

Appendix 1. Samenvatting van de principes voor het voorschrijven van hormoon suppletietherapie (HST) – de 5W's

1) Voor **Wie** is MHT bedoeld?

- Gebruikelijke indicaties voor MHT
 - Ernstige vasomotorische symptomen (VMS) en vulvovaginale atrofie/genito-urinaire syndroom van de menopauze (VVA/GSM)
 - Preventie van osteoporose
- Asymptomatische vrouwen
 - HST wordt in principe voorbehouden aan symptomatische vrouwen
 - HST mag niet worden beschouwd als een 'jeugdelixer'
 - HST is momenteel niet geïndiceerd voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten of dementie bij vrouwen in de gebruikelijke menopauze leeftijd, maar is wel een belangrijke preventieve therapie voor vrouwen met primaire ovariële insufficiëntie (POI)/vroeg menopauze (zelfs als deze asymptomatisch is)
- Vrouwen met een hoog risico
 - Zorgvuldige afweging over de voordelen vs. eventuele risico's is vereist, zoals bij elk ander medicijn
 - De definitie van 'aanvaardbaar risico' zal variëren – individualiseren van het voorschrijven is vereist
 - Voortdurende ontwikkeling van indicaties en geschiktheid zal nuttig zijn (zoals bij anticonceptie)

2) **Welke** soorten en doses zijn er?

- Type oestrogeen
 - Er is geen bewijs dat het nabootsen van de precieze verhouding van de vier menselijke oestrogenen (oestron, estradiol, oestriol, oestetrol) vereist is
 - De meeste soorten oestrogeen zullen VMS en VVA/GSM verlichten indien voldoende gedoseerd
 - Ondanks biologische verschillen tussen de oestrogeentypen bij HST is er weinig bewijs voor klinisch significante verschillen in werkzaamheid en veiligheid
 - De wijze van toediening (d.w.z. oraal vs. niet-oraal) is van belang voor cardiovasculaire risico's (bijv. geen risico op veneuze trombo-embolie [VTE] met transdermaal oestrogeen)
 - Gezonde vrouwen op de gebruikelijke menopauze leeftijd kunnen orale HST indien gewenst, of als ze transdermaal oestrogeen niet kunnen absorberen of er allergisch voor zijn.
- Type progestageen
 - De primaire indicatie voor progestagenen bij HST is het voorkomen van endometriumhyperplasie/carcinoom
 - De meeste progestagenen bereiken dit als ze in een voldoende dosis/duur worden gebruikt
 - Er zijn verschillen in tolerantie en veiligheid van progestagenen waarmee rekening moet worden gehouden bij het voorschrijven van HST
 - Bio-identiek progesteron en lichaamsgelijke progestagenen (bijv. dydrogesteron) hebben minder nadelige invloed op cardiovasculair risicoprofiel en risico op borstkanker dan androgene progestagenen
- Doses oestrogeen en progestageen
 - Het voorschrijven van HST moet gebeuren in een minimale, maar wel effectieve dosis, om maximale voordelen te bereiken met minimale bijwerkingen
 - Als de dosis oestrogeen wordt verhoogd naar een niet-standaard dosis, moet de dosis progestageen ook worden verhoogd om adequate endometriumprotectie te behouden

- Bij vrouwen met progestageenintolerantie kan een lagere dosis en duur nodig zijn – endometriumdiagnostiek is dan verplicht middels echografie ± hysteroscopie ± endometriumbiopsie
- Andere opties (mogelijk off-label/niet beschikbaar in sommige landen) zijn onder meer vaginaal progesteron, intra-uteriene levonorgestrel spiraal en oraal weefselselectief oestrogeencomplex (TSEC) (geconjugeerde paardenoestrogenen [CEE]/bazedoxifen)
- Monitoring van HST
 - Routinematige hormoonspiegels prikken voorafgaand aan starten van of als monitoring tijdens HST is niet vereist
 - Hormoonspiegels kunnen nuttig zijn in de volgende omstandigheden, met name als er al geprobeerd is het regime te veranderen:
 - Onvoldoende symptoomverlichting na 12 weken starten/overstappen
 - Aanhoudende bijwerkingen na 12 weken starten/overstappen
 - Gebruik van HST bij POI/vroege menopauze, vooral bij problemen met de werkzaamheid/bijwerkingen, of bezorgdheid over osteopenie/osteoporose
 - NB: de oestradiolspiegels zijn het meest representatief voor het effect van transdermale oestrogeentherapie, gemeten met behulp van massaspectrometrietechnieken, indien beschikbaar.
- Samengestelde bio-identieke hormoontherapie
 - Op maat samengestelde bio-identieke hormoontherapie wordt afgeraden vanwege zorgen over regelgeving, veiligheids- en werkzaamheidstesten, batchstandaardisatie en zuiverheidsmaatregelen.
 - Potentiële voordelen van samengestelde bio-identieke hormoontherapie kunnen evengoed worden bereikt met conventionele bio-identieke preparaten. Deze zijn uitvoerig getest op werkzaamheid en veiligheid.
- Testosteron
 - Testosteron is een belangrijk vrouwelijk hormoon waarvan de niveaus op natuurlijke wijze afnemen gedurende de levensloop van een vrouw
 - De voornaamste indicatie voor testosteronsuppletie bij vrouwen is een hypoactieve seksuele verlangensstoornis (HSDD), een ernstig verlaagd libido
 - Voordelen voor andere climacteriele symptomen (bijvoorbeeld cognitie, stemming) zijn niet vastgesteld op basis van de huidige literatuur en mogen geen primaire indicatie zijn voor het voorschrijven van testosteron
 - Er moet een biopsychosociale benadering worden gevolgd voor de diagnose van HSDD en voor het voorschrijven van testosteron, in overeenstemming met de mondiale consensusverklaring
 - Testosteronpreparaten blijven in de meeste landen off-label voor vrouwen, waardoor aanpassing van de preparaten voor mannen (zoals gels) vereist is (doorgaans 1/10 van de mannelijke dosis).

3) Wanneer moet HST worden gestart en gestopt?

- Voortijdige ovariële insufficiëntie/vroege menopauze
 - Hormoontherapie (HST of gecombineerde orale anticonceptiva [COC's]) moet zo vroeg mogelijk na de diagnose van POI/vroege menopauze worden gestart, tenzij er een contra-indicatie bestaat.
 - Vroegtijdige behandeling herstelt de kwaliteit van leven en vermindert het risico op gezondheidsrisico's op de lange termijn (osteoporose/hart- en vaatziekten/dementie)
 - De behandeling moet ten minste worden voortgezet tot de gebruikelijke leeftijd van de menopauze en daarna moet een gepersonaliseerde voortzetting van HST

worden overwogen op basis van een individuele inschatting van de voordelen vs. de risico's.

- Premenopauze/perimenopauze
 - HST is momenteel geïndiceerd voor vrouwen in de menopauze/late perimenopauze
 - Menopauze-gerelateerde symptomen beginnen vaak in de premenopauze of vroege perimenopauze
 - HST kan bij deze vrouwen off-label worden gebruikt, maar er kunnen vaker bijwerkingen optreden als gevolg van intermitterende endogene oestrogeenproductie
 - COC's kunnen worden gebruikt bij vrouwen die geen andere contra-indicaties hebben dan leeftijd; nieuwere COC's met oestradiol en estetrol brengen mogelijk minder VTE-risico met zich mee
 - Er is dringend onderzoek nodig naar nieuwe behandelmethoden voor de premenopauze/perimenopauze
- Oudere postmenopauzale vrouwen (≥60 jaar)
 - Het routinematig starten van HST na de leeftijd van 60 jaar wordt afgeraden vanwege mogelijk verhoogde risico's (bijv. VTE met orale HST, beroerte)
 - Het gebruik van HST voor het behandelen/voorkomen van osteoporose bij vrouwen ≥60 jaar wordt afgeraden als eerstelijns behandeling
 - Gepersonaliseerd voorschrijven op basis van de voordelen vs. risicobeoordeling is aanvaardbaar, vooral bij vrouwen met aanhoudende vasomotore symptomen
 - Behandeling van VVA/GSM-symptomen met lokaal oestrogeen wordt wel aanbevolen in deze leeftijdsgroep en is niet gecontra-indiceerd.
- Wanneer moet MHT worden gestopt
 - Er zouden geen arbitraire grenzen moeten worden gesteld de duur van het HST-gebruik (bijvoorbeeld 5 jaar)
 - Er moet een gepersonaliseerde aanpak worden toegepast, die vrouwen in staat stelt een evidence-based en individuele beslissing te nemen
 - Gecontinueerd gebruik van HST in plaats van het starten van HST bij vrouwen ≥60 jaar lijkt mogelijk een voordeliger cardiovasculair en VTE risicoprofiel te geven.

4) Waarom is HST belangrijk?

- Wordt de menopauze teveel gemedicaliseerd?
 - De menopauze vereist niet per se een behandeling die verder gaat dan het optimaliseren van levensstijl, dieet, lichaamsbeweging, enz.
 - Zorgverleners moeten echter proactief de met de menopauze samenhangende symptomen en risico's identificeren en aanpakken
 - Behandeling met HST en medicinale alternatieven moet altijd worden ondersteund door maatregelen voor gezondheidsoptimalisatie en gesprekstherapieën, indien geïndiceerd
 - Het wereldwijd routinematig aanbieden van een 'menopauzecontrole' zou kunnen helpen het lijden te verminderen en via screening vroegtijdig problemen op te sporen aangezien VMS worden geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten
 - De visie van de International Menopause Society (IMS) is dat alle vrouwen over de hele wereld gemakkelijke en gelijke toegang moeten hebben tot evidence-based informatie en gezondheidszorg in het algemeen, zodat zij in staat worden gesteld om goed geïnformeerde keuzes te maken op het gebied van 'mid-life healthcare'
- Rol van niet-hormonale opties
 - Hoe groter het arsenaal aan behandelingsopties, hoe gemakkelijker het is om de behandeling van de menopauze te individualiseren

- Vrouwen die ervoor kiezen geen hormoontherapieën te gebruiken, bij wie de symptomen onvoldoende verlicht worden of bij wie (relatieve) contra-indicaties voor HST bestaan moeten kunnen kiezen voor evicende-based niet-hormonale opties.
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) mogen niet routinematig worden gebruikt voor de behandeling van VMS bij vrouwen die geen contra-indicaties voor HST hebben.
- De toegang tot gesprekstherapieën, bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie/hypnotherapie, moet in de meeste landen worden verbeterd
- Voortdurende ontwikkeling van en toegang tot niet-hormonale opties voor VMS, bijvoorbeeld neurokinine (NK)-receptorantagonisten, is absoluut noodzakelijk om de therapeutische keuzemogelijkheden te verbreden
- Therapeutische gebieden met onvervulde behoeften
 - Er blijven gebieden met onvervulde behoeften bestaan, ondanks een beter bewustzijn van de menopauze. Deze omvatten:
 - VVA/GSM – symptomen treffen meer dan 50% van de postmenopauzepopulatie en toch krijgt slechts de minderheid topicale HST, waardoor vrouwen ‘in stilte lijden’
 - POI/vroege menopauze – er is een hogere prevalentie dan aanvankelijk werd gedacht (POI tot 4%, vooral in lage- en middeninkomenlanden [LMICs]); Velen komen nog steeds te laat of helemaal niet, in welk stadium vermijdbare complicaties zijn ontstaan die een groter probleem veroorzaken
 - Perimenopauze – symptomen komen vaak voor en zijn belemmerend maar hormoontherapie is uitdagender vanwege fluctuerende endogene hormoonspiegels en wordt daarom niet geprobeerd, ook al zou dit wel kunnen.
 - Iatrogene menopauze als gevolg van:
 - Goedaardige oorzaken/niet-hormoonafhankelijke kanker – HST kan meestal worden voorgeschreven, maar wordt vaak niet gedaan, wat resulteert in lijden en onnodige ziekte
 - Hormoonafhankelijke kanker – de voordelen vs. de risico's van HST en niet-hormonale opties moeten proactief worden besproken

5) Waar kan HST verkregen worden?

- Toegang tot HST in lage- en middeninkomenlanden
- Vrouwen in veel landen, vooral in de minst ontwikkelde landen, hebben weinig of geen toegang tot HST en alternatieve opties voor de menopauze – deze situatie moet verbeteren
- Nationale en internationale menopauzeverenigingen spelen een cruciale rol bij het verbeteren van het bewustzijn en het bieden van voorlichting over de menopauze en HST – dit kan worden bereikt door middel van vertaalde richtlijnen/online educatieve hulpmiddelen/apps/kunstmatige intelligentie (AI), enz.
- Een beter zorgaanbod voor de menopauze is essentieel met het oog op de mondiale vergrijzing en de pandemie van niet-overdraagbare ziekten in dit ‘Decennium van gezond ouder worden’ van de Verenigde Naties
- Impact van ‘sociale en politieke influencers’ op HST
- Desinformatie op sociale en andere media kunnen leiden tot verwarring en machteloosheid bij vrouwen over de menopauze en HST
- Verwachtingen over de mogelijke voordelen en risico's van HST komen vaak niet overeen met de werkelijkheid en kunnen tot teleurstelling voor HST-gebruikers leiden

- Overheden, zorgverleners en de samenleving in het algemeen hebben de zorgplicht om vrouwen volledig te informeren over de menopauze, zodat ze in staat worden gesteld een keuze te maken die goed voor hen is.
- Passend advies over de menopauze/HST zal zowel maatschappelijke als persoonlijke voordelen opleveren door:
- Vermindering van de maatschappelijke zorglast
- Verbeterde efficiëntie en productiviteit op de werkplek

Notities:

(1) Zie het volledige manuscript voor meer details over HST-typen, doses, regimes, referenties, enz.

(2) Link naar websites van IMS (<https://imsociety.org>) en Menopauze-info (<https://menopauseinfo.org>)

(3) Progestagenen = progesteron en synthetische progestagenen.

This White Paper has been translated by – *Simone Oudshoor MD PhD, Dutch Menopause Society*