166(8):894-901.** <https://doi.org/10.1093/aje/kwm157>

⁸⁶ 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>

3. Deze en andere studies (Guidozzi 2013)⁸⁷ lijken dus 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 teveel last hebben van hun menopauzale symptomen.

Daaretegen overlevenden van endometriaal stromaal sarcoom en vrouwen met granulosa-celtumoren van de eierstokken kunnen geen oestrogeentherapie gebruiken.

Overlevers van Vulva-, vaginale en baarmoederhalskanker (squameus epitheelkankers) worden niet als hormoonafhankelijk beschouwd en daarom kan oestrogeentherapie worden gegeven.

- **Ovariële risico's van hormoontherapie in de menopauze :**

Om verdere studies op te zetten ter bepaling van de risico's van substitutie bij overlevers van ovariële kanker zijn studies van de effecten van HST op de frequentie van ovariële carcinomen interessant.

→ In een prospectieve observationele studie met 82.905 postmenopauzale vrouwen, waaronder 389 eierstokkankers, in de Nurses' Health Study van 1976 tot 2002 vergeleek gebruikers met vrouwen, die nooit HST hebben gebruikt. Zowel > of =5 jaar durende gebruikers, zowel huidige als vroegere, hadden een significant verhoogd risico op eierstokkanker (RR=1,41, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,07-1,86 en relatief risico (RR)=1,52, 95% BI 1,01-2,27, respectievelijk). Onderzocht per hormoontype in opeenvolgende jaren, was het gebruik van *niet-geopposeerd oestrogeen* geassocieerd met een significante *toename* van het risico op epitheliale eierstokkanker (P voor trend <0,001; RR voor 5-jarige gebruikstoename = 1,25, 95% BI 1,12-1,38).

Het gebruik van *oestrogeen plus progestin* (RR voor 5 jaar gebruik = 1,04, 95% BI 0,82-1,32) was *niet significant geassocieerd met het risico op eierstokkanker*.

Het tijdsverloop seder laatste gebruik was niet significant geassocieerd met het risico op eierstokkanker, maar de statistische waarde was hier beperkt..

→ Een meta-analyse van 17 prospectieve epidemiologische studies, waaronder 12.110 postmenopauzale vrouwen die eierstokkanker ontwikkelden, toonde inderdaad een significante toename van het risico op eierstokkanker bij vrouwen die werden blootgesteld aan HST van ongeveer 40%, ongeacht de duur van het gebruik of de leeftijd bij aanvang. (Shi, Wu and Li 2016)⁸⁸ Het gebruik van HST blijkt geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op eierstokkanker voor zowel oestrogeen-progestageen als oestrogeen-alleen

- Vrouwen die oestrogeen-alleen **hormoonvervangings therapie (HST)** kregen **na een diagnose van epitheliale eierstokkanker** (De meeste eierstokkankers zijn epitheliale eierstokkankers. Eileiderkanker en primaire buikvlieskanker zijn vergelijkbaar met epitheliale eierstokkanker en worden op dezelfde manier gediagnosticeerd en behandeld. Ook wel eierstokepitheelkanker genoemd.) **leefden langer** dan vrouwen die deze vorm van adjuvante therapie niet kregen, volgens de resultaten van een multinationale gerandomiseerde klinische studie, dit in tegenstelling met de bevindingen uit de WHI, en de latere PubMed, Cochrane, and Embase databases-review van waarin het type ovariële kanker niet werd gespecificeerd, maar die wel alle types HST betrof (HT was considered unopposed ET, estrogen–progestin therapy (EPT), or ET+EPT (ET followed by EPT), echter zonder onderscheid van type progestageen.

- **Borderline kwaadaardige tumoren of tumoren met een laag kwaadaardig potentieel** treffen meestal jongere vrouwen. Histologische typen omvatten sereus, mucineus, endometrioïde, heldere cel en overgangscel (of Brenner)tumor.

De overlevingskansen over vijf jaar zijn groter dan 98%. Er is een gebrek aan gegevens over het gebruik van menopauzale hormoontherapie, maar het zou niet onredelijk zijn om het te overwegen voor vrouwen met een volledig geresceerde ziekte (d.w.z. zonder invasieve implantaten). Zoals altijd moeten de voordelen van menopauzale hormoontherapie voor vrouwen die een voortijdige menopauze hebben ondergaan door middel van kankerbehandeling worden afgewogen tegen de risico's

⁸⁷ Guidozzi, F. (2013). "Estrogen therapy in gynecological cancer survivors." *Climacteric* 16(6): 611-617.- <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.806471>

⁸⁸ Shi, L.-f., Y. Wu and C.-y. Li (2016). "Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis." *Menopause* 23(4): 417-424.- <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000550>

1° Borstkanker: differentieel risico versus beschermend effect?

Hormoonvervangings therapie (HST) en het verband met borstkanker zijn uitgebreid bestudeerd, waarbij een complexe relatie aan het licht is gekomen waarbij het type HST, 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 HST gewoon werd afgeraden, dit in tegenstelling tot elke andere 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 tromboembolische 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 lagere frequentie van colorectale kanker en dat dit negatieve effect correleerde met de lengte van de hypo-oestrogene periode.

Daarom zou het weerhouden van HST ook obligaats moeten worden ondersteund door bewijs en moeten de risico's en de onthouding van de preventieve voordelen, zeer zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's van HST. Toch is het oncologische risico van HST uiterst moeilijk in te schatten. (Deli, Orosz and Jakab 2020)⁸⁹, In deze studie is een gedetailleerd onderzoek naar de invloed van HST op het risico op borstkanker en de mogelijke beschermende effecten van verschillende vormen van therapie: Zie tabel hogerop (Deli, Orosz and Jakab 2020)⁸⁸

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

Als de associaties van ⁹⁰grotendeels 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:

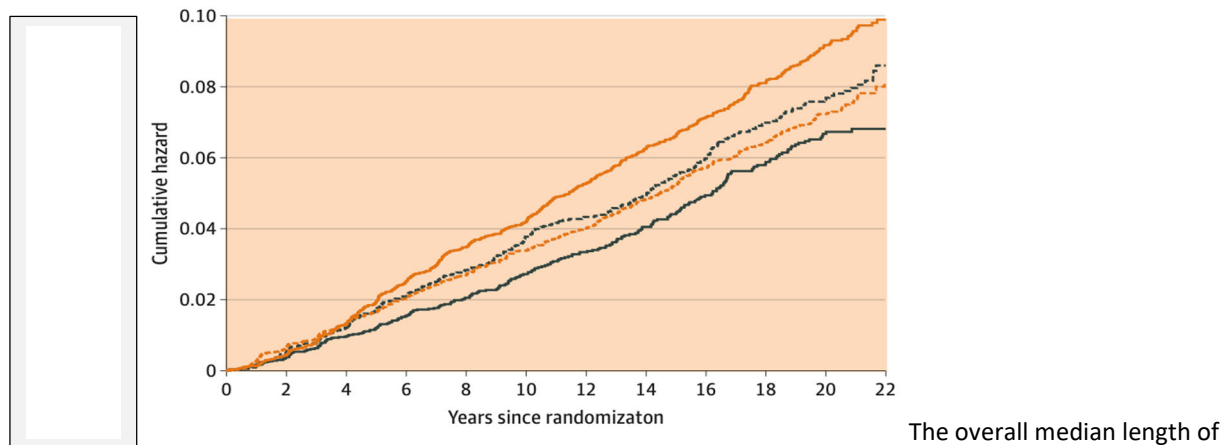
Gemicroniseerd P is in staat om endometriumhyperplasie in combinatie met oestrogenen te voorkomen, verhoogt het risico op VTE en beroerte niet bij gebruik met transdermale oestrogenen. Gemicroniseerde P lijkt de cardiovasculaire voordelen van oestrogenen niet te verzwakken en is waarschijnlijk veiliger dan PG's. **Het probleem van borstkanker is een grote zorg, en volgens observationele studies zijn MHT-regimes die**

⁸⁹ 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>

⁹⁰ 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)

gemiconiseerde P bevatten geassocieerd met een significant lager risico op borstkanker dan die met PG's.(Gompel 2020)⁹¹

Zelfde bemerking geldt voor CEE en de E2-preparaten: aangezien er zo'n duidelijk verschil bestond tussen de frequentie van borstca bij CEE-alleen gebruiksters waarbij de borstkankerfrequentie significant daalde tov placebo (hazard ratio [HR], 0.78) (Association 2020)⁹², tov andere studies met andere vormen van zuiver E2 (louter α -receptor stimulerend), moet dit in verdere studies worden uitgeklaard.



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.

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates for the Association of Menopausal Hormone Therapy With Invasive Breast Cancer During Cumulative Follow-up

Er zijn aanwijzingen voor een verschillend effect van HST met E2 of P4 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 P4 op al deze gebieden.(Graham, Archer et al. 2022)⁹³

II° Differentieel risico op borstkanker met verschillende soorten HST voor Genetisch belaste vrouwen:

1). HST met alleen oestrogeen:

• Risicoprofiel:

Over het algemeen wordt HST met alleen oestrogeen geassocieerd met een **lager risico op borstkanker** in vergelijking met gecombineerde oestro-progestagene HST, vooral bij gebruik van minder dan 5 jaar. Maar ook

⁹¹ Gompel, M. A. H. R. a. A. (2020). "Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone. Rodrigues, gompel, 2020.pdf." - <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446932>

⁹² 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>

⁹³ Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohlth 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>

na 7 jaar gebruik werd met **Geconjugeerde Equine Oestrogenen (CEE)** een risicoreductie genoteerd van 25 per 1000 tot tussen de 15 en 25 per 1000.

Langdurig gebruik (meer dan 10 jaar) van andere preparaten (meestal E2) kan het risico echter verhogen (HERS 1998; WHI 1998). (Marjoribanks, Farquhar et al. 2017, Graham, Archer et al. 2022)⁹⁴ (Graham, Archer et al. 2022)⁹⁵

Oestrogeen speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling van borstkanker door de celdeling in borstweefsel te bevorderen. Langdurige blootstelling aan oestrogeen, of het nu gaat om een vroege menarche, een late menopauze, hormoonvervangings therapie (HST) of een late leeftijd bij de eerste zwangerschap, kan het risico op borstkanker bij mutatie dragers verhogen.

Selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) bieden botbescherming, worden over het algemeen goed verdragen en hebben een vermindering van het risico op borstkanker aangetoond, maar verlichten de symptomen van de menopauze (dat wil zeggen vasomotorische symptomen) niet.

Ondertussen is een nieuwe combinatie (TSEC-combinatie) in gebruik, die geconjugeerde oestrogenen (CE's) koppelt aan de SERM-bazedoxifen (BZA) en nu beschikbaar als alternatieve optie voor menopauzale therapie. (Smith 2014)⁹⁶

De veiligheid van het gebruik van CEE alleen, dat mogelijk gedeeltelijk als een SERM functioneert (Mengvor van α -Receptor en β -receptor stimulerende effecten) en de veiligheid van het gebruik van deze TSEC in risicopatiënten en moet nog verder worden aangetoond.

Een in vitro studie van 2013 toonde resultaten die aangaven dat de stimulerende effecten van E(2) of CE op borstkankercellen volledig kunnen worden opgeheven door BZA. Deze studies impliceren dat de CE/BZA, TSEC, anti-oestrogene effecten uitoefent op borstkankercellen en de groei van occulte borstneoplasmata bij postmenopauzale vrouwen kan blokkeren, wat resulteert in een algehele vermindering van de tumorincidentie (Song, Santen et al. 2013)⁹⁷ en dus een optie zou kunnen zijn voor beide groepen 1) en 2) .

• Welke Populatie

Deze vorm van HST wordt meestal voorgeschreven aan vrouwen die een hysterectomie (verwijdering van de baarmoeder) hebben ondergaan omdat ze geen progestageen nodig hebben om te beschermen tegen endometriumkanker.

De meeste deelnemers in de WHI waren postmenopauzale Amerikaanse vrouwen met ten minste een zekere mate van comorbiditeit, en de gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de meeste onderzoeken was meer dan 60 jaar. Geen van de onderzoeken was gericht op vrouwen in de perimenopauze, en dus waren diepere analyses van de studie nodig om de afname van borstkankerfrequentie bij vrouwen, die vroeg in de menopauze startten met HST, in het licht te stellen. (Abdu, Olufunke et al. 2018, Avrum Z. Bluming 2023)⁹⁸.

2). HST met Gecombineerde oestrogeen-progestageen HST:

• Verhoogd risico:

Onder combinatietherapie zou een hoger risico op borstkanker bestaan dan HST met oestrogeen alleen. Het risico neemt toe met de duur van het gebruik en wordt meestal significant na ongeveer 3-5 jaar continu gebruik. Dit zijn de gegevens uit de WHI en MWS die met progestins zijn uitgevoerd.

⁹⁴ Marjoribanks, J., C. Farquhar, H. Roberts, A. Lethaby and J. Lee (2017). "Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women." *Cochrane Database Syst Rev* 1(1): CD004143, Avrum Z. Bluming, M., 1 Howard N. Hodis, MD; Robert D. Langer, MD (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: The Journal of The Menopause Society* Vol. 00, No. 00, pp. 00-00.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093732>

⁹⁵ Graham, S., D. F. Archer, J. A. Simon, K. M. Ohlth 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>

⁹⁶ Smith, C. L., Santen, R.J., Komm, B. et al. (2014). "Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. (2014)." *Breast Cancer Res* 16, 212. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/bcr3677.pdf>

⁹⁷ Song, Y., R. J. Santen, J. P. Wang and W. Yue (2013). "Inhibitory effects of a bazedoxifene/conjugated equine estrogen combination on human breast cancer cells in vitro." *Endocrinology* 154(2): 656-665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254198>

⁹⁸ Abdu, W. I., A. S. Olufunke, A. M. Ibrahim and K. M. Babagana (2018). "Hormone replacement therapy and Alzheimers disease in older women: A systematic review of literature." *Journal of Neuroscience and Behavioral Health* 10(1): 1-8, Avrum Z. Bluming, M., 1 Howard N. Hodis, MD; Robert D. Langer, MD (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: The Journal of The Menopause Society* Vol. 00, No. 00, pp. 00-00.

Het risico varieert nochtans afhankelijk van het type progestageen dat wordt gebruikt en het regime (continu versus sequentieel).

Slechts ongeveer 30% van de vrouwen in de WHI-studie was bij aanvang 50 tot 59 jaar oud, wat de leeftijd is waarop vrouwen het meest geneigd zijn HT te overwegen voor vasomotorische symptomen.

Geconjugeerde paardenoestrogenen en medroxyprogesteronacetaat, die in de WHI-studie werden gebruikt, zijn niet langer de overheersende medicijnen of medicijnen bij uitstek die beschikbaar zijn voor de behandeling van symptomen van de menopauze.

Nochtans zijn alle hormonen niet gelijkwaardig, net zomin als alle anti-epileptica of alle antihypertensiva gelijkwaardig zijn; Ze hebben onder andere verschillende farmacodynamiek, werkingsduur en affiniteit voor receptoren, die zich allemaal vertalen in verschillende risico's en voordelen. Door een behandeling met de juiste formulering, in de juiste dosis en tijd en voor de juiste patiënt te overwegen, kunnen we een veilige, effectieve en passende behandeling aanbevelen voor mensen met symptomen van de menopauze.

PG's zijn een klasse van synthetische verbindingen die zijn ontwikkeld om de biologische werking van P na te bootsen. Deze PG's hebben veel therapeutische toepassingen en worden gebruikt in plaats van progesteron omdat ze een betere biologische beschikbaarheid en halfwaardetijden hebben. Ze worden over het algemeen gekenmerkt door een sterkere affiniteit voor de P-receptor (PR) en/of door een trager katabolisme dan dat van P (Toit et al. 2017). Ze kunnen andere effecten veroorzaken, waardoor het mogelijk wordt om elk molecuul te karakteriseren aan de hand van hun anti-oestrogene/oestrogene, anti-androgeen/androgene, antimineralecorticoïde en glucocorticoïde eigenschappen (Gompel 2020)⁹⁹(Toit et al. 2017).

Hoewel de resultaten van studies over de rol van progesteron bij borstkanker controversieel zijn, meldde een recente meta-analyse met 86.881 postmenopauzale vrouwen dat het gebruik van natuurlijk progesteron geassocieerd was met een significant lager risico op borstkanker in vergelijking met dat van synthetische progestagenen (Allan Lieberman 2017)⁶⁵ Deze resultaten ondersteunen de visie dat natuurlijke progesteron geen borstkanker veroorzaakt.

Selectieve progesteronreceptormodulatoren hebben een significante activiteit tegen borstkanker in klinische onderzoeken (Lange and Yee 2008)¹⁰⁰

Weefselselectieve oestrogeencomplexen (TSEC's) koppelen een SERM aan een of meer oestrogenen en hebben tot doel de positieve effecten van de componenten te combineren om verlichting van menopauzale symptomen te bieden en postmenopauzale osteoporose te voorkomen zonder de borst of het baarmoederslijmvlies te stimuleren.

Men voorspelt dat PR-activiteiten op een dag routinematig het doel zullen zijn van combinatietherapieën die gericht zijn op het blokkeren van zowel ER- α als PR-B, samen met de bijbehorende essentiële eiwitkinasen. (Lange and Yee 2008)⁹⁹

De oudere progestagenen zijn, in tegenstelling tot progesteron en de progestagenen van de vierde generatie, effectieve ER α -agonisten voor transrepressie(mitosestimulatie), terwijl de geselecteerde progestagenen van de tweede en derde generatie effectieve AR-agonisten zijn voor transrepressie. Rekening houdend met de progestageenpotenties en hun gerapporteerde vrije serumconcentraties ten opzichte van dihydrotestosteron en oestradiol, suggereren onze resultaten dat de progestagenen waarschijnlijk AR (androgeen receptor)activiteit - uitoefenen, maar geen ER α - of ER β -gemedieerde effecten in vivo.(Louw-Du Toit, Perkins et al. 2017)¹⁰¹

⁹⁹ 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>

¹⁰⁰ Lange, C. A. and D. Yee (2008). "Progesterone and Breast Cancer." Women's Health 4(2): 151-162. <https://dx.doi.org/10.2217/17455057.4.2.151>

¹⁰¹ Louw-Du Toit, R., M. S. Perkins, J. P. Hapgood and D. Africander (2017). "Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy." Biochemical and Biophysical Research Communications 491(1): 140-146. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.063>

3). Bio-identieke hormonen:

- **Onduidelijk risico:**

Gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek naar de impact van menopauzale hormoontherapie (MHT) met gemicroniseerd progesteron op de borstklier, zijn de aanbevelingen van een internationaal panel van deskundigen als volgt: (1) oestrogenen gecombineerd met orale (goedgekeurde) of vaginale (off-label gebruik)) gemicroniseerd progesteron verhoogt het risico op borstkanker niet gedurende een behandelingsduur van maximaal 5 jaar; (2) er is beperkt bewijs dat oestrogenen in combinatie met oraal gemicroniseerd progesteron, toegepast gedurende meer dan 5 jaar, geassocieerd zijn met een verhoogd risico op borstkanker; en (3) counseling over gecombineerde MHT moet het risico op borstkanker dekken – ongeacht het gekozen progestageen. Toch moeten vrouwen ook worden geadviseerd over andere beïnvloedbare en niet-aanpasbare risicofactoren voor borstkanker, om de impact van gecombineerde MHT op de borst in evenwicht te brengen. (Stute, Wildt and Neulen 2018)¹⁰²

PG's verschillen in hun chemische structuren en hun biologische activiteiten; het is waarschijnlijk dat niet alle PG's in dezelfde mate gunstige effecten en bijwerkingen zullen vertonen (Toit et al. 2017). Het is dus van cruciaal belang om ons begrip van het risico-batenprofiel van PG's die in hormoontherapie worden gebruikt, te verbeteren. Deze review richt zich op de verschillende soorten en het gebruik van PG's bij vrouwen met een intacte baarmoeder die MHT gebruiken.

Deze resultaten worden bevestigd in een recente meta-analyse, waarbij 86.881 postmenopauzale vrouwen betrokken waren (gemiddelde leeftijd van 59 jaar) en bij wie de follow-up varieerde van 3 tot 20 jaar, progesteron werd geassocieerd met een lager risico op borstkanker dan synthetische PG's in combinatie met oestrogenen (RR: 0,67; 95% BI: 0,55-0,81) (Asi et al. 2016).

De consensus is dat MHT een bevorderend effect uitoefent, d.w.z. MHT bevordert een reeds bestaande borsttumor (occulte laesies) in plaats van er een te initiëren. Deze consensus is gebaseerd op het verminderde risico op borstkanker dat wordt waargenomen na stopzetting van MHT (Gompel 2012; Santen et al. 2020). Er zijn geen gegevens uit klinische onderzoeken die aantonen dat P geassocieerd is met een duidelijke toename van het relatieve risico op borstkanker (Gompel en Plu-Bureau 2012)⁹⁹.

Dit wordt bevestigd door een studie die de proliferatie (en apoptose) van MHT in normaal borstweefsel meet bij vrouwen die worden behandeld met verschillende menopauzebehandelingen. Biopsieën van vrouwen die werden behandeld met CEE + MPA of met transdermaal oestradiol + P, toonden verschillende proliferatie gemeten door Ki67. De proliferatie was significant verhoogd in de groep vrouwen die werden behandeld met CEE + MPA, maar niet bij vrouwen die werden behandeld met estradiol + P, wat de nadruk legde op verschillende acties van progesteron en PG's (MPA) in borstweefsel en de hoogste veiligheid van P (Murkes, Conner en Leifland et al. 2011).

Gemicroniseerd progesteron en dydrogesteron lijken de veiligste opties te zijn, met lagere geassocieerde cardiovasculaire, trombo-embolische en borstkankerrisico's in vergelijking met andere progestagenen, en zijn de eerste keuzeopties voor gebruik in 'speciale situaties', zoals bij vrouwen met borstweefsel met een hoge dichtheid, diabetes, obesitas, roken en risicofactoren voor onder andere veneuze trombo-embolie (Stevenson, Rozenberg et al. 2020)¹⁰³. Een ander belangrijk concept is dat het niveau van het risico op borstkanker van de vrouw moet worden geëvalueerd voordat de indicatie van MHT met haar wordt besproken. De amplitude van de toename van het risico op borstkanker is een functie van het niveau van het basisrisico (Santen et al. 2020).

¹⁰² Stute, P., L. Wildt and J. Neulen (2018). "The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. ." *Climacteric*, 21(2), 111–122. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421925>

¹⁰³ Stevenson, J. C., S. Rozenberg, S. Maffei, C. Egarter, P. Stute and T. Romer (2020). "Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference." *Drugs Context* 9. https://www.researchgate.net/publication/347293542_Progestogens_as_a_component_of_menopausal_hormone_therapy_the_right_molecule_makes_the_difference#fullTextFileContent

- **Toch veel evidentie voor het voordeel van Bio-Identiek Progesterone:**

Onlangs is nog nieuwe evidentie bijgekomen: Onder oudere Medicare-vrouwen variëren de implicaties van het gebruik van hormoontherapie in de menopauze na de leeftijd van 65 jaar per type, route en sterkte. Over het algemeen lijken de risicoreducties groter te zijn met lage in plaats van gemiddelde of hoge doses, vaginale of transdermale in plaats van orale preparaten, en met E2 in plaats van

De moleculaire verschillen tussen progestagenen differentiëren hun klinische effecten. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn vochtretentie, een opgezwollen gevoel, gevoelige borsten, hoofdpijn, stemmingswisselingen en misselijkheid. Bovendien verzwakken alle synthetische progestagenen die voor HST worden gebruikt sommige of alle gunstige oestrogeengerelateerde verhogingen van HDL ten gevolge van androgeen-gemedieerde verhogingen van de leverlipase-activiteit en de verhoogde afbraak van HDL. Om HDL-verlaging te voorkomen, is voorgesteld de dosis of de androgeniciteit van de progestageencomponent van HST te verlagen. Bovendien kunnen progestagenen met een hogere androgene en glucocorticoïde activiteit het lipidenprofiel en de glucosetolerantie verstoren.

Hoewel we nu hebben vastgesteld dat het duidelijk minder proliferatief is dan MPA, is het belangrijk om te benadrukken dat P niet antiproliferatief bleek te zijn in normaal borstweefsel. Bovendien is gebleken dat zowel MPA als P stamcellen met potentieel voor maligniteit in vitro reactiveren, maar de klinische implicaties van deze bevinding voor vrouwen zijn niet opgehelderd(2011). Onlangs meldde we dat tot nu toe het enige antiproliferatieve medicijn in normaal borstweefsel in vivo de anti-P mifepriston en BZA zijn, die de proliferatie van borstcellen bij premenopauzale vrouwen aanzienlijk verminderde

Als het gebruik van P4 vereist is, wordt gemicroniseerd P4 als de veiligere optie beschouwd. In vergelijking met MPA heeft het betere resultaten bij cardiovasculaire effecten, bloeddruk, veneuze trombo-embolie, beroerte en borstkanker [37,52]. Een goede klinische evaluatie, het kiezen van een adequate dosis en de combinatie van oestrogeen en progestageen zijn van cruciaal belang om het gunstige effect van HST te maximaliseren, vooral als het binnen een redelijke tijd na de menopauze wordt gegeven aan vrouwen die de therapie nodig hebben voor de verlichting van symptomen van de menopauze [53]. De tabellen 1 en 2 geven een overzicht van de belangrijkste progestagenen en hun overheersende effecten en affiniteiten.

III° Protectieve Effecten and Contextuele voordelen van HST bij genetisch belaste vrouwen:

1. HST Post-Ovariëctomie:

- Beschermende context: Vrouwen die een ovariëctomie (verwijdering van eierstokken) ondergaan en onmiddellijk met HST beginnen, kunnen zo een ander risicoprofiel krijgen vanwege de plotselinge daling van hormonen.
- De voordelen van HST in deze gevallen (zoals een verminderd risico op osteoporose en hart- en vaatziekten) kunnen opwegen tegen de mogelijke toename van het risico op borstkanker.

2. HST en overleving/AARD van borstkanker:

- Overlevingspercentages:

Sommige onderzoeken suggereren dat vrouwen die borstkanker ontwikkelen terwijl ze HST gebruiken, een betere prognose zouden hebben, hoewel dit een complex gebied is en sterk afhankelijk is van de leeftijd, van het kankersubtype en het stadium bij de diagnose.

Vrouwen (Vier BC-cohortstudies in Duitsland werden samengevoegd en er werden 4492 postmenopauzale patiënten met HT-gebruiksgegevens geïdentificeerd.) met HT-gebruik vóór de diagnose van BC hadden meer kans op een lager tumorstadium, op oestrogeenreceptor-negatief en op een lagere tumorstagiëring. Met betrekking tot de prognose werden effecten waargenomen voor OS(Overall survival), DMFS(Distant disease-free survival) en LRFS(Local recurrence-free survival), met name in de subgroep van vrouwen met een positieve hormoonreceptor. In deze subgroepen hadden BC-patiënten een betere prognose met eerder HT-gebruik.

Conclusies: HT-gebruik vóór een diagnose van BC wordt geassocieerd met een gunstiger prognose bij vrouwen met een positieve hormoonreceptorstatus. Het kan worden aanbevolen om de prognostische factor HT

te documenteren en te analyseren als een condstorsteen voor de prognose in onderzoeken naar postmenopauzale hormoonresponsieve borstkankers

IV° Wie zijn Hoog risico patiënten:

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 (HST) 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 HST bij overlevenden van gynaecologische kanker mogelijk? De literatuurgegevens zijn controversieel. Veel clinici blijven terughoudend om HST 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 HST 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 HST voor te schrijven om symptomen van de menopauze en ziekte die verband houden met hormonale reductie te minimaliseren. (Angioli, Luvero et al. 2018) ¹⁰⁴

Waarin er een risicoverschil bestaat tussen patiënten met ER en PR-positieve borstkanker en de Triple Negatieve kankers.

De risico's van 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 5ⁱ-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 CE 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 BZA met CE te koppelen.

Door rekrutering van cofactorpeptiden tot ER-alfa door componenten van CE en een mengsel dat de 10 belangrijkste componenten van CE bevat, met of zonder drie verschillende SERM's, hebben studies aangetoond dat een differentiële rekrutering van cofactorpeptiden tot ER-alfa plaatsvindt door de individuele CE-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. CE 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 CE, evenals SERM/CE-combinaties, differentiële genregulatiepatronen in MCF-7-cellen. Bovendien vertoonde BZA antagonisme van een unieke set CE-gereguleerde genen en verlaagde het de expressie van een aantal CE-gereguleerde genen, waarvan de expressie effectief werd tegengewerkt door twee andere SERM's.

2/ Genetische Mutaties met HoogRisiko 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

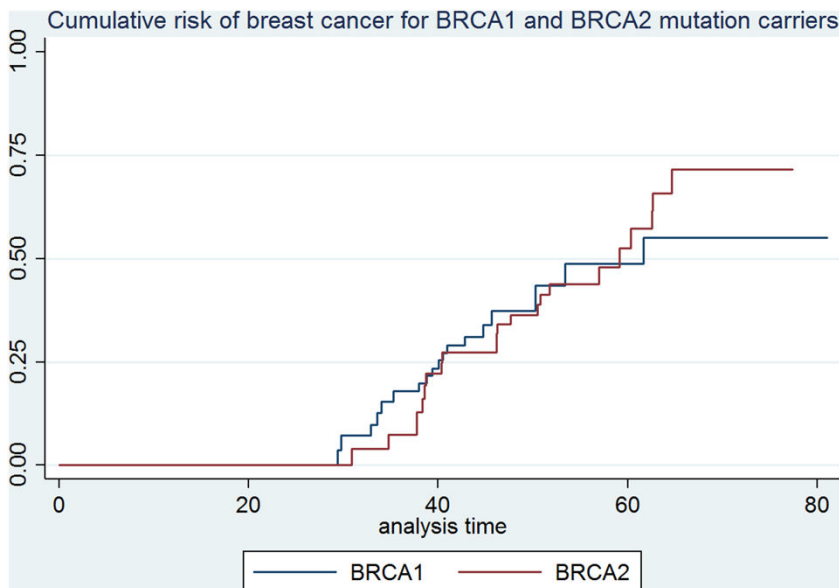
¹⁰⁴ Angioli, R., D. Luvero, G. Armento, S. Capriglione, F. Plotti, G. Scaletta, S. Lopez, R. Montera, A. Gatti, G. B. Serra, P. Benedetti Panici and C. Terranova (2018). "Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?" Critical Reviews in Oncology/Hematology 124: 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.005>

andere zoals PALB2, PTEN en TP53. Hier is een samenvatting van hoe deze genetische factoren het risico op borstkanker kunnen beïnvloeden:

1. BRCA1 en BRCA2:

Dit zijn de meest bekende genen die verband houden met borstkanker. Vrouwen met mutaties in BRCA1 hebben ongeveer 55% tot 65% kans om borstkanker te ontwikkelen op de leeftijd van 70 jaar, terwijl vrouwen met BRCA2-mutaties een iets lager risico hebben van ongeveer 45% tot 55%. Deze genen verhogen ook het risico op andere vormen van kanker, waaronder eierstok-, eileider- en peritoneale kanker.<

Penetrance for BRCA1 and BRCA2 adjusted for risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy.



2. PALB2:

Mutaties in dit gen zijn geassocieerd met een risico op borstkanker dat wordt geschat op ongeveer 33% tot 58% op de leeftijd van 70 jaar. PALB2 wordt beschouwd als het derde belangrijkste gen na BRCA1 en BRCA2 in termen van risico op borstkanker.

3. PTEN (Cowden-syndroom): Personen met mutaties in het PTEN-gen hebben meestal het Cowden-syndroom, dat het risico op zowel borst- als schildklierkanker aanzienlijk verhoogt. Het levenslange risico op borstkanker voor dragers van PTEN-mutaties kan oplopen tot 85%.

4. TP53 (Li-Fraumeni-syndroom): Mutaties in TP53 zijn geassocieerd met het Li-Fraumeni-syndroom, een aandoening die het risico op het ontwikkelen van verschillende soorten kanker dramatisch verhoogt, waaronder een zeer hoog risico op borstkanker op jongere leeftijd. Het levenslange risico op borstkanker kan in sommige onderzoeken oplopen tot 100%.

5. Andere genen: Aanvullende genen zoals CHEK2, ATM en andere zijn ook gekoppeld aan een verhoogd risico op borstkanker, maar over het algemeen in mindere mate in vergelijking met BRCA1/2. Dragere van de CHEK2-mutatie hebben bijvoorbeeld een levenslang risico van ongeveer 20% tot 30% op het ontwikkelen van borstkanker.

b) IMPACT VAN DE VERSCHIEDENE 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 celtgroei en DNA-herstelmechanismen te beïnvloeden.

Verschillende hormonale EN ANDERE factoren beïnvloeden het risico op borstkanker bij dragers van genetische mutaties:

1. Hoeveelheid Mutaties en Familiehistorie:

De klinische behandeling van BRCA1- en BRCA2-mutatiedragers vereist nauwkeurige, prospectieve schattingen van het risico op kanker. Om leeftijdsspecifieke risico's van borst-, eierstok- en contralaterale borstkanker voor mutatiedragers in te schatten en om risicomodificatie te evalueren op basis van familiekantergeschiedenis en mutatielocatie, is het noodzakelijk om studies te doen met behulp van prospectieve gegevensverzameling, waarin het potentiële belang van familiegeschiedenis en mutatielocatie bij risicobeoordeling wordt aangetoond.

Het risico op borstkanker nam toe met een toenemend aantal eerste- en tweedegraads familieleden met de diagnose borstkanker voor zowel BRCA1 (HR voor 2 versus 0 getroffen familieleden, 1,99; 95% BI, 1,41-2,82; $P < .001$ voor trend) als BRCA2-dragers (HR, 1,91; 95% BI, 1,08-3,37; $P = .02$ voor trend).

Het risico op borstkanker was hoger als mutaties zich buiten de regio's bevonden die door posities werden begrensd. (Kuchenbaecker, Hopper et al. 2017)¹⁰⁵

2. Oestrogeenblootstelling:

Oestrogeen speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling van borstkanker door de celdeling in borstweefsel te bevorderen. Langdurige blootstelling aan oestrogeen, of het nu gaat om een vroege menarche, een late menopauze, hormoonvervangings therapie (HST) of een late leeftijd bij de eerste zwangerschap, kan het risico op borstkanker bij mutatiedragers verhogen.

3. Zwangerschap en borstvoeding:

- Zwangerschap: Vroege zwangerschap vermindert over het algemeen de levenslange blootstelling aan cycli van oestrogeen en progesteron, wat het risico op borstkanker op lange termijn in de algemene bevolking kan verlagen. Voor dragers van BRCA1- en BRCA2-mutaties is de impact van zwangerschap echter complex en kan deze variëren; Sommige onderzoeken suggereren dat zwangerschap het risico op kanker vóór de leeftijd van 50 jaar enigszins kan verhogen, maar later in het leven kan verminderen.

Dragers van de BRCA1- en BRCA2-mutaties die kinderen krijgen, hebben significant meer kans om borstkanker te ontwikkelen op de leeftijd van 40 jaar dan dragers die nullipara zijn. Elke zwangerschap wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op kanker. Een vroege eerste zwangerschap biedt geen bescherming voor dragers van BRCA1- of BRCA2-mutaties. (Jernstrom, Lerman et al. 1999)¹⁰⁶

- Borstvoeding: Er zijn aanwijzingen dat borstvoeding het risico op borstkanker bij BRCA1- en BRCA2-mutatiedragers kan verminderen. Het beschermende effect wordt verondersteld te wijten te zijn aan hormonale veranderingen tijdens het geven van borstvoeding die de borstcellen kunnen veranderen op een manier die ze minder vatbaar maakt voor kanker.

¹⁰⁵ Kuchenbaecker, K. B., J. L. Hopper, D. R. Barnes, K.-A. Phillips, T. M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, S. Jervis, F. E. Van Leeuwen, R. L. Milne, N. Andrieu, D. E. Goldgar, M. B. Terry, M. A. Rookus, D. F. Easton, A. C. Antoniou, L. McGuffog, D. G. Evans, D. Barrowdale, D. Frost, J. Adlard, K.-R. Ong, L. Izatt, M. Tischkowitz, R. Eeles, R. Davidson, S. Hodgson, S. Ellis, C. Nogues, C. Lasset, D. Stoppa-Lyonnet, J.-P. Fricker, L. Faivre, P. Berthet, M. J. Hooning, L. E. Van Der Kolk, C. M. Kets, M. A. Adank, E. M. John, W. K. Chung, I. L. Andrulis, M. Southey, M. B. Daly, S. S. Buys, A. Osorio, C. Engel, K. Kast, R. K. Schmutzler, T. Caldes, A. Jakubowska, J. Simard, M. L. Friedlander, S.-A. McLachlan, E. Machackova, L. Foretova, Y. Y. Tan, C. F. Singer, E. Olah, A.-M. Gerdes, B. Arver and H. Olsson (2017). "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for $<i>BRCA1</i>$ and $<i>BRCA2</i>$ Mutation Carriers." JAMA 317(23): 2402. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7112>

¹⁰⁶ Jernstrom, H., C. Lerman, P. Ghadirian, H. T. Lynch, B. Weber, J. Garber, M. Daly, O. I. Olopade, W. D. Foulkes, E. Warner, J. S. Brunet and S. A. Narod (1999). "Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2." Lancet 354(9193): 1846-1850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584720>

Hormonale en reproductieve factoren beïnvloeden het risico op borstkanker bij vrouwen met BRCA1-mutaties. We ontdekten dat 1 of meer jaar borstvoeding bij vrouwen met schadelijke BRCA1-mutaties geassocieerd was met een vermindering van het risico op borstkanker met 45% - een effect dat veel groter is dan dat in de algemene bevolking. Integendeel, er werd geen verband gevonden tussen het risico op borstkanker en borstvoeding voor vrouwen met BRCA2-mutaties. Het verschil tussen vrouwen met BRCA1- en BRCA2-mutaties kan een weerspiegeling zijn van onderliggende verschillen in de pathogenese van kankers geassocieerd met de twee genen. Hoe borstvoeding geassocieerd is met een verminderd risico op borstkanker is onduidelijk, maar kan verband houden met veranderingen in de differentiatie van de borstklieren of met effecten op de oestrogenspiegels van de borst.(Jernstrom, Lubinski et al. 2004)¹⁰⁷

4. Hormone Replacement Therapy (HRT):

- Vrouwen met BRCA-mutaties die in de menopauze komen en HST overwegen, staan voor complexe beslissingen. Studies suggereren dat HST, met name oestrogeen-progesterontherapie, het risico op borstkanker kan verhogen. Daarom wordt het gebruik van HST over het algemeen met de nodige voorzichtigheid benaderd bij dragers van de BRCA-mutatie, vooral als ze hun borstweefsel nog behouden.
- De relatie tussen hormoontherapie en het risico op borstkanker bij BRCA-mutatie dragers is complex, vooral als er verschillende soorten oestrogeen en hun combinaties met progesteron overwogen worden. Hier volgt een overzicht van wat bekend is over de effecten van verschillende hormoontherapieën.
- CEE, afgeleid van de urine van zwangere merries, en E2, bio-identiek oestrogeen, worden vaak gebruikt in hormoonvervangende therapie. De impact van deze oestrogenen op borstkankerrisico kan verschillen afhankelijk van hun biologische effecten op borstweefsel.
- Over het algemeen hangt het borstkankerrisico van hormoonvervangings therapie af van de formulering, dosering, gebruiksduur en of oestrogeen alleen of met progesteron wordt toegediend. Sommige studies suggereren dat bio-identieke hormonen zoals E2 een ander effect op borstkankerrisico kunnen hebben dan synthetische of dierlijke oestrogenen zoals CEE. Het risico kan mogelijk lager zijn met bio-identieke hormonen, maar bewijs is niet volledig duidelijk of consistent, en de specifieke implicaties voor BRCA-mutatie dragers vereisen zorgvuldige overweging vanwege hun al verhoogde basale risico. Moleculaire studies verhelderen de bevindingen van observatie- en epidemiologische analyses.
- Over het algemeen hebben progestagenen geen "klasse-effect"; hun farmacodynamica en farmacokinetiek variëren, wat mogelijk resulteert in progesteron-metabolieten met verschillende effecten op borstcellen. De studie van Chlebowski et al. biedt geruststelling en levert verder bewijs dat oestrogeen monotherapie op de lange termijn veilig is met betrekking tot borstkankerrisico. Het gebruik van progestagenen met een beter veiligheidsprofiel voor de borst, zoals gemicroniseerde progesteron of dydrogesteron, wordt steeds meer evident.(Chlebowski and Aragaki 2024)¹⁰⁸
- Gezien de complexe interactie tussen hormonen en genetische risicofactoren, worden beslissingen over hormoontherapie, reproductieve planning en preventieve operaties meestal gemaakt met begeleiding van een genetisch counselor of specialist die gepersonaliseerde risicobeoordelingen kan bieden gebaseerd op het genetisch profiel, de familiegeschiedenis en andere persoonlijke gezondheidsfactoren van een vrouw.

5. Orale anticonceptiva:

- Het gebruik van orale anticonceptiva is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op borstkanker in de algemene bevolking, maar de effecten op BRCA-mutatiedragers kunnen verschillen. Sommige studies suggereren dat orale anticonceptiva het risico op borstkanker bij BRCA1- en BRCA2-mutatiedragers kunnen

¹⁰⁷ Jernstrom, H., J. Lubinski, H. T. Lynch, P. Ghadirian, S. Neuhausen, C. Isaacs, B. L. Weber, D. Horsman, B. Rosen, W. D. Foulkes, E. Friedman, R. Gershoni-Baruch, P. Ainsworth, M. Daly, J. Garber, H. Olsson, P. Sun and S. A. Narod (2004). "Breast-feeding and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." JNCI Journal of the National Cancer Institute 96(14): 1094-1098.
<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh211>

¹⁰⁸ Chlebowski, R. T. M., PhD and A. K. M. Aragaki (2024). "The Women's Health Initiative randomized trials of menopausal hormone therapy and breast cancer: findings in context." Menopause 30(4):p 454-461.
https://journals.lww.com/menopausejournal/abstract/2023/04000/the_women_s_health_initiative_randomized_trials_of.16.aspx

verhogen, vooral als ze gedurende langere perioden worden gebruikt of op jonge leeftijd worden gestart. Deze anticonceptiva verminderen echter ook aanzienlijk het risico op eierstokkanker, dat bijzonder hoog is bij BRCA-mutatiedragers.

De meta-analyse van bevestigde een significant verminderd risico op eierstokkanker bij *BRCA1/2-mutatiedragers* geassocieerd met het gebruik van COC's, vergelijkbaar met de relatieve omvang die in de algemene bevolking wordt aangetoond. Gegevens over het risico op borstkanker geassocieerd met COC-gebruik bij BRCA-mutatiedragers zijn heterogeen en de resultaten zijn inconsistent. COC's kunnen worden beschouwd als een alternatieve strategie bij de chemopreventie van eierstokkanker bij *BRCA1*-mutatiedragers die geen profylactische salpingo-ovariëctomie accepteren boven de leeftijd van 30 jaar.(Cibula, Zikan et al. 2011)¹⁰⁹

- Orale anticonceptie leidt tot een risicovermindering van eierstokkanker, ook bij BRCA-mutatiedragers. Een toename van het risico op borstkanker als gevolg van OC kan niet worden uitgesloten. In andere studies was de associatie beperkt tot borstkanker met vroege aanvang en/of geassocieerd met jonge leeftijd bij het eerste begin van OC. Vrouwen met een BRCA-mutatie die OC-gebruik overwegen, moeten worden geïnformeerd over een mogelijke toename van het risico op borstkanker en alternatieve anticonceptiemethoden. OC mag niet worden gebruikt voor de preventie van eierstokkanker bij deze populatie.(Huber, Seitz et al. 2020)¹¹⁰

6. Prophylactic Surgery:

- Hoewel het geen hormoon is, kan de beslissing om profylactische borstamputatie of ovariëctomie (verwijdering van eierstokken) te ondergaan de hormoonspiegels aanzienlijk beïnvloeden en vervolgens het risico op borstkanker wijzigen. Ovariëctomie verlaagt de niveaus van hormonen die de groei van kankers kunnen stimuleren, waardoor het risico op zowel borst- als eierstokkanker bij vrouwen met een hoog risico wordt verlaagd.

3/ Overwegingen voor gebruik en monitoring

1. Individuele risicobeoordeling: Beslissingen met betrekking tot HST 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 HST 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 HST ondergaan, waardoor mogelijke borstafwijkingen vroegtijdig kunnen worden opgespoord en behandeld.

IV/ Conclusion

1. De beslissing om HST 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,

¹⁰⁹ Cibula, D., M. Zikan, L. Dusek and O. Majek (2011). "Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis." Expert Review of Anticancer Therapy 11(8): 1197-1207.
https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F21916573?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Il9kaXJlY3QlLCJwYWdlIjoicHVibGljYXRpb24iLCJwcmV2aW91c1BhZ2UiOiJpZjZlZWYyY2giLCJwb3NpdGlvbiI6ImBhZ2VlZWFKZl9lX0

¹¹⁰ Huber, D., S. Seitz, K. Kast, G. Emons and O. Ortmann (2020). "Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review." Arch Gynecol Obstet 301(4): 875-884.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32140806>

- gepersonaliseerde risicobeoordelingen en naleving van de aanbevolen screening op borstkanker zijn essentiële onderdelen van het beheer van de gezondheid tijdens HST.
2. Prospectieve en generatieoverbruggende studies moeten de risicofactoren en beter in kaart brengen (Clavel-Chapelon and Group 2015)¹¹¹:
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 levensperioden 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 transgeneratie benadering. Verzoeken om samenwerking zijn welkom, met name in verband met zeldzame ziekten.

• **2.4. Vrouwen met cardiovasculaire problemen (Atheromatose, Hartinfarct, Cardiomyopathie...):**

Postmenopauzale (PM) hormoontherapie (HT) was jarenlang enorm populair als behandeling voor vele aandoeningen, waaronder de preventie van cardiovasculaire (CV) ziekte (HVZ). De negatieve resultaten van het Women's Health Initiative (WHI) maakten een einde aan het wijdverbreide prescriptieve gebruik van HT 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 CV stelsel onbetwistbaar verband houdt met de oestrogeenstatus, wordt HT met een combinatie van hormonen momenteel niet aanbevolen voor primaire of secundaire preventie van HVZ. In het kielzog van meer positieve resultaten van recente studies en herevaluatie van de WHI, is HT opnieuw naar voren gekomen als een probleem voor specialisten in HVZ 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 HT (Hypertensie).

Deze review behandelt de oorsprong van HT, hormoonterminologie en -functie, en belangrijke studies die bijdragen aan ons huidige begrip. Op basis van evoluerend bewijs, als HT moet worden gebruikt, stellen we voor om het onmiddellijk na stopzetting van de productie van ovariumhormoon te starten en te doseren als transdermaal oestradiol in combinatie met cyclische dosering van humaan-identiek progesteron (P4). (Gersh and Lavie 2020)¹¹²

Hart- en vaataandoeningen zijn bij vrouwen nog altijd doodsoorzaak nummer 1. Al hebben vrouwen heel wat risicofactoren gemeen met mannen, sommige daarvan zijn specifiek voor vrouwen of komen bij vrouwen op een andere manier tot uiting. Dit nummer van Hart & Slagaders gaat dieper in op de verschillen tussen mannen en vrouwen in verschillende deelgebieden van de cardiologie. Hartkwalen doen zich bij vrouwen anders voor. Twee voorbeelden volstaan om dat te illustreren: hartfalen en kransslagaderlijden. Bij vrouwen komt hartfalen vaker voor in de vorm van hartfalen met behouden ejectiefractie, terwijl het bij mannen meestal gaat om hartfalen met verlaagde ejectiefractie. Kransslagaderlijden komt bij vrouwen minder vaak voor, maar bij acuut kransslagadersyndroom komen afwezigheid van coronaire laesies of nietafsluitende kransslagadervernauwingen vaker voor. De microcirculatie blijkt ook veel vaker aangetast.

¹¹¹ Clavel-Chapelon, F. and E. N. S. Group (2015). "Cohort Profile: The French E3N Cohort Study." *Int J Epidemiol* 44(3): 801-809.

¹¹² Gersh, F. L. and C. J. Lavie (2020). "Menopause and hormone replacement therapy in the 21st century." *Heart* 106(7): 479-481.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32098805>

De symptomen verschillen eveneens tussen man en vrouw. Mannen voelen bij een hartinfarct zeer vaak pijn in de linkerarm, een drukkende gewaarwording redactie in de borstkas en soms een beklemming in de keel. Bij vrouwen daarentegen gaat het vaak om vermoeidheid, een ongemakkelijk gevoel, kortademigheid, pijn in het kaakbeen. Dat vertraagt de diagnose en dus de behandeling en verklaart ongetwijfeld mee het groter aantal overlijdens bij vrouwen.

Uit Amerikaanse registers blijkt dat mannen 2,4 keer meer kans maken om bij wijze van primaire preventie een defibrillator ingeplant te krijgen.

In België waren CVZ in 2018 verantwoordelijk voor 3145 (13.6%) van de 23200 per 100 000 verloren gezonde levensjaren (VGL) bij mannen en voor 1689 (9.5%) van de 17859 per 100 000 VGL bij vrouwen. Deze VGL zijn voor CVZ in 91% van de gevallen toe te schrijven aan vroegtijdige sterfte en voor 9% aan verlies aan levenskwaliteit (www.gezondbelgie.be). Ongeveer een vierde van de incidentie van CVZ doet zich voor bij patiënten die reeds bekend zijn met CVZ. Secundaire preventie van recidieven bij deze patiënten is daarom van groot belang en krijgt veel aandacht in aanbevelingen die daaromtrent door de European Society of Cardiology zijn uitgebracht¹¹³

113.

2.4.1. Welke Cardio-Vasculaire stoornissen worden beschouwd als risicofactor voor HST.

De belangrijkste causale en aanpasbare ASCVD-risicofactoren zijn bloedapolipoproteïne-B-bevattende lipoproteïnen [waarvan lipoproteïne met lage dichtheid (LDL) het meest voorkomt], hoge bloeddruk, roken van sigaretten en Diabetes Mellitus.

Daarbij zijn deze verscheidene factoren additief als risico maar meestal maar onafhankelijk van elkaar.

Of men man dan wel vrouw is wijzigt het verband tussen meerdere traditionele risicofactoren en hartfalen. Zo lijken zwaarlijvigheid, diabetes, mentale/psychologische stress bij vrouwen sterkere risicofactoren te zijn dan bij mannen; ook sociaaleconomische deprivatie als risicofactor lijkt meer vrouwen dan mannen te treffen. Daarnaast zijn er risicofactoren die ook gewoon eigen zijn aan vrouwen, zoals verwickelingen tijdens een zwangerschap of vroegtijdige menopauze. Ten slotte moet men voor het evalueren van het gevaar voor hartfalen eveneens rekening houden met comorbiditeiten van niet-cardiovasculaire aard die hoofdzakelijk vrouwen treffen (bijvoorbeeld borstkanker, autoimmuunziekten). Tegenwoordig bestaat er weinig twijfel over dat radiotherapie en bepaalde soorten chemotherapie bijdragen aan het gevaar voor hartfalen.

Leefstijlfactoren, zoals ongezonde voeding, roken en weinig bewegen, vergroten het risico op hart- en vaatziekten. Soms rechtstreeks, maar vaak door het versterken van andere risicofactoren, zoals een te hoog cholesterolgehalte in het bloed, een hoge bloeddruk, overgewicht (Er is sprake van overgewicht bij een Body Mass Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) (Body Mass index (BMI) (Body Mass Index. De BMI is een index die de verhouding tussen lengte en gewicht bij een persoon weergeeft. De BMI wordt veel gebruikt om een indicatie te krijgen of er sprake is van overgewicht of ondergewicht.)) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) of aandoeningen als COPD (Chronic obstructive pulmonary disease (Chronische obstructieve longziekten)) en diabetes mellitus. Hoe meer risicofactoren en hoe sterker die aanwezig zijn, hoe groter het risico op hart- en vaatziekten.

¹¹³ 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)- European Heart Journal (2021) 42, 32273337 ESC GUIDELINES - z doi:10.1093/eurheartj/ehab484

Tabel: Risicofactoren voor het optreden van hart- en vaatziekten¹¹⁴

Persoonsgebonden factoren	Risico op HVZ is hoger bij
Leeftijd	Toenemende leeftijd
Geslacht	• mannen ouder dan 40 jaar • vrouwen na de menopauze (> 50 jaar)
Familieanamnese	• hart- en vaatziekte bij vader/broer < 55 jaar of moeder/zus < 65 jaar • familiale hypercholesterolemie
Cholesterol	• Hoog totaal cholesterolgehalte • Hoog LDL-cholesterolgehalte
Bloeddruk	Hoge (systolische) bloeddruk
Lichaamsgewicht	• overgewicht of obesitas (Er is sprake van obesitas of ernstig overgewicht bij een Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$): ≤ 70 jaar: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, > 70 jaar: BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ongunstige vetverdeling: middelomtrek van $\geq 102 \text{ cm}$ bij mannen en $\geq 88 \text{ cm}$ bij vrouwen
Leefstijlfactoren	Risico op HVZ is hoger bij
Voeding	het eten van weinig groente en fruit, volkoren graanproducten en peulvruchten, en een hoge consumptie van rood en bewerkt vlees, suikerhoudende frisdranken, zout (natrium), verzadigde vetzuren en transvetzuren
Roken	• hoe meer 'pakjaren' (aantal pakjes per dag vermenigvuldigd met het aantal gerookte jaren) hoe hoger het risico • meeroken
Lichamelijke activiteit	• weinig bewegen (< 150 minuten matig intensieve inspanning per week) • veel zitten (> 8 uur per dag)
Alcohol	alcoholconsumptie > 1 glas per dag
Drugs	Met name het gebruik van cocaïne dat de bloeddruk kan verhogen.
Psychosociale factoren	Lagere sociaal-economische status, sociale isolatie, gebrek aan sociale steun, chronische stress, depressie en angst. Deze factoren hebben een negatieve invloed op de leefstijl van patiënten, hun cardiovasculaire risico en de prognose bij HVZ.
Aandoeningen	Relatie met HVZ
Diabetes mellitus	Langdurig bestaande diabetes (geldt zowel voor type 1 als 2) verhoogt risico op HVZ, vooral bij slecht ingestelde bloedsuikerwaarden.
Atriumfibrilleren	Verhoogt het risico op hartfalen (Hartfalen (decompens-

¹¹⁴ VZinfo.nl -- <https://www.vzinfo.nl/hart-en-vaatziekten/oorzaken-gevolgen>

Persoonsgebonden factoren	Risico op HVZ is hoger bij
	atio cordis) is een klinisch syndroom dat bestaat uit een combinatie van klachten en verschijnselen die direct of indirect het gevolg zijn van een tekortschietende pompfunctie van het hart.) en cardiale embolie met beroerte tot gevolg.
COPD	Verhoogt het risico op HVZ, onafhankelijk van de gezamenlijke risicofactoren zoals roken.
Chronische nierschade	Risico op HVZ neemt toe bij een verminderde filtratie door de nieren.
Patiënten die zijn behandeld voor kanker (zowel chemo- als radiotherapie)	Sommige vormen van chemotherapie hebben ongunstige effecten op de bloedvaten, kunnen atherosclerose versnellen, hypertensie(verhoogde bloeddruk) veroorzaken en hartfunctie verslechteren.(bij vrouwen>bij mannen) Radiotherapie van de borstkas kan het hart en de bloedvaten beschadigen en atherosclerose versnellen.
Auto-immuunziekten	Ernstige en systemische ontstekingen kunnen de bloedvaten beschadigen en leiden tot HVZ. Ook kunnen ze de invloed van bestaande risicofactoren op HVZ versterken. Een voorbeeld is reumatoïde artritis.
Inflammatory bowel disease (IBD(Inflammatory Bowel Disease)): ziekte van Crohn en colitis ulcerosa	Verhoogt het risico op HVZ.
Obstructief slaapapneu	Verhoogt ziekte en sterfte door HVZ.
Jicht	Verhoogt mogelijk het risico op HVZ.
Hiv	Chronische systemische ontstekingen bij patiënten met een hiv(Human immunodeficiency virus (Humane Immunodeficientievirus))-infectie verhogen het risico op HVZ, onafhankelijk van klassieke risicofactoren.
Alleen bij vrouwen:	
Pre-eclampsie en het HELLP-syndroom Diabetes of hypertensie tijdens de zwangerschap Vroege menopauze (< 40 jaar)	1. Pre-eclampsie (zwangerschapshypertensie met eiwit in de urine) verhoogt het risico op HVZ, omdat deze vrouwen een grote kans hebben later hypertensie en/of diabetes mellitus te ontwikkelen. 2. Voor beide is de kans verhoogd dit ook na de zwangerschap te ontwikkelen later en daarmee is ook het risico op HVZ verhoogd. 3. Verhoogt mogelijk het risico op HVZ.

a) Sigaretten

zijn verantwoordelijk voor 50% van alle vermijdbare sterfgevallen bij rokers, waarvan de helft als gevolg van ASCVD. Langdurig roken is gevaarlijker voor vrouwen dan voor mannen.

Nicotine is bijzonder giftig voor vrouwelijke slagaders. 3 tot 4 sigaretten per dag vermenigvuldigen het cardiovasculaire risico bij vrouwen met 3. Voor een vrouw die rookt, is het risico om te overlijden aan hart- en vaatziekten gelijk aan dat van een niet-rokende vrouw die 42 kg meer weegt. Ze had haar eerste hartinfarct 13,7 jaar eerder dan een niet-roker, vergeleken met 6,2 jaar bij mannen (European Association of Cardiovascular, Rehabilitation Committee for Science et al. 2010)¹¹⁵.

¹¹⁵ European Association of Cardiovascular, P., G. Rehabilitation Committee for Science, Eacpr, U. Corra, M. F. Piepoli, F. Carre, P. Heuschmann, U. Hoffmann, M. Verschuren, J. Halcox, R. Document, P. Giannuzzi, H. Saner, D. Wood, M. F. Piepoli, U. Corra, W. Benzer, B. Bjarnason-Wehrens, P. Dendale, D. Gaita, H. McGee, M. Mendes, J. Niebauer, A. D. Zwisler and J. P. Schmid (2010). "Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation." *Eur Heart J* 31(16): 1967-1974.

b) Verhoogde bloeddruk of hypertensie

Longitudinale studies, genetische epidemiologische studies en RCT's hebben aangetoond dat hypertensie een belangrijke oorzaak is van zowel ASCVD als niet-atherosclerotische HVZ [met name hartfalen (HF)], goed voor 9,4 miljoen sterfgevallen en 7% van de wereldwijde voor invaliditeit gecorrigeerde levensjaren.

Verhoogde bloeddruk is een risicofactor voor de ontwikkeling van coronaire hartziekte (CAD), HF, cerebrovasculaire ziekte, arteriële ziekte van de onderste ledematen (LEAD), chronische nierziekte (CKD) en atriumfibrilleren (AF). Het risico op overlijden door CAD of beroerte neemt lineair toe vanaf bloeddrukniveaus vanaf 90 mmHg systolisch en 75 mmHg diastolisch. (Kim, Chang et al. 2020)¹¹⁶

Outcomes	Randomized controlled trials				Observational studies			
	No. of trials	Summary estimates (95% CI)*	I ² (%)	P for heterogeneity	No. of studies	Summary estimates (95% CI)*	I ² (%)	P for heterogeneity
All-cause death	17	1.00 (0.96–1.04)	0.0	0.61	15	0.90 (0.79–1.02)	88.7	<0.01
Cardiovascular death	11	0.96 (0.83–1.12)	39.5	0.09	6	0.81 (0.61–1.07)	32.9	0.19
Stroke	13	1.14 (1.04–1.25)	0.0	0.98	13	0.98 (0.85–1.13)	71.4	<0.01
VTE	15	1.70 (1.33–2.16)	2.0	0.43	12	1.32 (1.13–1.54)	63.0	<0.01
PE	8	1.26 (1.06–1.50)	20.7	0.27	4	1.44 (1.17–1.76)	0.0	0.77
MI	17	1.04 (0.94–1.14)	0.0	0.51	10	0.79 (0.75–0.84)	0.0	0.89
CHD	5	1.02 (0.94–1.10)	0.0	0.43	7	0.91 (0.72–1.15)	75.4	<0.01
Angina	8	0.95 (0.84–1.08)	14.3	0.32	1	1.11 (0.86–1.43)	–	–
Revascularization	7	0.96 (0.87–1.06)	14.1	0.32	0	–	–	–

Table 3. Meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies for menopausal hormonal therapy (MHT) and cardiovascular disease (CVD) outcomes. CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism. *Summary estimates (95% CI) were measured by fixed-effect models if I² was < 30% and P for heterogeneity was > 0,05; anders werden de samenvattende schattingen (95% BI) gemeten met random-effectmodellen. (Kim, Chang et al. 2020)¹¹⁹

Jarenlang werd hormoonvervangingstherapie (HST) beschouwd als gecontra-indiceerd bij postmenopauzale vrouwen met hypertensie en veel van dergelijke vrouwen werden uitgesloten van HST vanwege bezorgdheid dat HST 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 HST in de postmenopauzale vrouwen (bij wie lage "vervangende" doses natuurlijke oestrogenen worden gebruikt). (Felmeden and Lip 2000)¹¹⁷

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 [18], wat verbetert na toediening van exogeen oestrogeen, wat wijst op de betrokkenheid van oestrogeen bij de regulering van de bloeddruk. Kortdurende oestrogeenvervangingstherapie 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)¹¹⁸

¹¹⁶ Kim, J. E., J. H. Chang, M. J. Jeong, J. Choi, J. Park, C. Baek, A. Shin, S. M. Park, D. Kang and J. Y. Choi (2020). "A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases." *Sci Rep* 10(1): 20631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33244065>

¹¹⁷ 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>

¹¹⁸ 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>

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 [22]. 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 HST, 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 HST bij hypertensieve vrouwen is beperkt door een waargenomen angst voor een hypertensief effect veroorzaakt door veronderstelde overeenkomsten tussen HST en orale anticonceptiva. Het bewijs tot nu toe suggereert op zijn minst een neutraal, zo niet een mild antihypertensief effect van HST op de bloeddruk. De onderliggende mechanismen van bloeddrukverandering met HST, met name de effecten op het renine-angiotensinesysteem, blijven het onderwerp van controverse.

Besluit:

De beschikbare gegevens suggereren dat HST 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 and Lip 2000)¹¹⁹

c) Cholesterol en Aderverkalking of atheromatose

- De menopauze, het stoppen van de menstruatie, treedt op met afname van oestrogenen, laaggradige ontsteking en verminderde endotheelfunctie, wat bijdraagt aan het atherosclerotische risico. Intima-mediadikte (IMT) is een vroege subklinische biomarker van atherosclerose. Ontsteking kan een rol spelen bij symptomen: opvliegers, angst en depressieve stemming, die ook verband houden met endotheeldisfunctie, verhoogde IMT en cardiovasculair risico.

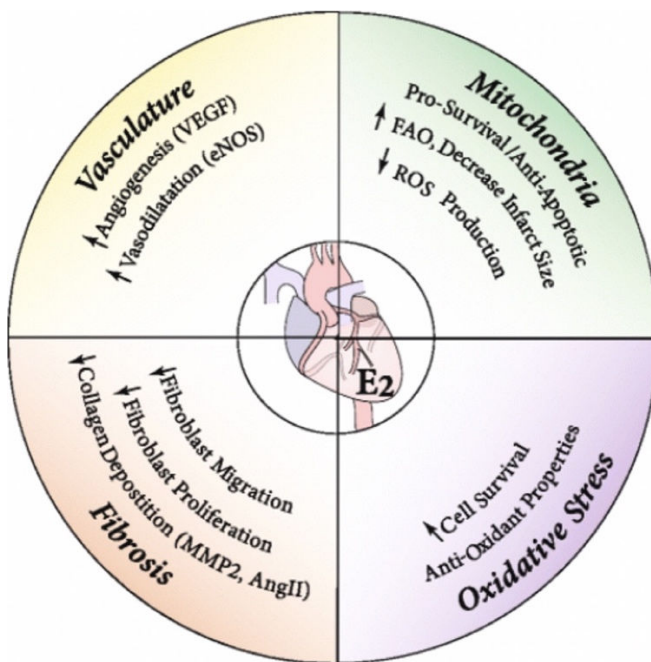
Late postmenopauze vrouwen met ernstige opvliegers hadden een verhoogde expressie van cytokines in de neutrofielen. Door multivariate analyse was de halsslagader IMT (Carotis intima-media dikte) sterk geassocieerd met membraangebonden expressie TNF- α , CD11b. Depressieve stemming was negatief geassocieerd met andere ontstekingsmoleculen. Log(AMH)-niveaus waren geassocieerd met Coronaire¹²⁰ IMT, IL-8R-expressie en tijd sinds de menopauze. IMT en depressieve stemming waren de belangrijkste klinische kenmerken die verband hielden met vasculaire ontsteking. Veroudering, hormonale veranderingen en obesitas waren ook gerelateerd aan endotheeldisfunctie. Deze bevindingen leveren verder bewijs voor een verband tussen oestrogeendeficiëntie en laaggradige ontsteking bij endotheelstoornissen bij vrouwen Van middelbare leeftijd.(Figuroa-Vega, Moreno-Frías and Malacara 2015)

¹¹⁹ Felmeden, D. C. and G. Y. H. Lip (2000). "Hormone Replacement Therapy and Hypertension." Blood Pressure 9(5): 246-249.

¹²⁰ Figueroa-Vega, N., C. Moreno-Frías and J. M. Malacara (2015). "Alterations in Adhesion Molecules, Pro-Inflammatory Cytokines and Cell-Derived Microparticles Contribute to Intima-Media Thickness and Symptoms in Postmenopausal Women." PLOS ONE 10(5): e0120990. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120990>

Figure

Illustratie van de talloze manieren waarop estradiol de gezondheid van het hart beïnvloedt: ondersteuning van de mitochondriale functie en vasculaire gezondheid; vermindering van cardiale remodellering en oxidatieve stress.⁹ VEGF, vasculaire endotheliale groeifactor; eNOS, endotheliale stikstofmonoxidesynthase; AngII angiotensine II, MMP2, matrixmetalloproteïnase 2; ROS, reactieve zuurstofsoorten; FAO, vetzuuroxidatie.



- Het proces van atherosclerose verschilt tussen de seksen. Mannen van middelbare leeftijd hebben een grotere hoeveelheid atherosclerotische plaque dan vrouwen in dezelfde levensfase. Deze plaques geven bij mannen meer focale vernauwingen, terwijl de atherosclerose bij vrouwen meer diffuus verspreid is over de vaatwand.¹²¹

- Na de menopauze verandert de samenstelling van plaques en de morfologie en evolutie van de atherosclerotische plaques van oudere vrouwen worden vergelijkbaar met die van mannen. Atheromateuze plaques hebben een constitutie die vezelig en kalkhoudend is geworden, waardoor ze resistenter zijn. Bij gebrek aan een passende behandeling vernauwen ze geleidelijk het lumen van de slagaders, waardoor meer klassieke waarschuwingssymptomen ontstaan bij inspanning en vervolgens in rust (vernauwende pijn op de borst die uitstraalt naar de arm en kaak).

- Het cholesterol en lipidenprofiel, alsook atheromatose is sterker geassocieerd met cardiovasculair risico bij vrouwen dan bij mannen (zie hieronder).

In een studie van (Howard Hodis March 2016)¹²² met in totaal werden 727 vrouwen in de leeftijd van 42 tot 58 jaar, binnen 3 jaar na hun laatste menstruatie, gerandomiseerd om orale geconjugeerde oestrogenen (o-CEE) 0,45 mg (n = 230) of transdermaal oestradiol (t-E2) 50 mik (n = 225; beide met gemicroniseerd progesteron 200 mg gedurende 12 dagen per maand) of placebo's (PBO's; n = 275) te ontvangen. Orale oestradioltherapie was geassocieerd met minder progressie van subklinische atherosclerose (gemeten als CIMT= carotid-artery intima-media thickness) dan placebo wanneer de therapie werd gestart binnen 6 jaar na de menopauze, maar niet wanneer deze 10 of meer jaar na de menopauze werd gestart. Estradiol had geen significant effect op cardiale CT-metingen van atherosclerose in beide postmenopauzestratums.

¹²¹ Shaw, L. J., R. Bugiardini and C. N. Merz (2009). "Women and ischemic heart disease: evolving knowledge." *J Am Coll Cardiol* **54**(17): 1561-1575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833255>

¹²² Howard Hodis, W. M., Victor Henderson, Stanley P. Azen (March 2016). "Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol." *The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science* **374**(13):1221-1231. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/fullrecord/WOS:000373085500005?SID=EUW1ED0D41hx1Qa7VBOQoteFD9IWD>

d) Hartlijden

- Ander dan verworven hartlijden, zoals **cardiomyopathie**, zijn een voorafbestaande risicofactor, die levensstijl en alle risico's bij andere patiënten in meerdere of mindere mate multiplieert. Er zijn veel uiteenlopende oorzaken voor een cardiomyopathie bekend, zoals aangeboren afwijkingen (vaak erfelijk), infecties, stofwisselingsziekten, hormonen, medicijnen, en alcoholgebruik.

- Het globaal risico dat men in de loop van zijn leven **hartfalen** krijgt is voor mannen en vrouwen ongeveer gelijk, maar er bestaan tussen beide geslachten uitgesproken verschillen qua epidemiologie, fysiopathologie, behandeling en prognose. Die verschillen zijn groot maar toch worden ze tegelijk vaak miskend, wat extra duidelijk maakt hoe noodzakelijk een multidimensionale aanpak is, gericht op preventie, optimaal beheer en innovaties op het vlak van onderzoek, beleid en prestaties van de gezondheidszorg.

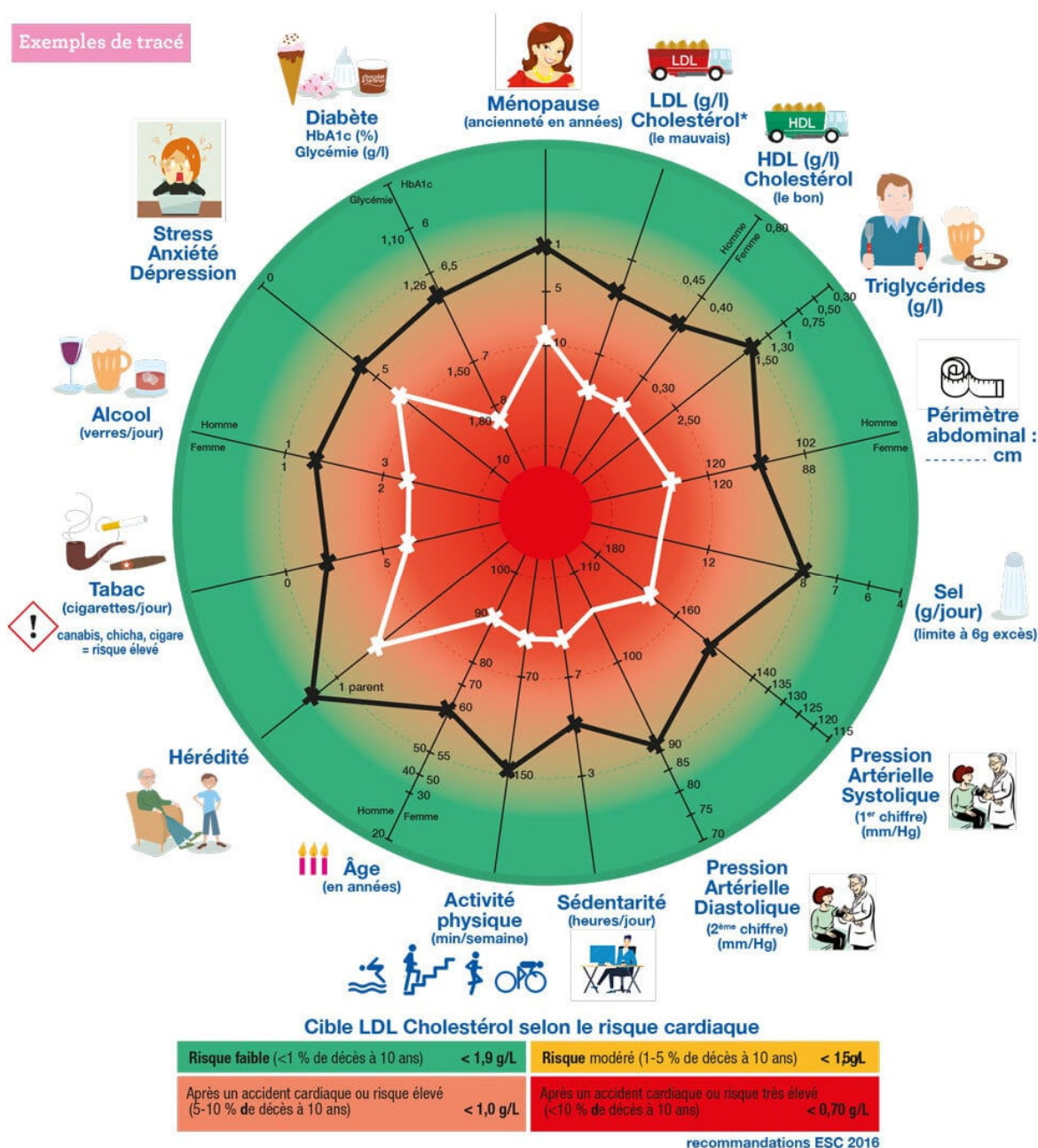
- Bij vrouwen bestaat een lagere last van obstructieve coronaire hartziekte (CAD) en behoud van de systolische functie, wat in contrast staat met hogere percentages myocardischemie en sterfte op korte termijn in vergelijking met mannen, de term "**ischemische hartziekte**" is meer geschikt voor deze discussie specifiek voor vrouwen dan CAD of coronaire hartziekte (CHD). Dit paradoxale verschil, waarbij vrouwen lagere percentages anatomische CAD hebben, maar meer symptomen, ischemie en nadelige uitkomsten, lijkt verband te houden met abnormale coronaire reactiviteit, waaronder microvasculaire disfunctie. ((Shaw, Bugiardini and Merz 2009).

- Zoals hoger aangehaald gaan de **atheromatoseplaques** bij vrouwen na de menopauze o.i.v. oestrogeentekort meer op het mannelijke type lijken, waardoor vrouwen ook vaker een focale vernauwing krijgen in de kransslagaderen. Ischemische hartziekten ontwikkelen zich zeven tot tien jaar later bij vrouwen dan bij mannen.

- De verklaring voor bovenstaande is dat vrouwen eerder **laesies van de microcirculatie** ontwikkelen (arteriolen in de hartspier). Deze arteriolen worden in de praktijk gebruikt als zuurstofreservoir wanneer het hart meer energie nodig heeft, vooral tijdens inspanning. Met leeftijd, hypertensie, diabetes of een teveel aan cholesterol worden deze arteriolen dikker en verstopt. Het hart weet niet meer hoe het zich moet aanpassen aan de inspanningen van het dagelijks leven. Het is een slecht gevasculariseerd hart, zeer verzwakt, met het risico te evolueren naar het laatste stadium van hartfalen (het hart is dan niet langer in staat om zijn functie van het verdelen van bloed in de slagaders van het lichaam uit te voeren). Deze distale arteriolaire ziekte verklaart de **atypische presentatie van een myocardinfarct**, ondanks de afwezigheid van occlusie van de grote kransslagaders. Deze laesies zijn niet zichtbaar op coronaire angiografie, die alleen laesies in de grote kransslagaders aan het licht brengt. Ze zijn detecteerbaar op stress-myocardiale scintigrafie, stress-echografie of cardiale stress-MRI.¹²³

¹²³ <https://www.agirpourlecoeurdesfemmes.com/alerter/maladies-specifique/Maladie-coronaire-des-specificites-feminines-a-connaître->

Exemples de tracé



124

- Estradiol (E2) speelt een ondergewaardeerde rol bij het moduleren van lichaamsbrede systemen, waaronder belangrijke interacties met **het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)**. De RAAS is een immunomodulerend systeem dat van cruciaal belang is voor het handhaven van de homeostase in meerdere orgaansystemen. De diverse interacties tussen E2 en de RAAS helpen de cardiometabole homeostase te behouden, inclusief succesvolle fysiologische reacties op trauma en infectieuze pathogenen. Estradioldeficiëntie (dwz menopauze) resulteert in verminderde reacties en verhoogde vatbaarheid voor infectieuze pathogenen. Zowel immuun- als cardiometabole functie neemt af met verminderde E2-productie, deels omdat de RAAS ontregeld raakt door E2-deficiëntie, waardoor RAAS voornamelijk in zijn pro-inflammatoire toestand blijft en vatbaar is voor systemische laaggradige ontstekingen. Estradioldeficiëntie en RAAS-ontregeling dragen bij aan verminderde immunresponsen en verhoogde incidentie van cardiale hypertrofie, hypertensie, atherosclerotische hart- en vaatziekten, aritmieën en hartfalen. De RAAS bestaat uit tweeledige, tegenwicht biedende routes: pro-inflammatoir en ontstekingsremmend. Estradiol is een signaalfactor die een belangrijke rol speelt bij het bepalen welke RAAS-route overheerst. Estradiol beïnvloedt de activering van de "schakelaar" om de ontstekingsremmende toestand te herstellen. De ontregelde RAAS is een primair doelwit van de huidige cardiovasculaire therapieën die gericht zijn op het blokkeren van delen van de pro-inflammatoire route. RAAS-modificerende geneesmiddelen bieden echter vaak

¹²⁴ <https://www.agirpourlecoeurdesfemmes.com/back/photos/Les-femmes-plus-exposees-aux-facteurs-de-risque-29-2.jpeg>

onvolmaakte oplossingen voor deze fysiologische verstoringen en onderstrepen de noodzaak van verbeterde benaderingen van menopauzale geneeskunde.

Daarom zijn oestradioltherapie en optimale leefstijlpraktijken in combinatie met RAAS-modificerende geneesmiddelen kunnen een ideale strategie zijn om de postmenopauzale gezondheid te optimaliseren (Kaltoft 2024 The Author(s). Licensee IntechOpen.)¹²⁵. (Gersh, O'Keefe et al. 2021)

- Beschikbaar bewijs geeft aan dat orale niet-geopponeerde oestrogenen een gunstig effect hebben op **lipoproteïnespiegels, glycemie, insuline en HVZ-risico**; De toevoeging van progestagenen stopt echter de lipiden-gerelateerde effecten af. Het progestageen met het kleinste tot geen dempende effect is gemicroniseerd progesteron. Transdermale oestrogenen hebben minder effect op stolling, ontsteking en lipiden dan orale oestrogenen (leverpassage en beïnvloeding van SHBG) en observationele studies suggereren dat ze een lager risico op veneuze trombo-embolie en beroerte vormen dan orale oestrogenen. De klinische effecten van hormonen waren niet altijd dosisafhankelijk. (Shufelt and Manson 2021)¹²⁶
- Heranalyse van de gegevens voor **jongere deelnemers** meldde dat HST het risico op hart- en vaatziekten niet verhoogt wanneer het wordt gestart bij vrouwen jonger dan 60 jaar. Bij vrouwen ouder dan 60 j of langer dan 10 j in de menopauze bij opstart van de HST dienen de risico-baten zorgvuldig worden afgewogen en de keuze van preparaat, net als de dosis beperkt tot bij voorkeur laag-gedoseerd, transdermaal voor het oestrogeen en bio-ïentiek gemicroniseerd progesteron. .
Voor hart- en vaatziekten lijkt de window of opportunity voor start van de behandeling eerder vroeger dan later te zijn. (Thorley 2016)¹²⁷
- De Heart and Estrogen-progestageen Replacement Study (HERS) [5] en HERS II [6] (zie tabel A1, bijlage) zijn ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van HST te beoordelen voor secundaire preventie van CHD-gebeurtenissen (niet-fatale MI of CHD-sterfgevallen) bij postmenopauzale vrouwen. Dit kon geen statistisch significante verschillen aan het licht brengen tussen de gerandomiseerde groepen, wat suggereert dat HST niet effectief is in het voorkomen van secundaire cardiovasculaire gebeurtenissen bij vrouwen met reeds bestaande CHD.
- **Factoren die een impact hebben op IHD (Ischaemic Heart Disease) en de (te) late detectie van pathologie bij de vrouw::**
 - Geclusterde risicofactoren/metabool syndroom
 - Verhoogde ontstekingsmarkers
 - Reproductieve hormonale variabiliteit/verandering
 - Subklinische atherosclerose
 - angina pectoris (of gelijkwaardige) frequentie en stabiliteit
 - microvasculaire en endotheliale disfunctie
 - myocardiëmie (subendocardiaal of segmentaal)
 - diastolische en systolische disfunctie
 - verminderde functionele capaciteit
 - lagere percentages richtlijntherapieën
 - kennislacune van seksspecifieke IHD-therapeutische strategieën

¹²⁵ Kaltoft, L. A. K. (2024 The Author(s). Licensee IntechOpen.). "Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Health Maintenance during Aging." Licensee IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.114846> <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.114846>

¹²⁶ Shufelt, C. L. and J. E. Manson (2021). "Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **106**(5): 1245-1254.

¹²⁷ Thorley, J. (2016). "HRT for menopause: a delicate balance." *Lancet Diabetes Endocrinol* **4**(1): 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26653065>

• **2.4. Vrouwen met Metabool syndroom - Diabetes Mellitus – Obesitas:**

***a) Gewicht en Eetlust – Metabolisme:**

- Cardiovasculaire mortaliteit is hoger bij vrouwen met diabetes dan bij mannen met diabetes, met een significant hoger relatief risico op fatale coronaire hartziekte ((Shaw, Bugiardini and Merz 2009)¹²¹
- Geslachtshormonen spelen een essentiële rol bij de regulatie van de eetlust, het eetgedrag en het energiemetabolisme en zijn betrokken bij verschillende belangrijke klinische aandoeningen bij vrouwen. Oestrogeen remt de voedselinname, terwijl progesteron en testosteron de eetlust kunnen stimuleren.
- Interacties tussen geslachtshormonen en neuro-endocrinologische mechanismen spelen een grote rol bij de controle van eetlust en eten bij vrouwen, alsook bij het ontstaan van eetstoornissen en obesitas. Androgenen kunnen bijvoorbeeld boulimia bevorderen door de eetlust te stimuleren en de impulscontrole te verminderen, een voorstel dat wordt ondersteund door de observatie dat antiandrogene behandeling boulimisch gedrag verzwakt. Androgenen zijn ook betrokken bij de pathofysiologie van abdominale obesitas bij vrouwen. Aan de andere kant gaat hormoonvervangingstherapie met oestrogeen de gewichtstoename en ophoping van buikvet tegen die gepaard gaat met de overgang van de menopauze.
- Concluderend kunnen geslachtshormonen en/of middelen die vergelijkbare activiteiten vertonen, nieuwe strategieën bieden voor de behandeling van eetstoornissen en androïde obesitas, twee van de ernstigste gezondheidsproblemen voor vrouwen van vandaag.(Hirschberg and Maturitas January 16, 2012)¹²⁸
- Klinische onderzoeken en epidemiologische studies suggereren echter het tegenovergestelde. MHT draagt niet bij aan gewichtstoename, maar kan de progressie van leeftijdsgebonden gewichtstoename enigszins vertragen. Met name de PEPI- en DOPS-studies - beide gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies met respectievelijk 875 en 2016 postmenopauzale vrouwen - toonden na drie en vijf jaar significant minder gewichtstoename in de MHT-groepen in vergelijking met de placebogroep [1,2].
- In conclusion, MHT appears to counteract the tendency to age-related weight gain rather than cause it. The mechanisms involved all contribute to a negative energy balance, including reduced energy intake, increased physical activity energy expenditure, and an increase in resting energy expenditure. The widespread fear that MHT alone causes weight gain is unfounded On the contrary, it could even be argued that MHT increases metabolism. (Weidlinger and Stute 2024)¹²⁹

***b) Insuline-Resistentie en HST:**

- Insulin resistance (IR) is closely associated with diabetes mellitus. On the other hand, increased visceral fat in menopause is also associated with IR, which makes postmenopausal diabetic women in a big risk for cardiovascular diseases. There are conflicting reports about the effects on hormone replacement therapy (HRT) on IR.
- HST werd in verband gebracht met een statistisch significante toename van de insulinegevoeligheid. Grotere klinische onderzoeken zullen nodig zijn om te begrijpen of HST de insulineresistentie en glucose-homeostase bij vrouwen met diabetes kan verbeteren, vooral wanneer het kort na het ingaan van de menopauze wordt gegeven.

• **2.5. Vrouwen met Voorgeschiedenis van Thrombose – Embolen - CVA –beroerte of voorbijgaande ischemische aanvallen(TIA) of andere op trombo-embolische aandoeningen:**

- Aangezien HST het risico op een **beroerte** enigszins kan verhogen door orale toediening van Oestrogenen, moet het voorzichtig worden gebruikt bij vrouwen met deze aandoeningen. HST kan het risico op bloedstolsels verhogen, dus het kan bij deze personen gecontraïndiceerd zijn afhankelijk van de risicograad.

¹²⁸ Hirschberg, A. L. and V. Maturitas, Issue 3, 248 - 256 (January 16, 2012). "Sex hormones, appetite and eating behaviour in women." *Maturitas* Volume 71, Issue 3, 248 - 256. "DOI:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016>"

¹²⁹ Weidlinger, S. and P. Stute (2024). "Menopausal hormone therapy: A review of metabolic and thermogenic effects." Ibid.: 107966.

HST is een complexe therapie met zowel voordelen als risico's, en moet altijd worden gepersonaliseerd op basis van individuele gezondheidsprofielen en in overleg met

- 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, Dell'Aniello et al. 2010)¹³⁰
- 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 PG's 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 et al. 2007). (Gompel 2020)¹³¹
- 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 et al. 2010). (Gompel 2020)¹²⁹
- **Conclusie:** Het gebruik van transdermale HST 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, Dell'Aniello et al. 2010)¹²⁸

• 2.6. Vrouwen met Hoog-Risico op Cognitieve Aandoeningen:

39. a 2015 Cochrane meta-analysis found no significant impact of MHT on stroke risk for women starting MHT less than 10 years from onset of menopause, while stroke risk increased in women greater than 10 years since menopause - Boardman H, Hartley L, Hormone AE. Therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD002229.

° A) **Risico op Depressie - Cognitieve en stemmingswisselingen**

worden vaak genoemd als klachten voor, tijdens en na de overgang van de menopauze. Er is substantieel biologisch bewijs voor dergelijke associaties, aangezien er veel mechanismen zijn waardoor oestrogenen de hersenen kunnen beïnvloeden:

- door het reguleren van het metabolisme, het verhogen van de cerebrale doorbloeding en dendritische uitgroei, door in te werken op zenuwgroeifactoren door de co-lokalisatie van receptoren via neurotransmittersynthese en -omzet en nog veel meer. Het bewijs voor objectieve en langetermijnveranderingen in cognitieve functie en geestelijke gezondheid tijdens de overgang van de menopauze en daarna is echter minder duidelijk. Hoewel hormoonbehandeling (HT) met oestrogenen deze psychologische problemen mogelijk kan omkeren, is het bewijs van voordeel op lange termijn ook niet overtuigend. Voor vrouwen met ernstige overgangsklachten, en in het bijzonder voor vrouwen die een vroege menopauze doormaken, waaronder vrouwen met premature ovariële insufficiëntie, moet echter gepersonaliseerde HT worden overwogen tot ten minste de natuurlijke leeftijd van de menopauze rond de 50 jaar, wat waarschijnlijk veilig is tot 10 jaar behandeling,

¹³⁰ Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study

C. Renoux, S. Dell'Aniello, E. Garbe and S. Suissa - BMJ 2010 Vol. 340 Issue jun03 4 Pages c2519-c2519

DOI: 10.1136/bmj.c2519- Renoux, Christel; Dell'Aniello, Sophie; Garbe, Edeltraut; Suissa, Samy - BMJ , Volume 340 – Jun 3, 2010-

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2519>

¹³¹ 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>

tenzij gecontra-indiceerd. Dit artikel bespreekt het bewijs voor veranderingen in de psychologische gezondheid die verband houden met de overgang van de menopauze en HT's. (Hogervorst, Craig and O'Donnell 2022)¹³²

- Also Rodrigues, Gompel et al. found in 2020 in a cross-sectional study in 176 postmenopausal women formerly treated with estrogen plus MPA reported *significant improvements in depression, anxiety, vasomotor symptoms*, after they were substituted for estrogen plus micronized P during a period of one to 6 months (Prior 1990)
- There is no epidemiological evidence of *a protective effect of P on cognitive impairment*, although preclinical studies suggest it. In the WHI memory study, greater brain atrophy was observed with CEE with or without MPA compared to the placebo group, although this is more apparent in women with cognitive abnormalities before initiating MHT (Resnick et al. 2009).
- Daarom heeft P, *samengevat, anxiolytische, hypnotische en anticonvulsieve eigenschappen*. Andere interacties tussen P en neurotransmitters zijn onder meer stimulatie van de *afgifte van dopamine in het striatum, stimulatie van de afgifte van gonadotropine-releasing hormoon (GnRH) uit hypothalamische neuronen, remming van receptorbinding en activering van opioïden* (Gruber en Huber 2003). (Howard Hodis March 2016)¹³³

° B) Slaapstoornissen:

- Klinische ervaring toont aan dat de substitutie van P bij vrouwen in de perimenopauze kan helpen bij het bevorderen van de duur en kwaliteit van de slaap. Dit effect lijkt het meest prominent te zijn voor vaginale P en minder uitgesproken bij pregnanes, zoals MPA, of orale gonanen (Gruber en Huber 2003). Sommige studies toonden een verbetering van de slaapparameters aan in MHT die gemicroniseerde P bevatte. In een kleine polysomnografiestudie verbeterde gemicroniseerde P bij 200 mg/dag, maar niet met cyclische 5 mg/dag MPA de slaapefficiëntie aanzienlijk en verminderde de tijd die wakker werd doorgebracht na het begin van de slaap vanaf de uitgangswaarde (Montplaisir et al. 2001). Verbeterde slaapparameters werden ook aangetoond in The RESPLENISH Trial met verschillende doses oestradiol plus gemicroniseerd P (Kagan et al. 2017).
- Verder wordt in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie de effecten van P-toediening op de slaaparchitectuur onderzocht (proefpersonen namen dagelijks een capsule van 300 mg P of placebo). P herstelde de normale slaap wanneer de slaap werd verstoord en fungeerde als een "fysiologische" regulator in plaats van als een hypnotisch medicijn (Caufriez et al. 2011).

° C) Alzheimer Disease (AD): Zie onder

° D) Vasculaire Dementie (VD):

De literatuur heeft aangetoond dat depressie geassocieerd is met een verhoogd risico op dementie. Bovendien kan hormoontherapie een responsieve behandelingsoptie zijn voor een bepaald type depressie. In deze studie onderzochten we het verband tussen hormoontherapie, waaronder levenslang gebruik van orale anti-conceptiva (OC), en hormoonvervangings therapie (HST) na de menopauze met het optreden van dementie bij vrouwelijke patiënten met depressie. In een landelijke Koreaanse cohortstudie werd levenslang OC-gebruik geassocieerd met een verminderd risico op AD, en HST na de menopauze werd geassocieerd met een verminderd risico op AD en VD bij vrouwelijke patiënten met depressie. Er zijn echter verdere studies nodig om causaliteit vast te stellen. (Kim 2024)¹³⁴

*E) Prolactinomas

Conclusies en relevantie Microadenomen die vóór de menopauze worden gediagnosticeerd, kunnen zonder behandeling worden opgevolgd. Prolactinomen die na de menopauze worden gediagnosticeerd, zijn meestal

¹³² Hogervorst, E., J. Craig and E. O'Donnell (2022). "Cognition and mental health in menopause: A review." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 81: 69-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34969617>

¹³³ Howard Hodis, W. M., Victor Henderson, Stanley P. Azen (March 2016). "Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol." *The New England Journal of Medicine and Surgery and the Collateral Branches of Science* 374(13):1221-1231. - <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000373085500005?SID=EUW1ED0D41hx1Qa7VBOQoteFD9IWD>

¹³⁴

macroadenomen. Cabergoline blijft de voorkeursbehandeling in aanwezigheid van klinische of compressieve symptomen. We raden ten minste één jaarlijkse follow-up aan voor dergelijke patiënten.

● 2.7. *Vrouwen met een leverziekte of Risico op ColoRectale Kanker::*

COLORECTAAL CA.:

- een sterk omgekeerd verband tussen HT-gebruik en het algehele CRC-risico, wat voornamelijk een voordeel van HT-gebruik kan weerspiegelen voor tumoren die ontstaan door het adenocarcinoom en alternatieve routes, evenals distale colon- en rectale tumoren.(Julia D Labadie, Tabitha A Harrison et al. 2020)¹³⁵(Baik 2024)¹³⁶
- Het gebruik van HST heeft een grotere impact op de vermindering van het CRC-risico voor vrouwen met een hoger genetisch risico. Deze bevindingen hebben implicaties voor de ontwikkeling van risicovoorspellingsmodellen voor CRC en mogelijk voor de overweging van genetische informatie in de risico-batenbeoordeling van MHT-gebruik.(Tian, Lin et al. 2024)¹³⁷

LEVER

- Oestrogeen beïnvloedt de ontwikkeling of progressie van NAFLD op verschillende manieren. Oestrogeen oefent een anti-steatotisch effect uit in hepatocyten en een ontstekingsremmend effect in Kupffer-cellen. Oestrogeen vertoont ook antifibrotische effecten in hepatische stercellaten. Over het algemeen zijn experimentele gegevens over de effecten van oestrogeen op de lever gunstig voor het remmen van de ontwikkeling of progressie van NAFLD. Naast de directe effecten van oestrogeen op de cellen in de lever, heeft oestrogeen gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Door dyslipidemie te verbeteren, die een belangrijke rol speelt in de pathogenese van NAFLD, kan oestrogeen indirect bijdragen aan het voorkomen van de ontwikkeling of progressie van NAFLD. De betekenis van MHT op NAFLD is echter niet bevestigd in studies bij mensen .
- De laagste effectieve dosis oestrogeen wordt aanbevolen voor orale MHT, vooral bij vrouwen met een reeds bestaande leverziekte zoals NAFLD en andere chronische leverziekten, of bij vrouwen met risicofactoren die verband houden met een leverziekte.
- Bij gezonde postmenopauzale vrouwen, die de meeste kans hebben om MHT te krijgen, lijkt een standaarddosis oraal oestrogeen echter geen negatieve invloed te hebben op de lever in termen van NAFLD en kan het worden gebruikt om ernstige symptomen te verlichten op basis van de resultaten van de studie van (Kim, Min et al. 2023)¹³⁸. Progesteron zou ook het koolhydraat-, lipiden- en eiwitmetabolisme beïnvloeden en vet veroorzaken. In eerdere studies werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van progestageen tijdens MHT de gunstige effecten van oraal oestrogeen op lipiden verminderde, hoewel het netto-effect gunstig bleef. Klinische gegevens om het effect van progestagenen op NAFLD aan te tonen, blijven echter beperkt. In de huidige studie verschilden de progressie van NAFLD niet op basis van de toevoeging van progestageen of het type progestageen. Ondanks het ontbreken van een verschil, vanwege de verschillende klinische profielen tussen natuurlijke en synthetische progestagenen op andere organen (bijv. risico op borstkanker), heeft natuurlijk progesteron de voorkeur, vooral wanneer een hogere dosis nodig is. Gemiddeld progesteron en dydrogesteron, die weinig of geen effect hebben op het lipidenprofiel, kunnen de voorkeur hebben voor vrouwen met dyslipidemie .However, when considering all tumor markers together and grouping cases by common pathways and tumor

¹³⁵ **Postmenopausal Hormone Therapy and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes and Tumor Location**, 2020Julia D Labadie, DVM, MSPH, PhD, et al - <https://academic.oup.com/jncics/article/4/5/pkaa042/5840479>

¹³⁶ Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses postmenopausal-hormone-replacement-therapy-for-health-maintenance-during-aging.pdf, 2024Baik, Seo H. PhD; Baye, Fitsum MS; McDonald, Clement J. MD - DOI: 10.1097/GME.0000000000000233

¹³⁷ **Genetic risk impacts the association of menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk**, 2024Tian, Yu, et al - <https://www.nature.com/articles/s41416-024-02638-2#rightslink> - <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02638-2>

¹³⁸ Kim, S. E., J.-S. Min, S. Lee, D.-Y. Lee and D. Choi (2023). "Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration." *Scientific Reports* **13**(1). <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-42788-6>

location, the association was attenuated for tumors arising via the serrated pathway and for proximal colon tumors.

- Further research is needed to better elucidate whether differences in the proximal colon make it less sensitive to the effects of estrogens (ie, fewer receptors, different microbiota), whether precancerous lesions in the proximal colon are estrogen insensitive based on differences in the carcinogenic pathway, or some combination of factors.
- In this large, multisite study we observed a strong inverse association between HT use and CRC risk, regardless of individual tumor markers and HT formulation. The decreased risk may predominantly reflect tumors of the distal colon or rectum and those arising via the adenoma-carcinoma (traditional) pathway, because the association was relatively weaker among proximal colon tumors and those arising via the serrated pathway. Further investigation into the mechanisms underlying these differences may add to our understanding of subtype-specific CRC risk and pathways of tumorigenesis.

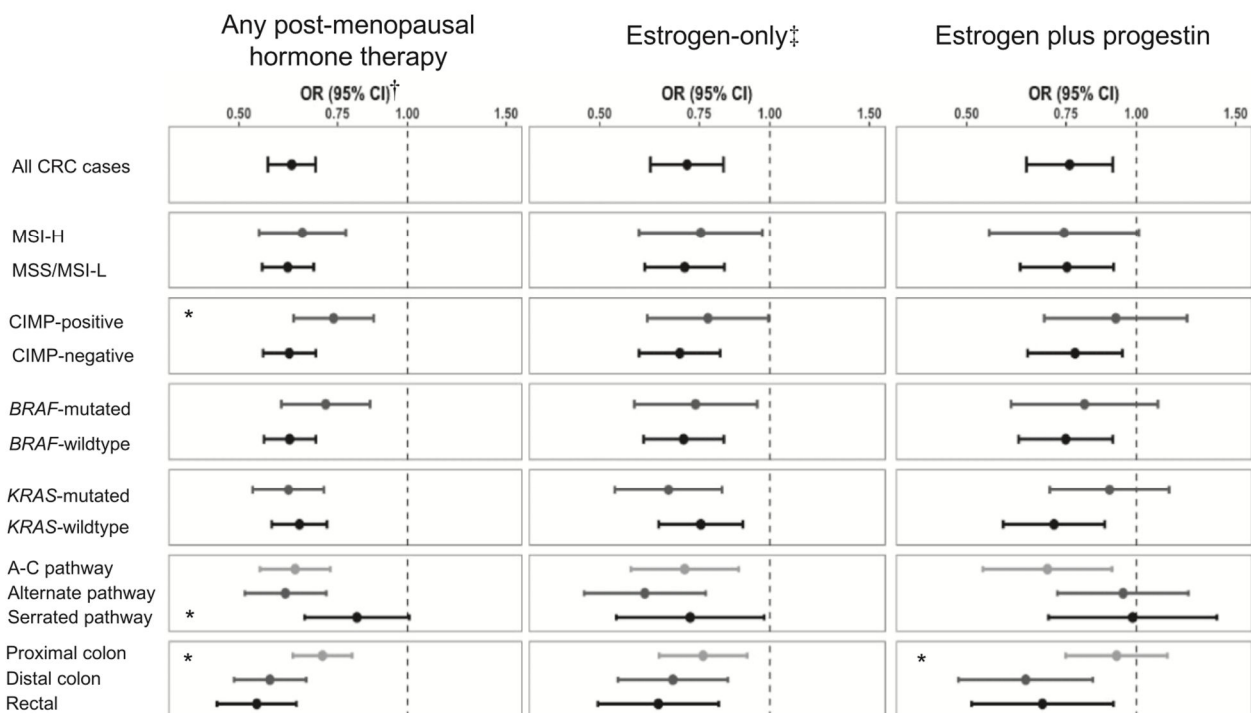


Figure . Association between postmenopausal hormone therapy (HT) use and colorectal cancer (CRC), overall and formulation specific. A-C 1/4 adenoma-carcinoma; CI 1/4 confidence interval; CIMP 1/4 CpG island methylator phenotype; CRC 1/4 colorectal cancer; MSI 1/4 microsatellite instability; OR 1/4 odds ratio.

*Wald P < 0.05. Wald P values are comparing within-group odds ratios; reference groups are BRAF wild-type, KRAS wild-type, CIMP negative, traditional, distal colon. [†]Controls are used as reference for all odds ratios. All odds ratios are adjusted for age, body mass index, smoking status, and first-degree family history of CRC. [‡]Formulation-specific data were only available for a subset of women (n 1/4 4483 for estrogen-only; n 1/4 4475 for estrogen plus progestin).

• 2.8. Vrouwen met een Auto-Immuunziekte:

1) M.S:

* Exogene hormonen, die in verschillende doses en voor verschillende indicaties worden gebruikt, hebben variabele effecten op het risico op MS, ontstekingsactiviteit en neuroprotectie. Er zijn grote gerandomiseerde onderzoeken nodig voordat het mogelijk is om het werkelijke effect van exogene hormonen in een co te bepalen.

* Grote gerandomiseerde klinische onderzoeken naar gecombineerde orale anticonceptiva en oestriol laten beide een bescheiden effect zien op de ontstekingsactiviteit, waarbij de laatste een potentieel neuroprotectief effect vertoont.

Na een vruchtbaarheidsbehandeling hebben grote actief behandelde cohorten geen verhoogd risico op terugval bevestigd. Preklinische gegevens suggereren dat androgenen, selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) en selectieve androgeenreceptormodulatoren (SARM's) neuroprotectief kunnen zijn, maar klinische gegevens ontbreken. Genderbevestigende behandeling, met name oestrogeen bij transvrouwen, kan mogelijk in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ontstekingen.

Voor vrouwen met MS die in de menopauze komen, lijkt hormoontherapie veilig tijdens de juiste menopauze, maar de langetermijneffecten op neuroprotectie zijn onbekend.

2) Rheumatoïde Arthritis:

Sommige hormonale en reproductieve factoren waren geassocieerd met een hoger risico op RA. Hormonale en reproductieve factoren moeten in aanmerking worden genomen bij de risicobeoordeling en het opstellen van behandelplannen bij vrouwen

- patiënten met RA (Rheumatoïde arthritis). Leeftijd bij *menarche* >14 jaar was geassocieerd met een groter RA-risico (HR 1,13, 95% BI 1,02 tot 1,26)
- De meervoudig gecorrigeerde HR voor RA bij vrouwen met de *menopauze op <45 jaar* was 1,46. Reproductieve jaren <33 toegenomen het risico op RA (HR 1,39, 95% BI 1,21 tot 1,59).
- Vergeleken met vrouwen met 2 kinderen waren vrouwen met **≥4 kinderen** geassocieerd met een hoger risico op RA (HR 1,18, 95% BI 1,04 tot 1,34).
- Vrouwen die een *hysterectomie* (HR 1,40, 95% CI 1,25 tot 1,56) of *ovariëctomie* (HR 1,21, 95% CI 1,08 tot 1,35) ondergingen, hadden een hoger risico op RA dan degenen zonder een hysterectomie of ovariëctomie.
- Zowel het gebruik van hormoonvervangings therapie (HST) (HR 1,46, 95% CI 1,35 tot 1,57) als de HST-duur (HR 1,02, 95% CI 1,01 tot 1,03) waren geassocieerd met een hoger risico op RA.

3) Colitis Ulcerosa en Z.v.Crohn

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar om de klinische besluitvorming te begeleiden met betrekking tot de effecten van hormoonvervangings therapie (HST) bij postmenopauzale vrouwen met inflammatoire darmaandoeningen (IBD). In deze studie probeerden we een populatie van postmenopauzale vrouwen met IBD te karakteriseren en de effecten van HST op hun ziekteactiviteit te bepalen. In een 2023 multicenter, retrospectieve, case-control cohortstudie van postmenopauzale vrouwen met IBD werd de Physician Global Assessment (PGA)-score gebruikt om de ziekteactiviteit te kwantificeren. Om de effecten van de menopauze te controleren, werden IBD-patiënten die geen HST hadden ondergaan als controles gebruikt. (3)

Resultaten: Er was een *significante vermindering van de frequentie van PGA-scores ≥2 na HST-behandeling* ($p < 0,01$). HST-behandeling was geassocieerd met een toename van 5,6× in de kans op verbetering van de PGA-score na HST in vergelijking met controles (OR 5,6; 95% CL 1,6, 19,7) in onze univariate logistische regressieanalyse. (4)
Conclusie: Postmenopauzale IBD-vrouwen die HST-therapie ondergingen, vertoonden een verbetering van hun ziektesymptomen na HST in vergelijking met postmenopauzale vrouwen zonder HST-therapie, die geen verandering vertoonden.

Trefwoorden: inflammatoire darmziekte; hormoonsubstitutie therapie; menopauze

Een studie van 2012 had nochtans voor colitis ulcerosa het volgende aangetoond: a prospective cohort study of 108,844 postmenopausal US women (median age, 54 years) Ingeschreven in 1976 in the Nurses' Health Study. In een groot prospectief cohort van vrouwen werd postmenopauzale hormoontherapie geassocieerd met een verhoogd risico op CU (Colitis Ucerosa), maar niet op CD (Crohn's Disease).. Deze bevindingen geven aan dat routes die verband houden met oestrogenen de pathogenese van CU kunnen mediëren. (HR for UC was 1.71 (95% CI, 1.07–2.74) among women who currently used hormones and 1.65 (95% CI, 1.03–2.66) among past users.)

• 2.9. Vrouwen met een risico op osteoporose:

Hoewel HST 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 HST 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 et al. 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 et al. 2013). Andere studies toonden BMD-verbeteringen aan met vergelijkbare regimes van MHT met gemicroniseerd P (Prestwood et al. 2003; Riis et al. 1987).

• **2.10. *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

E). ALGEMENE BEHANDELINGSRICHTLIJNEN EN -BEPERKINGEN BIJ HOOG—RISICO-PATIËNTEN:

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 hormoontherapie sommige, maar niet al deze risico's vermindert. Daarom raden meerdere medische verenigingen aan om hormoontherapie te geven tot ten minste de natuurlijke leeftijd van de menopauze. Het is belangrijk om hormoontherapie 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.

Conclusions—Women who undergo premature or early menopause should receive individualized hormone therapy and counseling (Faubion, Kuhle et al. 2015)¹³⁹

2 Timing van de HST-Start:

- De timing van MHTinitiatie bleek een kritische factor te zijn bij de beoordeling van CV-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 HVZ-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 optie⁴¹ waarvan de werkzaamheid is aangetoond in fase 3-onderzoeken. Dit medicijn is in afwachting van goedkeuring door de FDA. Toekomstig onderzoek op het gebied van HVZ, 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

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 CV-risico aanzienlijk in vergelijking met orale toediening.
- De impact van MHT op het CV-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: CV risicoberekening dient door klinici overwogen te worden om patiënten met een hoog CV 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.

4 THERAPIETIMING EN ADAPTATIE :

MINDSET volgens menopauzale toestand:(Genazzani AR 2024)¹⁴¹

Stadia van de menopauze volgens de criteria van de Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)(Soules 2012)¹⁴²

¹³⁹ 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>

¹⁴¹ Genazzani AR, D. H., Khadilkar SS, et al. (2024). "Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper." *Int J Gynecol Obstet.* **2024** **164**: 516-530. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijgo.15278?download=true>

¹⁴² Soules, M. R., Sherry Sherman, Estella Parrott, Robert Rebar, Nanette Santoro, Wulf Utian, and Nancy Woods (2012). "Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine* Vol. 10, No. 9.

Menopauzale overgang:

- *Vroege menopauzale overgang* (stadium -2) duurt een variabel aantal jaren en wordt gekenmerkt door een aanhoudend verschil van ≥ 7 dagen in de lengte van opeenvolgende cycli
- *De late menopauzale overgang* (stadium -1) duurt naar schatting gemiddeld 1-3 jaar vóór de FMP en wordt gekenmerkt door een interval van amenorroe van ≥ 60 dagen
- *Perimenopauze* betekent de tijd rond de menopauze en omvat:
Vroege menopauzale overgang (stadium -2)
Late menopauzale overgang (stadium -1)
Het eerste jaar na de FMP (vroege postmenopauze Stadium +1a)
- *Postmenopauze*:
De vroege postmenopauze duurt ongeveer 5-8 jaar en omvat de volgende stadia:
->Fase +1a duurt 1 jaar. Het markeert het einde van de periode van 12 maanden van amenorroe die nodig is om te bepalen dat de FMP is opgetreden en komt overeen met het einde van de "perimenopauze"
->Fase +1b duurt 1 jaar. Het omvat de rest van de periode van snelle veranderingen in de gemiddelde FSH- en oestradiolspiegels
->Fase +1c duurt naar schatting 3-6 jaar. Het vertegenwoordigt de periode van stabilisatie van hoge FSH-waarden en lage oestradiolwaarden
- *Late postmenopauze* (stadium +2) omvat de resterende levensduur. Het vertegenwoordigt de periode waarin verdere veranderingen in de reproductieve endocriene functie beperkter zijn en processen van somatische veroudering van het grootste belang worden.

5 Aanbevelingen voor Therapie:

Table 1. Recommendations for Hormone Therapy From 4 Different Medical Societies

Aspect of treatment	American College of Obstetricians and Gynecologists ¹⁰	North American Menopause Society ¹³	American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology ¹¹	Endocrine Society ¹²
Principal indication	Menopause symptoms	Menopause symptoms	Menopause symptoms	Menopause symptoms
Prevention of coronary heart disease	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Special considerations	None	Consideration of age and time from menopause onset	Consideration of age, time from menopause onset, and risk of cardiovascular disease, with lipid profile, smoking history	Consideration of age, time from menopause onset, and baseline risks of cardiovascular disease and breast cancer
Dose and route of administration	Lowest effective dose	Appropriate dose to manage symptoms with consideration of route	Lowest effective dose	Shared decision-making to determine formulation, dose, and route
Duration of use	Shortest period based on risk-benefit analysis, with recommendation against routine discontinuation in patient ≥ 65 y of age	May be extended for persistent vasomotor symptoms, prevention of bone loss, or quality of life after attempt at stopping; reassess benefits and risks regularly	Recommended for ≤ 5 y with reduction of dose if continuing	Shortest total duration consistent with the treatment goals and evolving risk assessment of the individual woman

n.

A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause Tracy E Madsen^{1,2}, Talia Sobel³, Seraphina Negash², Tara Shrout Allen⁴, Marcia L Stefanick⁵, JoAnn E Manson⁶, Matthew Allison⁷ -

°Beschikbaar bewijs geeft aan dat orale niet-tegengestelde oestrogenen een gunstig effect hebben op lipoproteïneniveaus, glycemie, insuline en CVD-risico; de toevoeging van progestagenen zwakt echter de lipide-gerateerde effecten af. Het progestageen met het kleinste dempende effect is gemicroniseerd progesteron. Transdermale oestrogenen hebben minder effect op stolling, ontsteking en lipiden dan orale oestrogenen en observationele studies suggereren dat ze een lager risico op veneuze trombo-embolie en beroerte vormen

dan orale oestrogenen. De klinische effecten van hormonen waren niet altijd dosisafhankelijk. (Shufelt and Manson 2021)¹⁴⁴

Zowel de toedieningsweg van oestrogeen als progestagenen waren belangrijke determinanten van IS. Onze bevindingen suggereren dat transdermale oestrogenen de veiligste optie kunnen zijn voor gebruik van hormoontherapie op korte termijn.

Vergeleken met niet-gebruikers waren de gecorrigeerde OR's van IS 1,58 (95% BI, 1,01-2,49) bij orale oestrogeengebruikers en 0,83 (0,56-1,24) bij transdermale oestrogeengebruikers ($P < 0,01$). Er was geen verband tussen IS en het gebruik van progesteron (OR, 0,78; 95% BI, 0,49-1,26), pregnaten (OR, 1,00; 95% BI, 0,60-1,67) en nortestosteron (OR, 1,26; 95% CI, 0,62-2,58), terwijl norpregnaten het risico op IS verhoogden (OR, 2,25; 95% CI, 1,05-4,81). (Canonico, Carcaillon et al. 2016)¹⁴⁵

6 Relatieve aandachtspunten bij voorschrift van HST:

Sommige aandoeningen worden door HST 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 (HST 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 HST

- 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) HST
- Borstkanker: er is geen bewijs voor een verhoogd borstkankerrisico bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar bij gebruik van estradiol en natuurlijk progesteron of dydrogesteron. Bij vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar, is er met deze HST 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.

¹⁴⁴ Shufelt, C. L. and J. E. Manson (2021). "Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **106**(5): 1245-1254.-
<https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab042>

¹⁴⁵ Canonico, M., L. Carcaillon, G. Plu-Bureau, E. Oger, A. Singh-Manoux, P. Tubert-Bitter, A. Elbaz and P. Y. Scarabin (2016). "Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen." *Stroke* **47**(7): 1734-1741.

7 algemene hst-behandelingsrichtlijnen en -beperkingen voor hoog-risicopatiënten Toedieningsvorm

• **Oestrogenen**

Oraal: inname dagelijks, meest uitgebreid onderzocht.

Transdermaal: eerste keus t.a.v. risico's:

Voordelen van transdermale toedieningsvorm:

- Stabiele oestrogeenspiegel en minder fluctuatie dan oraal tablet.
- Vermijding first-pass effect, significant verminderd risico op veneuze trombo-embolieën in vergelijking met orale toediening.
- Meestal goed verdraagbaar; bij allergie voor pleisters of huidirritaties, estradiol gel of spray overwegen.
- Matrixpleisters kunnen doorgeknipt worden zonder afname van werkzaamheid. Transdermaal estradiol
- Pleister, 2x wekelijks, applicatie op buik, bovenbeen, bil of lage rugstreek. • Spray, 1x per dag (1, 2 of 3 verstui-vingen per dag), applicatie op binnenzijde onderarm of dijbeen.
- Gel, 1x per dag (1-2 applicaties per dag), toediening op onderarm, bovenarm en/of schouder, of op een groot stuk intacte huid.

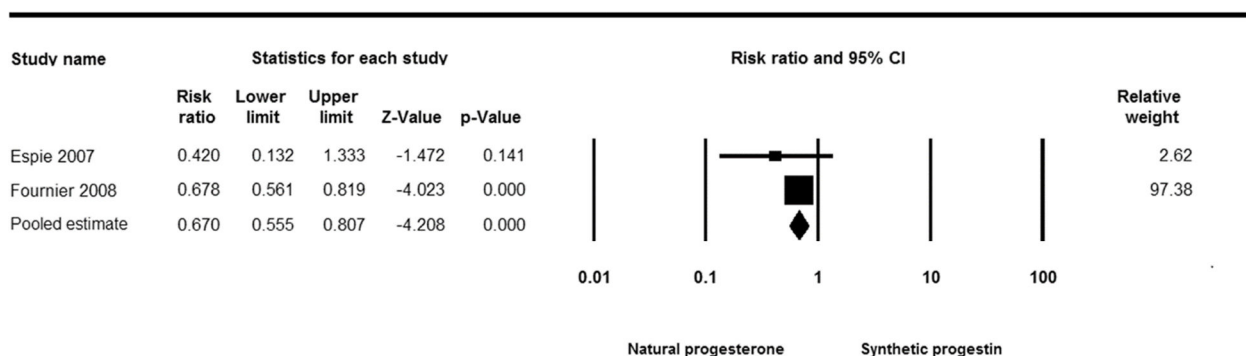
• **Progestageen**

Progestins : -> Oude 2^e generatie Progesterones , meestal MPA , met negatieve resultaten, tenzij op endome-trium.

-> 3^e generatie Progesterones : nog weinig solo^gebruik en lange termijn resultaten

Progesterone: vaginaal of oraal in gemicroniseerde vorm

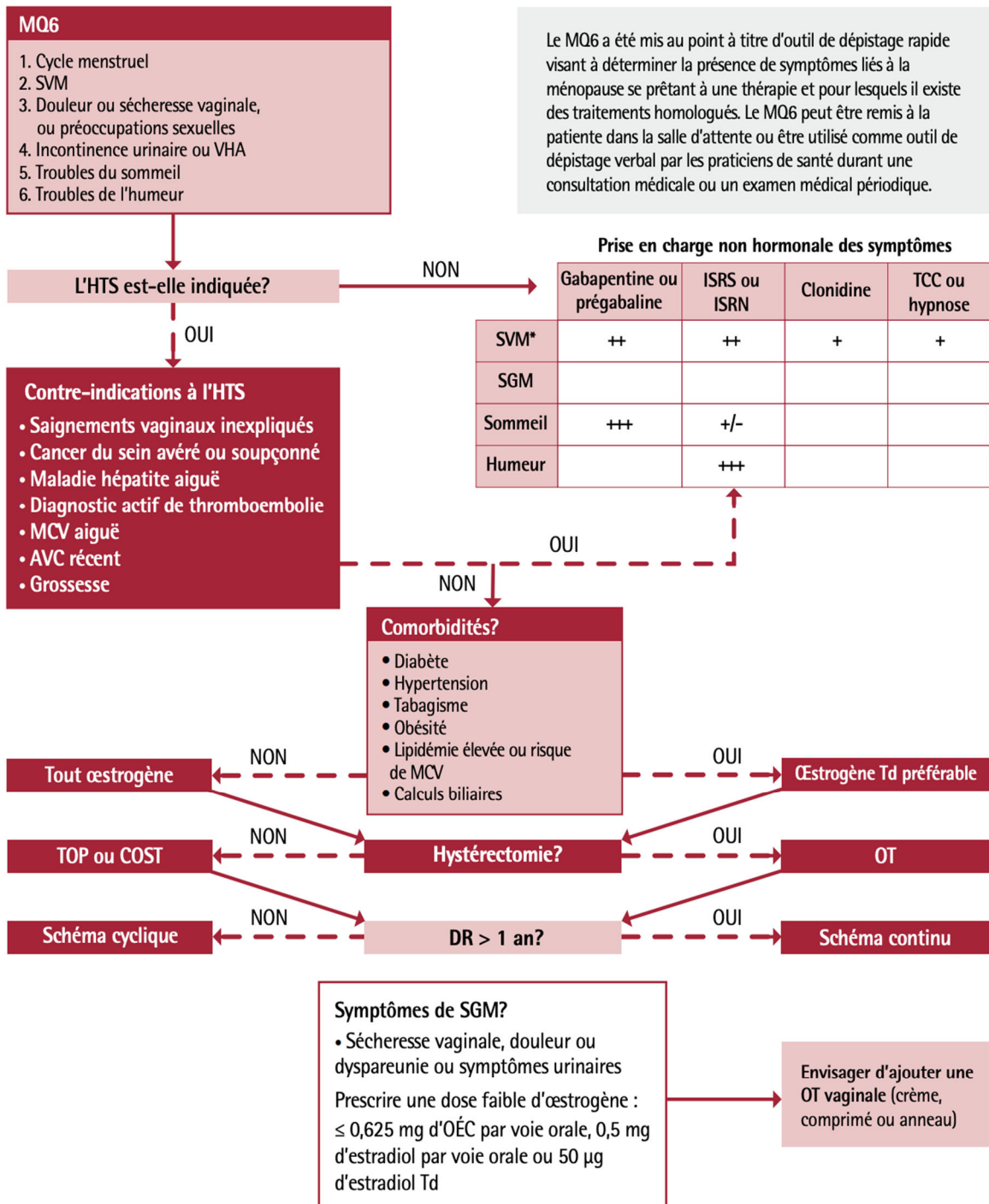
Bazedoxifene (BZA): SERM



Overall (I-squared =42%, p = 0.000) . Weights are from random effects analysis

Both, the intervention and comparison were given with estrogen

Figure 2. Algorithme factuel de la prise en charge des symptômes de la ménopause



TCC—thérapie cognitivo-comportementale, OEC—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.

• Voorgestelde lokale therapieën :

1) **Low-dose topical vaginal ET**

Serum estrogen levels are generally maintained at the menopausal level with all low-dose vaginal ET.

• **Types of topical estrogens**

1. **Vaginal Estradiol (E2) for treatment of VVA**

- Vaginal Ring : low-dose estrogen ring (7.5 µg Estradiol/day)
- Vaginal tablet 10 µg Estradiol E2 (Vagifem) or 25 µg E2 vaginal tablets twice a week. (See below 1°)
- Vaginal estrogen creams (estradiol or conjugated estrogens (Ces)

2. **Vaginal Estriol for treatment of VVA** (pessaries, creams, ovules, gel(0,005) :

• Most applications 0.5 or 1 mg% (daily application followed later twice weekly)

• The "E3 low" vs the "E3-ultra-low dose" treatment :

1) Estriol 0.2 mg or 0.03 mg estriol :

Study Repeated administration 21days
→ no accumulation of estriol reaching a maximum serumlevel of only 11.9 pg/mL(2)

2) Estriol very low dose vaginal gel (0.005%)

1° significantly improves :

* the trophism of the vaginal mucosa

* the sexual health and QoL.

2° Serum concentration of estriol readily absorbed-peak 106 ±63 pg/mL at 2-4 h.

Concentrations decrease average half-life of 1.65 ± 0.82 h

3. **Estetrol (E4) : form in Belgium not yet available** a fetal selective estrogen receptor modulator , natural Estrogen

• dose range of 2 to 40 mg per day significantly improved VVA and vaginal cytology in postmenopausal women .

Treatment

Level of evidence of treatments for vaginal atrophy

Lifestyle modification	Sexual activity	II-2B
	Avoid obesity	III-C
	Exercise	III-C
	Stop smoking	II-3B
Vaginal moisturizers	Regular application 2-3 times /week Improvement of Symptoms	I-A
Vaginal lubricants	Use in sexual intercourse	II-2B
Other treatments	Homeopathy	III-D
	Phytotherapy	III-D
	Phytoestrogens	II-3D
Systemic Hormone Therapy	Improvement of symptoms and trophism	I-A
Local hormonal therapy	Improvement of symptoms and trophism	I-A

Niet-hormonale menopauzale behandelingswijzen



Traitements non-hormonaux de la ménopause

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Gert Laekeman, KUL

NIET HORMONALE MENOPAUZALE BEHANDELINGSWIJZEN

1. Lijst met afkortingen

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BCFI = Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

CR = *Cimicifuga racemosa*

DER = Drug Extract Ratio

EMA = European Medicines Agency

FAGG = Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

FAVV = Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen

FR = Franse Richtlijnen

HMPC = Herbal Medicinal Product Committee

iCR = isopropanol extract van *Cimicifuga racemosa*

KB = Koninklijk Besluit

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

NHG = Nederlands Huisartsengenootschap

SKP = Samenvatting van de Kenmerken van het Product

TU = Traditional Use

V/V = Volume per Volume

WEU = Well Established Use

2. 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.).

3. 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 (1). 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 '*Tradidional 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.

4. 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.

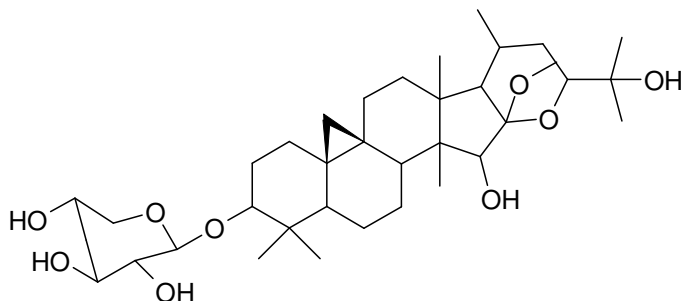


Figuur: bloeiende stengels van zilverkaars.

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* (2).

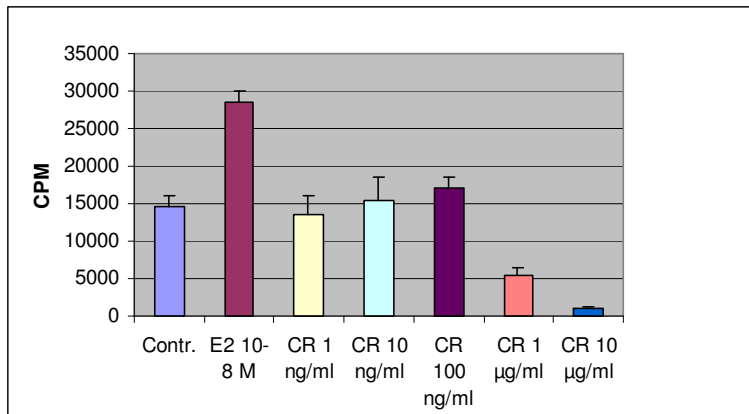
De bijsluiter (SKP) vermeldt een aantal beperkingen. *Cimicifuga* mag niet langer dan 6 maanden ingenomen worden zonder medisch advies. Patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen dienen *Cimicifuga*-preparaten met voorzichtigheid te gebruiken. Patiënten dienen met de inname van *Cimicifuga*-preparaten 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 hormoonafhankelijke tumoren zijn of worden behandeld, mogen *Cimicifuga*-preparaten niet zonder medisch advies gebruiken (2).

De fyto-oestrogene activiteit van zilverkaars wordt toegeschreven aan triterpeensaponinen (o.a. cimicifugoside).

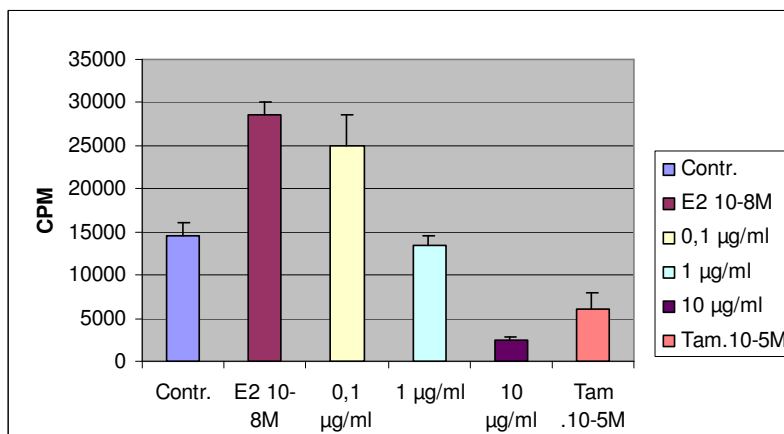


Figuur: chemische formule van cimicifugoside.

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 (3).



Figuur: *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 H³-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.)(3).



Figuur: 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)(3).

4.1.Evidentie voor klinische werkzaamheid volgens de uitgebreide literatuurstudie

Richtlijnen

Tabel: aanbevelingen volgens het uitgebreid literatuurrapport

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 (4)

- ✓ 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.

4.2. 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)(4)(5). 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)(6) op bovenvermelde Cochrane analyse.

- ✓ Volgens Beer et al. (2013)(6) 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)(6) 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)(6) 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)(7). 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)(7) 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)(8), Liske et al.*

(2002)(9), Bai et al. (2007)(10), Nappi et al. (2005)(11), Vermes et al. (2005)(12), Schmidt et al. (2005)(13), Mollá et al. (2009)(14), Briese et al. (2007)(15), Uebelhack et al. (2006)(16). The authors concluded that best evidence of efficacy of iCR was provided especially by the four randomised-controlled trials: Osmer et al. (2005)(8), Bai et al. (2007)(10), Nappi et al. (2005)(11), Uebelhack et al. (2006)(16)".

- ✓ 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)(10) was conducted in a non-European study population and another one (Uebelhack et al. 2007)(16) used a combination of iCR and Hypericum as study medication".
- ✓ Er zijn studies met ethanol (58% V/V = 58% ethanol op een volume van 100m) 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)(17)(18) showed exploratory evidence."
- ✓ Analyse van individuele studies laat evaluaties toe die dicht bij de praktijk liggen. Studiepopulatie, interventie en resultaten kunnen leiden tot duidelijker boodschappen. Zo blijkt uit de studie van Osmer et al. (8). 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 et al. 1998)(19) en naar de monografie van ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) editie 2003(20). 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 (21). Artikel 10a van deze Europese directieve 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.**"*(5).
- ✓ 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 (22) 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. (23) 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.

4.3. 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.

4.4. 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."*(5)

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 (5).

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"(5).

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 documented¹ 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"(24).

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.

5. Soja of *Glycine max* (L.) Merr

5.1. Gegevens in de literatuurstudie

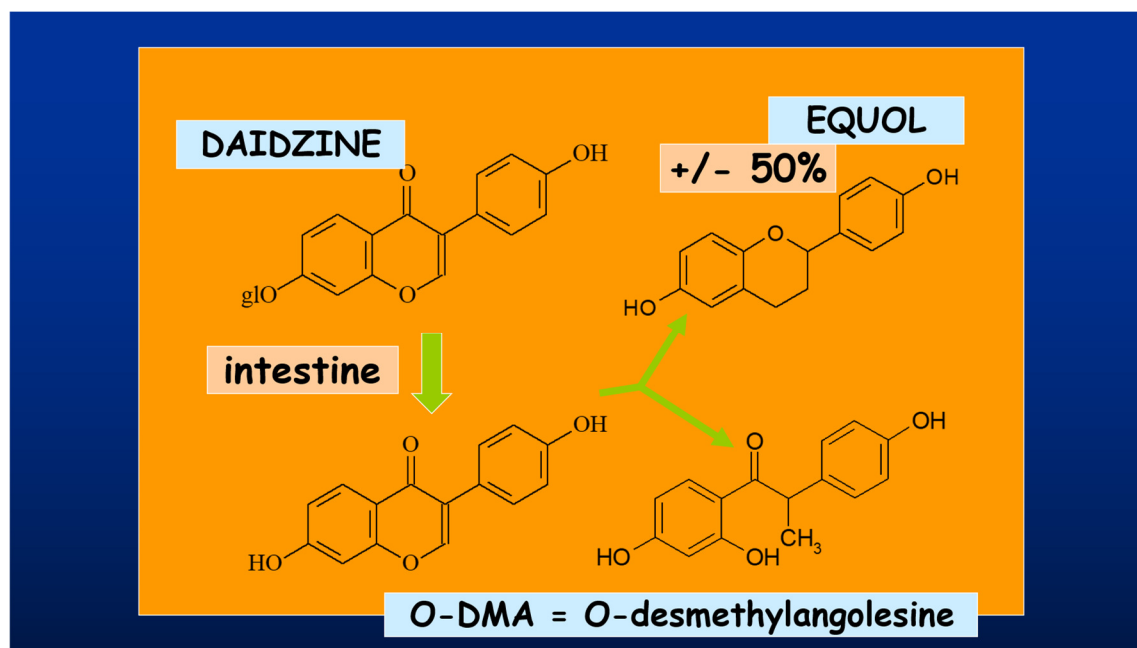
Het gebruik van sojapreparaten wordt toegeschreven aan isoflavonen als werkzame substanties, meer bepaald genisteïne en daïdzeïne. Richtlijnen zijn niet eensluidend over de therapeutische doeltreffendheid van isoflavonen bij menopauzale klachten, alhoewel een voorzichtig positieve houding wordt aangenomen. 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/d 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.

5.2. 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 (25).



Figuur: metabolisatie van het isoflavon daidzine (soja) tot het actieve oestrogeen equol. Deze omzetting is niet volledig en verschilt van patiënt tot patiënt (25).

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" (26). 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. (27) 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 2024 (28). 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). Deze toegestane bovengrens ligt ongeveer 20 tot 40x 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(29).

Tabel: overzicht van de doses van isoflavonen en de periode van inname waarbij geen ongewenste effecten gezien werden in humaan onderzoek (29).

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)
	Duration of intake (months)				
	Target organ: mammary gland	Target organ: uterus	Target organ: thyroid		
Soy isoflavones/ soy extract	100 (total)	150 (total)	200 (aglycones)	100 (total isoflavones)	10
	10	30	24		
Soy protein	99 (aglycones)	120 (aglycones)	132 (aglycones)	99 (aglycone)	3
	12	6	3		
Daidzein rich isoflavones	120 (total)	72 (total)	120 (aglycones)	72 (total)	6
	24	6	24		
Genistein	54	54	54	54 ^(a)	36
	36	36	36		
Red clover	43.5 (total)	80 (aglycones)	120 (aglycones)	43.5 (total isoflavones)	3
	12	3	12		

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.

6. Rode klaver of *Trifolium pratense* L.

6.1. 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.

6.2. 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 (27).

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”*(28).

Besluit

De besluitvorming van de uitgebreide literatuurstudie komt overeen met deze uit bijkomende bronnen. Er zijn geen geneesmiddelen met rode klaver geregistreerd in België.

7. Lijnzaad of *Linum usitatissimum* L.

7.1. 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/d mogelijk werkzaam is.

7.2. Commentaar expert

In de monografie van HMPC blijft de therapeutische indicatie voor lijnzaad beperkt tot gastroïntestinale klachten. Het ‘assessment report’ maakt melding van oestrogene werking (30). Klinische studies vertonen evenwel zwakheden: methodologische kwaliteit, onduidelijke

randomisatie, evaluatie van de blinding en het niet vermelden van al dan niet *intention-to-treat* (27). 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*” (30).

8. Ginseng of *Panax ginseng* C.A. Mey

8.1. 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. 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 (31).

9. Teunisbloemolie – *Oenothera biennis* L.

9.1. Gegevens in de literatuurstudie

Teunisbloemolie lijkt de frequentie van warmteopwellingen niet te verminderen (FR 2021).

9.2. 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 (32).

10. *Rheum raphaniticum* L.

10.1. Gegevens in de literatuurstudie

De literatuurstudie verwijst naar Duitse richtlijnen (AWMF 2020) met vermelding dat volgens deze richtlijnen *Rheum raphaniticum* mogelijk enig effect heeft bij climacterische klachten.

10.2. Commentaar expert

Het ‘assessment report’ van de HMPC (EMA) waarschuwt voor verwisseling van Chinese rabarber of *Rheum palmatum* L. wortel met *Rheum raphaniticum* met als gevolg mogelijke contaminatie met stilbeen glycosiden. Ondubbelzinnige identificatie van de plant lijkt niet eenvoudig (33).

11. Hop of *Humulus lupulus* L.

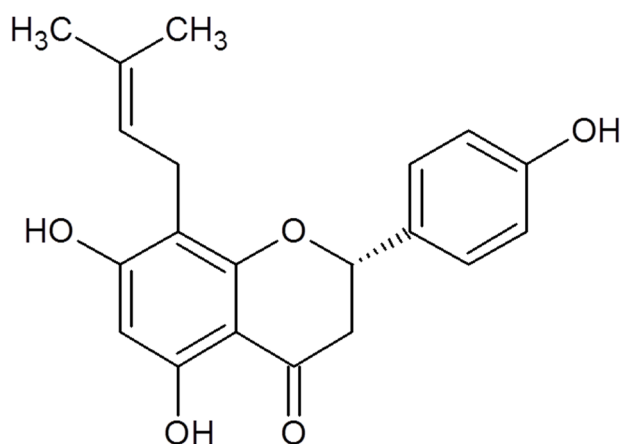
11.1. Gegevens in de literatuurstudie

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”*.

11.2. 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 geïncubeerd 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 (34).

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-prenyl naringenine hoger dan 400 µg. De analyseresultaten moeten beschikbaar zijn voor elk lot van producten”* (28). Van 8-prenyl naringenine zijn oestrogene eigenschappen bekend (34).



Figuur: structuur van 8-prenyl naringenine (ontleend aan Gareth Chebi).

12. Salie of *Salvia officinalis* L.

12.1. 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”* (35). Deze indicatie kan onrechtstreeks toepassingen openen bij warmte opwellingen ten gevolge van de menopauze. Het gaat over een traditioneel gebruik (TU).

13. Maca of *Lepidium meyenii* Walp.

13.1. 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 (27).

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”* (28).

14. Tribulus of *Tribulus terrestris* L.

14.1. Aanvullingen expert L.

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 (27).

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 hypertensie behandeling of antidiabetische behandeling. Niet gebruiken bij kinderen en adolescenten onder 21 jaar”* (28).

Referenties

1. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc> (access on 4th of May 2024).
2. DonnaFyta Meno. Samenvattende kenmerken van het product 8/2023.
3. 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.
4. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 9: CD007244, doi 10.1002/14651858.CD007244.p
5. Knöss W. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency 27 March 2018.
6. 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.
7. 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.
8. 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. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5):1074-1083.
9. 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.
10. 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; 58:31-41.
11. Nappi R, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol endocrinol* 2005;20(1):30-35.
12. Vermes G, Bánhidý F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther* 2005;22(2):148-154.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaus HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort für climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-255.

17. Wuttke W, Seidlova-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(1):67-77.
18. 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.
19. 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.
20. ESCOP Monographs 2nd edition. *Cimicifugae rhizoma* – Black cohosh. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003:79-91.
21. 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.
22. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Reproductive Endocrinology* 2020;1,72–81.
23. 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>.
24. EMEA public statement on herbal medicinal products containing *cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) - serious hepatic reactions. London, 18 July 2006 Doc. Ref.: EMEA/269259/2006.
25. 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.
26. Claeson P, Svedlund E. Assessment report on *Glycine max* (L.) Merr., semen. European Medicines Agency 05 June 2018.
27. 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>
28. 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.
29. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front. Neuroendocrin.* 2010;31: 400-419.
29. 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.
30. Wiesner J. Assessment report on *Linum usitatissimum* L., semen. European Medicines Agency 10 March 2015.
31. Länger R. Assessment report on *Panax ginseng* C.A.Mey., radix. Draft – Revision 1. European Medicines Agency 12 May 2023.
32. Laekeman G. Assessment report on *Oenothera biennis* L. or *Oenothera lamarckiana* L., oleum. European Medicines Agency 5 June 2018.
33. Knöss W, Wiesner J. Assessment report on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. European Medicines Agency 6 May 2020.
34. Vlietinck AJ. Assessment report on *Humulus lupulus* L., flos. European Medicines Agency 8 May 2014.

35.Fossum G. Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum.
European Medicines Agency 20 September 2016.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake
geneesmiddelen

[Drukwerk](#): RIZIV