

Menopauze en HST in 2024: de belangrijkste controverses - een International Menopause Society White Paper

ABSTRACT

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, zodat ze goed geïnformeerde keuzes kunnen maken ten aanzien van gezondheid op middelbare leeftijd. Het doel van deze White Paper is om een evenwichtig en educatief verhaal te bieden over de menopauze en hormoonsuppletie therapie in de overgang (HST) door IMS-experts, met het oog op Wereld Menopauze Dag 2024. Dit wordt bereikt door de antropologie en geschiedenis van de menopauze te bestuderen, naast de principes en controverses over het voorschrijven van HST, en door dit in de context van de regelgeving en de verschillende menopauze verenigingen te plaatsen. Deze White Paper legt ook de basis voor de komende geupdate IMS-aanbevelingen over de menopauze. Het zal fungeren als een blauwdruk voor toekomstig ethisch management rondom de menopauze vanuit zowel een praktisch als een idealistisch oogpunt. Een belangrijk onderdeel van het artikel is de 5W's van het voorschrijven van HST: Voor Wie is HST; Welke soorten en doses HST zijn er; Wanneer moet HST worden gestart en gestopt; Waarom is HST belangrijk; Waar is HST verkrijgbaar? Een samenvatting van de belangrijkste punten van dit artikel zal worden verstrekt aan zorgverleners en het algemene publiek. De samenvatting biedt toegankelijk advies over een aantal recente, controversiële HST-kwesties belicht in de gezondheidszorg en/of de media.

Inleiding

Het doel van deze White Paper 2024 is om het International Menopause Society (IMS) standpunt over menopauze en hormoonsuppletie therapie voor de overgang (HST) te delen, en in het bijzonder om enkele van de belangrijkste controverses aan te pakken. Het doel van dit artikel is om te fungeren als een blauwdruk voor toekomstig ethisch management rondom de menopauze vanuit zowel een praktisch als een idealistisch oogpunt.

De missie van de IMS is om wereldwijd te werken aan het bevorderen van toegang tot de beste gezondheidszorg voor vrouwen tijdens de overgang en de jaren daarna, zodat ze deze levensfase kunnen bereiken met een optimale gezondheid. Door goede communicatie en evidence-based voorlichting over de menopauze, kunnen vrouwen in staat worden gesteld om weloverwogen persoonlijke keuzes te maken die aansluiten bij hun individuele doelen.

Na jaren van stilte, hebben we eindelijk gezien dat er in de populaire media veel aandacht is voor de menopauze, waardoor vrouwen gemakkelijker hulp zoeken wanneer zij overgangsklachten ervaren. Maar de media en zelfs de wetenschappelijke literatuur presenteren uitgesproken opvattingen over hoe overgangsklachten te behandelen. Deze tegenstrijdige visies zorgen er vaak voor dat vrouwen zich tijdens de overgang verward en machteloos voelen in plaats van gesteund. Hierdoor zijn ze vatbaarder voor commerciële producten zonder bewezen werkzaamheid.

Zeer weinig therapeutische medische interventies hebben zoveel controverses veroorzaakt en zijn zo wisselend populair en impopulair geweest als HST. Meninge over HST lijken in gelijke mate te worden beïnvloed door het sociaal-culturele klimaat als door het toenemende bewijs uit wetenschappelijk onderzoek. Deze sociaal-culturele factoren omvatten demografie, opleiding, religie, overtuigingen, waarden, sociale klassen, seksualiteit en attitudes.

De zoektocht naar een evenwichtig verhaal over de menopauze gaat verder¹. Dit artikel legt de basis voor dit evenwichtige verhaal door de geschiedenis en de huidige context van menopauze en HST te beschrijven.

Het doel van deze White Paper is niet om een alomvattend document van de therapeutische opties en het bewijsmateriaal voor de werkzaamheid en veiligheid te bieden; dit wordt ruimschoots gedekt door alle beschikbare aanbevelingen, richtlijnen en consensusverklaringen. Het artikel is in de eerste plaats bedoeld om het volgende te onderzoeken:

- belangrijke antropologische, evolutionaire, historische, sociodemografische en culturele kwesties die het beeld hebben beïnvloed of de overgang een natuurlijke levensfase is of een moderne ziekte;
- de verwachting dat overgangsklachten behandeld moeten worden en hoe deze behandeld moeten worden;
- verwachtingen over hoe effectief en veilig deze behandeling zou moeten zijn;
- factoren die hebben geleid tot teleurstelling bij vrouwen en verwarring bij zorgverleners;
- wat er gedaan kan worden om polarisatie van standpunten te voorkomen, zodat er een evenwichtig verhaal over HST ontstaat dat steun biedt aan zowel zorgverleners als aan vrouwen in de overgang.

Antropologische en evolutionaire perspectieven op de menopauze

Menopauze en HST blijven onderwerp van controversen en debat ten nadele van veel vrouwen en van de samenleving als geheel. De perspectieven en attitude ten opzichte van de menopauze die aan de basis liggen van deze controversen kunnen worden verklaard vanuit antropologisch, evolutionair, historisch en modern medisch perspectief.

De stadia van de menopauze zijn goed gedefinieerd door de Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10 groep^[2], die voornamelijk worden ingedeeld op basis van de regelmaat van de cyclus, waarbij hormonale markers van secundair belang zijn. Hoewel de gemiddelde leeftijd van de natuurlijke menopauze in sommige regio's, zoals Europa, vaak 51 jaar is, geven meta-analyses van wereldwijde gegevens aan dat de gemiddelde leeftijd van de natuurlijke menopauze in werkelijkheid 48,8 jaar is^[3]. Studies zoals de US Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)^[4] en uit andere regio's, bijvoorbeeld Afrika ten zuiden van de Sahara^[5], tonen aan dat deze leeftijd varieert naar gelang van vele socio-economische en andere factoren zoals HIV, en ook vroegtijdig kan optreden bij een aanzienlijk deel van de bevolking.^[3-5]

De eerste symptomen beginnen meestal in de perimenopauze en vaak zelfs voordat vrouwen in de perimenopauze komen, zoals gedefinieerd door de STRAW+10 criteria. Toch zijn de gereguleerde behandelingen alleen goedgekeurd voor postmenopauzale vrouwen, waarbij dat het niet het geval is voor perimenopauzale vrouwen. Gezondheidszorgsystemen en behandelingen voor de menopauze die meer 'symptoomgericht' zijn in plaats van 'fasegericht' moeten beter tegemoetkomen aan de behoeften van vrouwen.^[6]

Superieur is een 'levensloopbenadering' waarbij individuen worden geïdentificeerd die een verhoogd risico hebben op vervroegde menopauze en vroegtijdige ovariële insufficiëntie, daar deze aandoening geassocieerd zijn met osteoporose, hart- en vaatziekten en cognitieve problemen. Roken tijdens de kindertijd en vroege volwassenheid is bijvoorbeeld gecorreleerd met vervroegde menopauze, terwijl regelmatige lichaamsbeweging en minimaal alcoholgebruik correleren met een verminderd risico op vervroegde menopauze.^[7]

Veel vrouwen brengen nu 50% van hun leven door in de postmenopauze, en dat aantal zal naar schatting bestaan uit meer dan een miljard vrouwen in de perimenopauzale of postmenopauzale leeftijd in 2025, aangezien er wereldwijd een vergrijzende bevolking is.

Het is daarom noodzakelijk dat er gezondheidsstrategieën worden ingevoerd om de gezondheid en levenskwaliteit van vrouwen in deze levensfase te optimaliseren. De menopauze is een belangrijke factor die bijdraagt aan niet-overdraagbare ziekten bij vrouwen, waaronder hart- en

vaatziekten, botaanandoeningen en cognitieve gezondheid. Het is daarom noodzakelijk dat er rekening wordt gehouden met de menopauze in United Nations Decade of Healthy Aging.^[8,9]

Is de menopauze volledig uniek voor de menselijke soort?

Drie kenmerken maken de 'natuurlijke' menopauze uniek voor de menselijke vrouw. De menopauze komt universeel voor bij individuen die op latere leeftijd leven, vindt plaats halverwege de maximale levensduur van onze soort en is vrij leeftijdsgebonden, hoewel er enige variatie is tussen populaties en geografische regio's, waarbij de gemiddelde leeftijd van de natuurlijke menopauze varieert van 46 tot 52 jaar.^[3]

Reproductieve senescentie (biologische veroudering) is niet uniek voor mensen in het dierenrijk. Bij sommige resusapen en makaken stopt de menstruele cyclus 1-2 jaar voor hun maximale levensduur, en er zijn sporadische gevallen van menopauze beschreven bij sommige mensapen laat in hun levensduur zoals de dwergchimpansee (*Pan troglodytes*), de bonobo (*Pan Paniscus*) en ook bij sommige walvissoorten^[10, 11]. Het belangrijkste verschil zit in de timing, waarbij reproductieve senescentie optreedt aan het einde van de maximale levensduur bij chimpansees en walvissen vergeleken met het midden van de levensduur bij mensen.

Een van de belangrijkste vragen is of de menopauze bij de mens (*Homo sapiens*) een doel heeft. Er zijn een aantal hypothesen om de menselijke menopauze te verklaren^[12, 13], en de volgende behoren tot de meest algemeen erkende:

- Grootmoederhypothese: evolutie van een lange post-reproductieve periode met een focus op grootmoeders die de nakomelingen van hun dochters verzorgen in plaats van zelf nakomelingen te produceren. Hierdoor kunnen hun dochters meer kinderen krijgen en geven grootmoeders hun zgn longevity genen door aan meer nakomelingen, die een langere volwassen levensduur hebben als gevolg van hun genetisch voordeel. Deze hypothese verklaart de adaptieve waarde van de menopauze, maar verklaart niet de oorsprong van de eigenschap.^[14]
- Pleiotropie (van het Griekse pleio ['veel'] en tropic ['beïnvloedend']) (natuurlijke selectie) hypothese: kenmerken met een hoge adaptieve waarde vroeg in de levensloop worden op natuurlijke wijze geselecteerd, zoals de productie en opslag van eieren. Dit kan het beste ontwerp zijn om de kwaliteit van de voortplanting te optimaliseren, en een limiet van ongeveer 50 jaar is inherent aan de voortplanting van alle zoogdieren.^[15]
- Epifenomenon (niet-selectionistische) hypothese: de menopauze kan slechts een bijproduct zijn van onze stijgende maximale levensduur gedurende de laatste paar eeuwen, vooral door de verminderde incidentie van infectieziekten.^[16]

Historische perspectieven op de menopauze en de behandeling ervan

Het stoppen van de menstruatie en het vermogen van vrouwen om zwanger te worden werd al in de vijfde eeuw voor Christus beschreven door Hippocrates, maar er werd geen specifieke behandeling van de menopauze voorgesteld.

De oude Chinese medische tekst Huangdi Neijing (黄帝内经, 475-221 BC), ook bekend als de Innerlijke Canon van de Gele Keizer, beschrijft 7-jarige levenscycli voor vrouwen. De vijfde cyclus, op de leeftijd van 35 jaar, is de periode waarin de huidskleur afneemt en frequente miskramen worden ervaren, en de zevende cyclus, op de leeftijd van 49 jaar, is de periode waarin de menstruatie stopt, wat leidt tot het onvermogen om kinderen te baren en vandaar de menopauze. In de eerste eeuw na Christus, onder het Romeinse rijk, bevorderde het verhaal van Plinius de Oudere in zijn Natuurlijke Historie het idee dat menstruatie verbonden was aan enkele specifieke eigenschappen die aanzienlijk bijdroegen aan het menstruatietaboe.^[17]

In de Middeleeuwen dacht men dat de ontregelde baarmoeder omhoog of omlaag ging en effecten in gang zette die moeilijk te verdragen waren, wat leidde tot flauwte van het hart,

benauwdheid, ademnood, hikken en ander ongemak^[18]. De menopauze werd een medische entiteit in het begin van de negentiende eeuw en werd steeds meer gekoppeld aan pathologie en ziekte. De grenzen tussen de menopauze en de gevolgen van het ouder worden vervaagden en artsen identificeerden een reeks onaangename, zelfs dodelijke klachten die geassocieerd werden met de 'aandoening'. De menopauze werd in verband gebracht met verschillende ziekten die volgens de mannelijke artsen uit die tijd behandeld moesten worden met verschillende strategieën, waaronder medicijnen, aderlating met bloedzuigers en chirurgie.

Na de diagnose van de menopauze raadde Dr. Edward John Tilt, een Victoriaanse arts, koolzuurhoudende soda, opium en een grote belladonna pleister die op de maagkuil werd geplaatst aan, en daarnaast werden vaginale injecties met een oplossing van acetaat van lood gevolgd door voorschriften van morfinehydrochlooraat, chloorether en gedestilleerd water gegeven.^[19]

Pas in 1923 isoleerden de wetenschappers Edgar Allen en Edward A. Doisy voor het eerst de oestrogene steroïden^[20] en in 1942 werd Premarin voor het eerst gepatenteerd. In 1966 raadde Robert Wilson in zijn boek *Feminine Forever* oestrogeen aan als 'remedie' voor de 'tragedie van de menopauze'. In 1968 behandelde Josephine Barnes, een van de meest vooraanstaande verloskundigen en gynaecologen van haar tijd, hormonale veranderingen tijdens de overgang naar de menopauze in *Women's Hour*, een populair radioprogramma in het Verenigd Koninkrijk. Sommigen vonden het 'extreem gênant' om om 2 uur 's middags over opvliegers te horen! Tegen 1970 begonnen feministen echter het orthodoxe medische model van de menopauze in twijfel te trekken en zagen het als een positieve transformatie.

De medicalisering van de overgang werd gezien als een samenzwering van de gerontocratie 'om een onderdanige vrouwelijke patiënt te produceren die met medicijnen kon worden behandeld'. Germaine Greer stelde in haar boek *The Change* dat "de menopauze een tijd is om te rouwen. De menopauzale vrouw zou haar rustige tijd en haar melancholie moeten krijgen"^[21].

In haar publicatie *Hot Flushes, Cold Science* uit 2010 stelde Louise Foxcroft dat de huidige houding ten opzichte van de menopauze tot stand is gekomen door het filter van duizenden jaren ongebreidelde chauvinisme, samenspanning, vallen, opstaan en geheimhouding.^[22]

De controverse en polarisatie van meningen over de behandeling van de menopauze en HST verdiepten zich nog verder na de publicatie van grote HST-onderzoeken rond de eeuwwisseling.

Impact van de belangrijkste HST-onderzoeken

De eerste rapporten van het onderzoek van het Women's Health Initiative (WHI) in de VS in 2002^[23] en het Million Women Study (MWS) in het VK in 2003^[24] resulteerden in een aanzienlijke daling van het gebruik van HST (met 80%) vanwege bezorgdheid over de gerapporteerde risico's van cardiovasculaire incidenten en borstkanker.

De publicatie van deze twee studies kwam als een schok voor de conventionele wijsheid. Voorafgaand hieraan werd HST uiterst positief beoordeeld vanwege de gunstige bevindingen van observationele studies, die ertoe leidden dat vrouwen regelmatig werden voorgelicht over het gebruik van HST om preventieve redenen en voor symptoomverlichting.^[25]

Hoewel de absolute risico's van HST op gezondheidsuitkomsten in het WHI naar gangbare maatstaven zeldzaam tot zeer zeldzaam waren, werden de gegevens door de media op alarmerende wijze gepresenteerd als procentuele veranderingen in plaats van absolute aantallen, en de risico's zouden voor alle leeftijdsgroepen gelden. De daling in het voorschrijven, vooral in de eerstelijnszorg, leidde ertoe dat veel vrouwen 'in stilte leden' en andere oplossingen voor hun symptomen zochten.

Talrijke latere WHI-publicaties na het eerste rapport toonden aan dat de problemen zich vooral in de oudere leeftijdsgroepen voordeden^[26], en waarschijnlijk te wijten waren aan de specifieke

soorten en doseringen hormoontherapie die in het WHI werden gebruikt. Toch waren veel vrouwen en hun voorschrijvers nog steeds te angstig om HST weer te gaan gebruiken.

Verdere gerandomiseerde klinische onderzoeken zoals de Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)^[27], het vroege versus late interventieonderzoek met estradiol (elite)^[28] en de Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)^[29], gericht op het gebruik van HST bij vrouwen op gedurende de menopauzale transitie met modernere typen HST, toonden aan dat er weinig risico's waren in deze leeftijdsgroep. Helaas hadden deze onderzoeken niet de omvang van de WHI en konden ze daarom het effect op belangrijke uitkomstmaten zoals cardiovasculaire incidenten, fracturen en dementie niet definitief vaststellen.

Andere HST-onderzoeken lieten bevindingen zien die in tegenspraak waren met de WHI, maar werden niet opgenomen in invloedrijke richtlijnen. Zo toonden grote observationele onderzoeken zoals de Franse E3N Cohort Study^[30] lagere borstkankerrisico's aan met conventionele lichaamsidentieke HST^[31], maar deze gegevens werden uitgesloten van de laatste analyse door de Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer^[32]. In plaats daarvan benadrukte de Collaborative Group de risico's op borstkanker boven de voordelen van HST en sloot de meerderheid van de gegevens van HST-onderzoeken met gemicroniseerd progesteron in plaats van progestativa uit.

Sommige recente richtlijnen presenteren perspectieven die, met name op het gebied van primaire preventie, in contrast staan met de bevindingen van de Cochrane meta-analyses die als gouden standaard gelden. Een Cochrane-review toonde bijvoorbeeld aan dat degenen die minder dan 10 jaar na de menopauze met HST begonnen, een lagere mortaliteit hadden (relatief risico 0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval [ci] 0,52-0,95; bewijs van matige kwaliteit) en coronaire hartziekten (uitkomstmaat samengesteld van overlijden door cardiovasculaire oorzaken en niet-fataal myocardinfarct) (relatief risico 0,52, 95% ci 0,29-0,96; bewijs van matige kwaliteit), hoewel ze nog steeds een verhoogd risico hadden op veneuze trombo-embolie (VTE) (relatief risico 1,74, 95% ci 1,11-2,73; bewijs van hoge kwaliteit) in vergelijking met placebo of geen behandeling.^[33]

Gezien de aanhoudende controverse is er duidelijk behoefte aan een duidelijk, gerandomiseerd en lange-termijn klinisch onderzoek waarbij conventioneel gereguleerde bio-identieke/biosimilar HST bij vrouwen op de gebruikelijke leeftijd van de menopauze wordt gestart en lang genoeg en in voldoende aantallen wordt gevolgd om belangrijke uitkomstmaten zoals cardiovasculaire en borstkankerrisico's te beoordelen. Helaas zouden de kosten van een dergelijk onderzoek te hoog zijn, waardoor onbevooroordeelde aanbevelingen op basis van de huidige literatuur des te belangrijker zijn. Het blijven verzamelen van hoogwaardige, prospectieve, observationele gegevens uit registratiedatabases is misschien wel het beste compromis.

Menopauzespecialisten zouden nu moeten streven naar een gecoördineerde aanpak voor het verzamelen en samenvoegen van gegevens. Wetenschappelijke verenigingen zoals de IMS zouden dit datanet kunnen coördineren. Deze belangrijke initiatief zou kunnen worden gefinancierd door de IMS Endowment for Education and Research (EER) en de IMS zou kunnen fungeren als een wereldwijde database voor deze informatie. Dit zou ook de verspreiding van informatie onder zorgverleners en het publiek vergemakkelijken, waarmee de klinische toepasbaarheid positief beïnvloed kan worden. In de tussentijd zullen uitgebreide systematische reviews en meta-analyses worden uitgevoerd in samenspraak met de update van de IMS-aanbevelingen over HST uit 2016.^[34]

Rationale voor menopauze management

Hoewel de menopauze deel uitmaakt van de natuurlijke levensloop van de vrouw, wordt algemeen erkend dat het gepaard kan gaan met belemmerende symptomen die een impact hebben op de persoonlijke, sociale en professionele levenskwaliteit. Hoewel de klassieke symptomen van de menopauze bestaan uit vasomotore symptomen (VMS) zoals opvliegers en

nachtelijk zweten, en urogenitale symptomen (vulvair, vaginaal en bij mictie), zijn er tal van andere symptomen die kunnen optreden in deze periode van de levensloop. Deze kunnen worden veroorzaakt of verergerd door het verlies van oestrogeen, maar kunnen ook afhankelijk zijn van andere geassocieerde factoren, bijvoorbeeld genetisch/epigenetisch, zoals bijvoorbeeld de genetische variatie op de TACR₃ locus geassocieerd is met VMS^[35]. Bij Aziatische vrouwen komen lichamelijke symptomen zoals lichaamspijn en gewrichtspijn en psychologische symptomen vaker voor dan VMS^[36]. Een recente systematische review en meta-analyse van prevalentiegegevens wereldwijd toonde aan dat gewrichts- en spierklachten de meest voorkomende menopauzegerelateerde symptomen waren met 65,43% (95% ci 62,51-68,29) .^[37]

Er is een aanzienlijke controverse geweest over welke symptomen daadwerkelijk tot overgangsklachten behoren, wat heeft geleid tot inconsistentie over welke uitkomsten en metingen moeten worden beoordeeld in klinische studies. Dit heeft geleid tot de recente ontwikkeling van een Core Outcome Set voor vasomotore en genito-urinaire symptomen geassocieerd met de menopauze in het zgn. COMMA global initiative .^[38, 39]

Er is nu ook overtuigend bewijs dat vrouwen met aanleg voor ernstige VMS ook een hogere incidentie van hart- en vaatziekten hebben^[40] . Hoewel het nog onbekend is of deze associatie ook een causaal verband betreft, is het belangrijk dat VMS en de gezondheid van het hart worden beoordeeld in een 'menopauzecheck' als screening voor deze risico's. Dit kan routinematig worden uitgevoerd met behulp van gestandaardiseerde protocollen en algoritmen in de eerstelijnszorg, zoals voorgesteld in een IMS-toolkit .^[41]

De verschillende menopauze-gerelateerde symptomen kunnen een aanzienlijke impact hebben op de fysieke, mentale en cognitieve gezondheid van mensen en op hun persoonlijke en professionele relaties. Recentelijk wordt in toenemende mate erkend dat deze symptomen een diepgaande invloed kunnen hebben op de prestaties op het werk, wat kan leiden tot verminderde individuele en bedrijfsproductiviteit, verlies van efficiëntie en zelfs verlies van werk^[42] . Een deel van de vrouwen zal de menopauze doormaken met weinig of geen symptomen en als zodanig vanuit dit perspectief geen behandeling nodig hebben. Echter, de uitgebreide verspreiding van verkeerde informatie en desinformatie kan sommige van deze vrouwen aanmoedigen tot een verzoek om HST bij hun zorgverleners, puur om de huid-, nagel- en haarkwaliteit op peil te houden en/of voor potentiële voordelen van primaire preventie, zoals de gezondheid van hart en bloedvaten en hersenen, waarvoor momenteel geen indicatie bestaat. Dit is een van de belangrijkste kwesties die onlangs tot controverse heeft geleid, aangezien HST momenteel niet uitsluitend voor primaire preventie wordt aanbevolen, hoewel er in een aantal landen wel een vergunning is voor de preventie van osteoporose.

Het gebruik van HST mag niet worden beschouwd als een antiverouderingsstrategie. Dit benadrukt de noodzaak voor vrouwen om betrouwbare informatie te krijgen over de reden, en met welk doel, HST wel of niet kan worden gegeven.

Door een holistische en biopsychosociale benadering tijdens deze belangrijke mijlpaal in het leven van de vrouw, kan de gezondheid worden geoptimaliseerd voor een betere levenskwaliteit. Deze aanpak omvat primaire preventie van chronische ziekten door gezond eten, een actieve leefstijl en preventieve vaccinatie (bijv. pneumokokken, gordelroos), tijdige en adequate screening op chronische ziekten en kanker, het vermijden van schadelijke stoffen zoals roken, het vermijden van overmatig alcoholgebruik, sociaal betrokken blijven en aandacht voor mentaal welzijn.

Deze benadering is vaak voldoende (of alles wat beschikbaar is in sommige landen en regio's), om gezond ouder te worden, en vrouwen die deze keuze maken moeten zich niet onder druk gezet voelen om hun menopauze te medicaliseren, zoals beschreven in een recent overzicht van menopauze management^[43] . Het is echter even belangrijk dat de ernstige symptomen en mogelijke gevolgen van de menopauze niet worden gebagatelliseerd .^[1]

De menopauze kan ook doeltreffend worden behandeld met cognitieve gedragstherapie, hypnotherapie en niet-hormonale farmacologische geneesmiddelen, waarvan vrouwen op de hoogte moeten worden gebracht. Deze opties moeten gemakkelijker toegankelijk worden gemaakt, gezien het groeiende bewijs voor de voordelen, met name voor degenen die geen HST kunnen of willen gebruiken .^[41, 43-45]

Voordat vrouwen professionele hulp zoeken, gebruiken ze vaak tal van complementaire therapieën als eerstelijnsbehandeling voor hun overgangsklachten, maar vaak is er weinig bewijs voor de effectiviteit en veiligheid. Hoewel het onwaarschijnlijk is dat deze preparaten schadelijk zijn, kunnen ze soms in verband worden gebracht met belangrijke bijwerkingen en zijn ze vaak niet effectief. Lopend onderzoek naar complementaire therapieën is gerechtvaardigd, aangezien er enkele gunstige gegevens uit kleine klinische onderzoeken zijn, maar een goede regulering van de verkoop van deze producten is van vitaal belang om een ethisch, veilig en kosteneffectief beheer van de menopauze te garanderen .^[44, 45]

De 5 W's van het voorschrijven van HST

Het doel van dit deel van de white paper is om enkele van de belangrijkste controversiële kwesties te bespreken die de afgelopen jaren naar voren zijn gekomen en die hebben geleid tot veel verwarring bij zorgverleners en vrouwen die een behandeling zoeken voor klachten rondom de menopauze. Het doel is niet om recente praktische richtlijnen voor het voorschrijven van HST te herhalen die al te vinden zijn in verschillende toolkits en standpuntverklaringen^[34, 41, 46] , en die ook beschikbaar zullen zijn in bijgewerkte richtlijnen van de IMS, en in een latere geplande update van de wereldwijde consensus van verenigingen .^[47]

Voor wie is HST?

HST is conventioneel geïndiceerd voor vrouwen met een natuurlijke of chirurgische menopauze die last hebben van invaliderende vasomotore en/of vulvovaginale symptomen.

Moeten vrouwen zonder symptomen HST voorgeschreven krijgen?

Er is aanzienlijke controverse geweest over de vraag of vrouwen die asymptomatisch zijn HST moeten krijgen voorgeschreven. Hoewel HST in de eerste plaats is geïndiceerd voor de verlichting van hinderlijke menopauzesymptomen, wordt het vaak ten onrechte bij vrouwen aangeprezen als een 'jeugdelixer'.

Er is goed bewijs dat HST de incidentie van osteoporose en het risico op osteoporosegerelateerde fracturen vermindert, en in sommige landen - bijvoorbeeld in de VS en Australië - is dit ook een primaire indicatie voor HST.

Er zijn ook goede gegevens die het gebruik van HST voor het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten ondersteunen, wat een positieve invloed heeft op de levensverwachting, maar HST is momenteel nergens wereldwijd goedgekeurd voor deze indicaties.

Er zijn veel andere vrouwen die baat zouden kunnen hebben bij HST voor wie het volgens het de voorschriften niet is geïndiceerd. Bijvoorbeeld vrouwen met premature ovariële insufficiëntie en vroege menopauze die HST nodig hebben voor symptomatische verlichting, maar het ook zouden moeten krijgen voor primaire preventiedoeleinden.

De onderzoeksresultaten over de invloed van HST op cognitie en dementie zijn echter aanzienlijk minder betrouwbaar en vereisen verder onderzoek.

Deze kwesties zijn allemaal uitgebreid besproken in de laatste vier IMS White Papers over vroegtijdige ovariële insufficiëntie^[48] , botgezondheid^[49] , cognitieve gezondheid^[50] en cardiovasculaire gezondheid .^[51]

Moeten vrouwen met een medisch hoog risico HST voorgeschreven krijgen?

Zoals altijd in dergelijke situaties moeten de voordelen van de behandeling van hinderlijke symptomen voor de levenskwaliteit van een vrouw worden afgewogen tegen de potentiële risico's van HST. De definitie van 'aanvaardbaar risico' kan aanzienlijk verschillen tussen zorgverleners en patiënten.

HST is bijvoorbeeld conventioneel gecontra-indiceerd bij vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker en endometriumkanker. Afhankelijk van de mate van invloed op de kwaliteit van leven en de werkzaamheid en verdraagbaarheid van niet-hormonale alternatieven, kunnen sommige vrouwen echter bereid zijn het risico te accepteren om HST te gebruiken of weer te gaan gebruiken, met name bij vrouwen die behandeld worden voor kanker in een vroeg stadium.^[52]

Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE kan HST worden overwogen als het door bepaalde omstandigheden is uitgelokt, bijvoorbeeld een grote operatie of langdurige immobiliteit, en het gebruik van een gelijktijdig antistollingsmiddel voor VTE-profylaxe kan worden overwogen.

Er lopen projecten om medische toelatingscriteria voor HST te ontwikkelen, volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) over anticonceptie, om specifieke richtlijnen met gradaties te bieden voor een verscheidenheid aan verschillende klinische scenario's. Deze medische toelatingscriteria zijn waarschijnlijk nuttig in de toekomst, maar zijn nog in ontwikkeling en vereisen universele consensus en toepassing.^[53, 54]

Welke soorten en doses HST?

Factoren die het type en de dosis HST bepalen die doorgaans door zorgverleners worden voorgeschreven, zijn onder andere de volgende:

- voorkeur van de patiënt;
- aan- of afwezigheid van de uterus;
- anticonceptiebehoefte;
- symptoomtype en -ernst;
- comorbiditeiten.

De voorschrijfalgoritmen in recent gepubliceerde toolkits^[41] geven een duidelijke leidraad voor het voorschrijven door zorgverleners met betrekking tot deze factoren.

Het doel van dit hoofdstuk is om enkele van de controverses die recent zijn ontstaan over het aanbevolen type en de aanbevolen dosis HST kritisch te onderzoeken.

Is het type oestrogeen belangrijk?

Er zijn vier soorten oestrogenen die van nature in de mens voorkomen: oestron, oestradiol, oestriol en oestetrol. Er wordt beweerd, vooral door mensen die samengestelde bio-identieke hormoontherapie promoten, dat vervanging van deze oestrogenen in de juiste verhoudingen belangrijk is om de werkzaamheid en veiligheid van HST te optimaliseren. Deze bewering is niet bewezen en blijft een van de vele punten van zorg over de veiligheid en werkzaamheid van samengestelde bio-identieke hormoontherapie.

Gereguleerde systemische HST bevat gewoonlijk geconjugeerde equine oestrogenen (CEE), oestradiol en oestradiolvaleraat. Meer recentelijk is oestetrol in klinisch onderzoek onderzocht als behandeling voor VMS en het is waarschijnlijk dat dit middel, net als anticonceptie, op de markt zal worden gebracht. Vaginale HST bevat meestal oestradiol, oestriol of, recenter, dehydroepiandrosteron (prasteron).

Een systemische orale selectieve oestrogeenreceptormodulator (ospemifeen) en een CO₂- en erbiumlaser zijn ook op de markt gebracht voor symptomen van vulvovaginale atrofie (VVA)/het menopauzesyndroom (GSM). Ondanks bemoedigende bevindingen uit observationele en ongecontroleerde onderzoeken, hebben gecontroleerde gerandomiseerde klinische

onderzoeken naar lasertherapie voor VVA/ GSM de voordelen in vergelijking met placebo nog niet bevestigd.

Er zijn zeer weinig head-to-head studies die evalueren of het ene type veelgebruikt systemisch of lokaal oestrogeen in HST, zoals geconjugeerde equine oestrogenen (CEE) versus oestradiol, superieur is aan een ander type in het verlichten van menopauzesymptomen. Oestron en oestriol zijn biologisch zwakkere oestrogenen dan CEE en oestradiol, maar deze worden meestal niet op de markt gebracht voor systemische HST.

De recente verschuiving naar het gebruik van transdermaal oestradiol (pleisters/gels/sprays) wordt ondersteund door bewijs uit observationele en case-control studies naar een verminderd risico op VTE^[55]. Er zijn echter vaak aanzienlijke verschillen in serumconcentraties van oestradiol bij vrouwen die behandeld worden met hetzelfde transdermale preparaat (die kunnen variëren met een factor 10) en grote interindividuele verschillen. De respons van een vrouw op dezelfde dosis kan daarom moeilijk te voorspellen zijn.

De werkzaamheid van transdermale HST is gebaseerd op voldoende permeabiliteit van het steroïdhormoon door de huid. Dieet, alcohol, drugsgebruik, roken, lichamelijke activiteit en stress kunnen allemaal snelle en voorbijgaande veranderingen in de perifere doorbloeding, absorptie en stofwisseling veroorzaken. Er kunnen ook circadiane variaties zijn in de doorbloeding van de huid, waarbij hogere niveaus 's avonds de absorptie verbeteren.^[56]

Gezien al deze variabelen is een transdermaal preparaat niet altijd de beste optie voor een persoon. Als er geen bijzondere risicofactoren zijn (bijv. obesitas, geschiedenis van VTE) is er weinig reden waarom oestrogeen niet oraal zou kunnen worden voorgeschreven. Een op de patiënt afgestemde keuze moet altijd de doorslag geven.

Zijn de soorten progestageen belangrijk?

Er zijn nu aanzienlijke aanwijzingen dat gemicroniseerd progesteron en biologisch vergelijkbare progestagenen (bijv. dydrogesteron) voordelen lijken te hebben op het gebied van metabolisme en mogelijk ook op het gebied van borstkanker ten opzichte van androgene progestagenen^[30, 55, 57, 58]. Hoewel dit nog niet wordt weerspiegeld in bijsluiters, kan het een aanzienlijk verschil maken in de individualisering van de therapie.

De keuze van het progestageen kan ook bijzonder belangrijk zijn vanuit psychologisch oogpunt bij vrouwen met een voorgeschiedenis van premenstrueel syndroom (PMS)/premenstruele dysforie stoornis (PMDD) die vaak een progestageen intolerantie hebben^[59]. Bij deze patiënten kan het ook nodig zijn om de dosis en duur van gemicroniseerd progesteron te verlagen, bijvoorbeeld 7-10 dagen per maand bij 100 mg (in plaats van 200 mg) in opeenvolgende HST-regimes. Voor progestageenintolerante vrouwen met deze suboptimale doses en regimes is regelmatige controle met echo en/of endometriumbiopsie echter essentieel om endometriumhyperplasie of -carcinoom uit te sluiten^[60]. Vaginale toediening van gemicroniseerd progesteron wordt mogelijk nog beter verdragen door 'progestageengevoelige' patiënten, maar is in de meeste landen off-label voor HST. Andere opties zijn de uteriene toediening van progestageen (levonorgestrel) via een intra-uterien spiraal en het oraal toegediende weefselselectieve oestrogeencomplex (TSEC) (CEE/bazedoxifeen), hoewel dit laatste momenteel slechts in enkele landen is toegestaan.

Zijn de doses oestrogeen en progestageen belangrijk?

Oestrogeen. Er zijn de laatste tijd steeds meer verontrustende meldingen van vrouwen die doses oestrogeen voorgeschreven kregen die ver buiten het toegestane dosisbereik liggen. Het is niet ongebruikelijk om drie tot vier keer de maximale aanbevolen dosering van systemische oestradiolpleisters en -gels te zien, soms gebruikt in combinaties van toedieningsroutes.

Hoewel er enig bewijs is dat hogere doses nodig zijn om endogene cyclusstabilisatie en -onderdrukking te bereiken bij vrouwen met PMS/PMDD en perimenopauzale depressie^[61, 62], of wanneer de absorptie slecht is, is het belangrijk om waar mogelijk vast te houden aan het principe

van het voorschrijven van de minimale volledig effectieve dosis. Hogere doses oestrogeen zijn meestal ook nodig bij vrouwen met premature ovariële insufficiëntie (POI) en vroege menopauze om volledige verlichting van de symptomen en optimale botmineralisatie te bereiken.^[48]

De doses oestradiol die nodig zijn om adequate verlichting van vasomotore symptomen en botbescherming te bereiken, zijn in feite vrij laag (1-2 mg oestradiol oraal, 25-50 µg pleisters of 1-2 pompen oestrogeengel), en hoewel er een dosis-responseeffect is voor zowel VMS als botdichtheid, kunnen er zelfs gunstige effecten worden bereikt met ultralaag gedoseerde HST-formuleringen die 0,5 mg oestradiol oraal bevatten, of 14 µg transdermaal.^[63-65]

De redenering die ten grondslag ligt aan het principe om lagere doses HST te gebruiken om voldoende voordelen te behalen, is de lagere waarschijnlijkheid van nadelige oestrogeeneffecten (zoals pijnlijke borsten, opgeblazen gevoel, bloedingsproblemen), waaronder een lager risico op VTE met oraal oestrogeen, en op beroerte, zelfs met transdermaal oestrogeen^[66]. Hoewel niet is aangetoond dat het risico op hormoonafhankelijke borstkanker dosisafhankelijk is, zou overmatig gebruik van HST het risico kunnen verhogen. De afwezigheid van bewijs is niet noodzakelijk bewijs van afwezigheid van risico.

Suprafysiologische spiegels van oestrogenen brengen ook het risico met zich mee van een plotselinge afname van de effectiviteit van de behandeling 'tachyfyxie', als gevolg van ongevoeligheid van de oestrogeenreceptor. Hoewel dit niet vaak voorkomt, kan dit zelfs voorkomen bij hoge doses transdermaal oestrogeen^[67] en bij geïmplanteerde oestrogeenpellets. Dit risico kan worden beperkt door oestrogeen voor te schrijven in de minimale (volledig) effectieve doses. Voor oestrogeenpellets is geen licentie en moeten daarom beter worden gereguleerd, maar met voorzichtige controle van de oestrogeenspiegels kan het in sommige landen een optie zijn voor de weinige vrouwen van wie de symptomen niet reageren op orale en transdermale preparaten.

Progestageen. Het is belangrijk om te herhalen dat de gebruikte dosis progestageen voldoende endometriale bescherming moet bieden volgens de standaardrichtlijnen^[41], tenzij het absoluut noodzakelijk is om de dosis te verlagen bij progestageen-intolerante vrouwen^[68]. Dit is met name belangrijk bij sequentiële gecombineerde HST-regimes, waarbij de incidentie van hyperplasie hoger lijkt te zijn bij langdurig gebruik, zelfs met standaarddoseringsregimes^[69]. Typische doses die worden gebruikt met standaarddoses oestrogeen bij HST zijn 200 mg gemicroniseerd progesteron/10 mg dydrogesteron gedurende 12-14 dagen in een sequentieel regime, of 100 mg progesteron/ 5 mg dydrogesteron in continue regimes.

Het levonorgestrel intrauteriene spiraal is een andere manier om zowel effectieve endometriale bescherming als anticonceptie te bieden, hoewel het niet in alle landen is goedgekeurd voor endometriale bescherming. Andere mogelijke opties voor het vermijden of minimaliseren van progestageenintolerantie zijn de TSEC die een combinatie van CEE/bazedoxifeen bevat^[70], en de selectieve regulator van de oestrogene activiteit van het weefsel (STEAR) tibolon^[71]. Helaas zijn deze producten, ondanks de behoefte aan meer opties om HST te personaliseren, slechts in enkele landen toegelaten.

Recente bevindingen van het ELITE-onderzoek geven aan dat er een verhoogd risico op endometriumhyperplasie kan bestaan met sequentiële vaginale progesterongel, zelfs met een relatief lage dosis estradiol van slechts 1 mg^[72]. Hoewel vaginale progesterongel niet langer is goedgekeurd voor endometriale bescherming, moeten bij vaginale toediening van progesteron, ongeacht de formulering, doses worden gebruikt die vergelijkbaar zijn met die van oraal progesteron en moet elke ongeplande bloeding onmiddellijk worden gecontroleerd zoals eerder beschreven.

Als de dosis oestrogeen wordt verhoogd, is het belangrijk dat de dosis progestageen ook evenredig wordt verhoogd om voldoende endometriale bescherming te bieden, hoewel er weinig

bewijs is van vrouwen die hogere doses gebruiken buiten de productlicentie^[73]. Er is meer onderzoek nodig om de juiste dosering van progesteron te bepalen wanneer hogere doses oestrogeen worden gebruikt, zoals bij vrouwen met POI.

Monitoring van HST-dosis

Het voorschrijfprincipe hier is dat we 'eerst de patiënt moeten behandelen, niet het resultaat'. Als een patiënt in de menopauze op de gebruikelijke leeftijd HST alleen gebruikt om de symptomen te verlichten, en zij bereiken volledige verlichting van hun symptomen zonder bijwerkingen, dan is het niet nodig om routinematig hun hormoonspiegels te controleren.

De situaties waarin een hormoonprofiel nuttig kan zijn om HST te 'monitoren' zijn de volgende:

- onvoldoende verlichting van symptomen na 6-12 weken na aanvang van HST;
- aanhoudende bijwerkingen na 6-12 weken na aanvang van HST;
- gebruik van HST bij vrouwen met POI en vroege menopauze (met name bij een of beide van de bovengenoemde problemen, of als er bezorgdheid is over onvoldoende botmineralisatie op een dual-energy X-ray absorptiometry scan).

Het is belangrijk op te merken dat oestradiolspiegels het best geïnterpreteerd kunnen worden met transdermale preparaten, aangezien oestrogeen oraal gedeeltelijk gemetaboliseerd wordt tot oestron. Massaspectrometrie is de beste methode om oestradiolspiegels te meten, maar is niet altijd beschikbaar.

Waarom kiezen vrouwen in sommige landen nog steeds voor samengestelde bio-identieke HST?

De alarmerende manier waarop de risico's van HST in het WHI en andere studies publiekelijk werden gerapporteerd, leidde ertoe dat vrouwen zich tot andere opties wendden om hun pijnlijke menopauzesymptomen te beheersen, ook al waren vrouwen in het WHI gemiddeld meer dan 10 jaar voorbij de gebruikelijke leeftijd van de menopauze toen ze werden geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 63 jaar).^[23]

Een van deze opties was samengestelde bio-identieke hormoontherapie, die op de markt werd gebracht als wezenlijk anders en natuurlijker in vergelijking met conventioneel gereguleerde HST en werd gepromoot door diverse beroemdheden in de media en artsen voor functionele geneeskunde.

De promotie van deze preparaten zonder vergunning richt zich vaak op het idee dat ze qua dosis en variëteit precies gepersonaliseerd kunnen worden door vooraf de serum- en speekselspiegels van verschillende hormonen te testen. Dat idee wordt niet ondersteund door empirisch onderzoek dat aantoont dat de ovariële hormoonspiegels van een vrouw, met name in de perimenopauze, aanzienlijk kunnen variëren gedurende een menstruatiecyclus^[74]. Daarnaast is de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van speekseltesten op geslachtsteroïden niet vastgesteld.

Ondanks het recent verbeterde vertrouwen in conventioneel gereguleerde hormoontherapie, worden in een aantal landen nog steeds samengestelde varianten voorgeschreven, vooral in de VS, het VK, Zuid-Afrika en Australië.

De herziene wereldwijde consensusverklaring over HST stelt dat "het gebruik van op maat samengestelde hormoontherapie niet wordt aanbevolen vanwege het gebrek aan regelgeving, strenge veiligheids- en werkzaamheidstests, standaardisatie van batches en zuiverheidsmaatregelen"^[47,p.314].

Meer recentelijk werd in de Scientific Statement van de Endocrine Society en de National Academies of Sciences, Engineering and Medicine geconcludeerd dat er geen reden was voor het routinematig voorschrijven van ongereguleerde, ongeteste en mogelijk schadelijke op maat

samengestelde bio-identieke hormoontherapieën, en dat er gevallen van endometriumkanker zijn gemeld als gevolg van inadequate progestagenen.^[75-77]

Het is daarom belangrijk dat regelgevers, medische genootschappen en zorgverleners vrouwen informeren dat de potentiële voordelen van samengestelde varianten van HST ook kunnen worden bereikt met conventioneel gereguleerde varianten van lichaamseigen HST, die grondig zijn getest op werkzaamheid en veiligheid.

Is het voorschrijven van testosteron bij vrouwen te laagdrempelig geworden?

Tot voor kort werd testosteron uitsluitend beschouwd als een mannelijk hormoon, ook al wordt het ook endogeen geproduceerd bij vrouwen, en werd het niet aanbevolen voor gebruik door vrouwen.

Tot zeer recent waren er geen preparaten goedgekeurd voor vrouwelijk gebruik in de menopauze, toen de Therapeutic Goods Administration in Australië het gebruik van een 1% testosteroncrème goedkeurde voor vrouwen met verminderd seksueel verlangen (hypoactive sexual desire disorder (HSDD)).

Over het algemeen wordt testosteron nog steeds off-label aan vrouwen voorgeschreven, met titratie van mannelijke testosteronpreparaten naar vrouwelijke doses, meestal 1/10e, om de totaal testosteronspiegel binnen het vrouwelijke fysiologische bereik te krijgen.

Er zijn nu goede gegevens voor de werkzaamheid en veiligheid van behandeling van HSDD met testosteron in de natuurlijke en chirurgische menopauze, zowel met als zonder 'standaard E + P HST' uit een aantal gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en systematische reviews en meta-analyses.^[78, 79]

Hoewel er bewijs is voor de veiligheid en werkzaamheid van testosteron alleen gebruikt in de menopauze, wordt over het algemeen aanbevolen om te beginnen met conventionele HST voordat testosteron wordt overwogen voor aanhoudende HSDD-symptomen om ervoor te zorgen dat vrouwen goed oestrogeen zijn, vooral vaginaal, voordat hun libido wordt verhoogd. De global consensus statement on testosterone for women beveelt een biopsychosociale benadering aan bij de beslissing of het voorschrijven van testosteron geïndiceerd is.^[80]

Er is echter nog steeds een gebrek aan bewijs voor de potentiële voordelen van testosteron bij vrouwen met andere menopauze-gerelateerde klachten zoals cognitie, stemming, energie en algemene levenskwaliteit, hoewel deze ook door de media worden gepromoot als potentiële voordelen van testosteron^[81]. In afwachting van de resultaten van goed opgezette studies om deze resultaten beter te evalueren, moet de primaire indicatie voor testosteron bij vrouwen voor HSDD blijven, en alle andere voordelen die zich voordoen moeten als secundair worden beschouwd^[82].

Wanneer moet HST worden gestart en gestopt?

De timing van het begin van HST is ook een controversiële kwestie in de menopauzeczorg. HST is voornamelijk onderzocht bij vrouwen die postmenopauzaal zijn (d.w.z. meestal 12 maanden na de laatste menstruatie) of, in sommige onderzoeken, in de late perimenopauze (d.w.z. na 6 maanden amenorroe met aanzienlijk verhoogde FSH-spiegels).

Moet HST vóór de menopauze worden gestart?

De perimenopauze begint tot 10 jaar of meer voor de laatste menstruatie en is een vaak verwaarloosde en slecht beheerde fase in de levensloop van een vrouw. Perimenopauzale vrouwen hebben vaak last van verschillende overgangs- en cyclusgerelateerde symptomen, die halverwege de 30 kunnen beginnen met het afnemen van de ovariële reserve. Een recent onderzoek toonde aan dat vrouwen die 'off-time' symptomen ervaren, dat wil zeggen, perimenopauze-gerelateerde menstratiecyclusveranderingen of symptomen in een tijdsbestek

voordat iemand ze verwacht, kunnen leiden tot slechtere scores op metingen van stress, tevredenheid en gezondheid.^[83]

Het voorschrijven van HST in de perimenopauze kan moeilijk zijn omdat de schommelingen in hormoonspiegels kunnen resulteren in episodes van oestrogeendeficiëntie die snel gevolgd worden door episodes van oestrogeenoverschot. Stijgingen in oestradiol en irregulaire cycli tijdens de overgang naar de menopauze kunnen te wijten zijn aan luteale stoornissen die lijken te worden veroorzaakt door langdurige hoge follikelstimulerend hormoonspiegels (FSH) in de folliculaire fase, met rekrutering van meerdere follikels tegelijk.^[84]

HST blijft een optie voor deze vrouwen als ze symptomatisch zijn, maar HST is in deze levensfase off-label. Er is aanzienlijk meer onderzoek nodig om de optimale HST-regimes voor perimenopauzale vrouwen te bepalen. Sequentiele hormoontherapie heeft de voorkeur, maar zelfs dit kan onregelmatige bloedingen veroorzaken.

Een andere optie bij perimenopauzale vrouwen die geen contra-indicaties hebben, is de conventionele gecombineerde orale anticonceptiepil op basis van ethinyloestradiol, of de nieuwere gecombineerde orale anticonceptiemiddelen op basis van estradiol of oestetrol. Het levonorgestrel intrauteriene apparaat is op dit moment ook een zeer nuttige optie en kan in combinatie met oestrogeen worden gebruikt als HST nodig is.

Een andere optie zou kunnen zijn om een agonist of antagonist van het gonadotrofine-releasing hormone (GnRH) te combineren met HST om residuele ovariële activiteit te onderdrukken. Dergelijke gecombineerde producten bestaan al voor de behandeling van bloedingsproblemen bij vleesbomen en endometriose, hoewel de afzonderlijke componenten ook zouden kunnen worden toegediend.^[85]

Niet-hormonale alternatieven, bijvoorbeeld neurokinine (NK) receptorantagonisten, kunnen in theorie worden overwogen, maar deze moeten nog worden onderzocht bij perimenopauzale vrouwen en bieden geen oplossing voor onregelmatige menstratiecycli of de behoefte aan anticonceptie.

Moet HST worden gestart bij oudere vrouwen ver voorbij de overgang naar de menopauze?

De meeste maatschappelijke aanbevelingen adviseren voorzichtigheid bij het voorschrijven van HST bij vrouwen van 60 jaar of ouder^[34, 46]. Dit advies is voortgekomen uit onderzoeken zoals het WHI, waar werd vastgesteld dat vrouwen die in hun zestigste en vooral in hun zeventigste met HST begonnen, een hogere incidentie van cardiovasculaire en veneuze trombo-embolische voorvallen, beroertes en borstkanker hadden dan vrouwen in hun vijftigste.^[23]

De meeste vrouwen in deze oudere leeftijdsgroep hebben weinig of geen VMS en eventuele VVA/GSM-symptomen kunnen effectief worden behandeld met vaginale oestrogeentherapieën. Tegelijkertijd is het belangrijk om te erkennen dat tot 30-40% van de vrouwen in de 60 en 10-15% in de 70 last heeft van VMS^[86, 87]. Nieuw optredende VMS in deze leeftijdsgroepen moet worden onderzocht op basis van de klinische presentatie, om etiologie zoals hyperthyreoïdie en feochromocytoom uit te sluiten.

Sommige vrouwen die ouder zijn dan 60 jaar laten zich buiten de richtlijnen om behandelen voor osteoporose met HST omdat ze niet-hormonale botsparende preparaten willen vermijden vanwege de bijwerkingen ervan; bij het maken van een weloverwogen beslissing moet de kosten-baten verhouding van alle preparaten zorgvuldig worden afgewogen.^[49]

Er ontstaan met name problemen wanneer vrouwen die al dan niet symptomatisch zijn, hun zorgverleners vragen om met HST te beginnen, omdat ze het gevoel hebben dat ze de kans hebben gemist om HST te gebruiken toen ze 50 waren, vanwege de bezorgdheid die de WHI/MWS-studies hebben opgeroepen of omdat hun zorgverleners hun HST 'voortijdig' hebben stopgezet.

Dergelijke vrouwen moeten worden geadviseerd dat het niet gebruikelijk is om de novo met HST te beginnen. Als echter met HST moet worden begonnen, is het belangrijk dat zeer lage doses worden voorgeschreven, idealiter met transdermaal oestrogeen, om bijwerkingen te voorkomen; bijvoorbeeld 25 µg oestradiolpleisters, 1 pompje oestradiolgel of 1 oestradiolspray transdermaal, met gemicroniseerd progesteron 100 mg of dydrogesteron 5 mg voor endometriumprotectie.

Wanneer moet HST worden gestopt?

De meeste regelgevende instanties zoals de Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) adviseren nog steeds dat HST in de laagste dosis en voor de kortst mogelijke duur moet worden gebruikt om de symptomen te verlichten, omdat HST het risico op sommige kankers, VTE en beroerte kan verhogen en omdat de risico's toenemen naarmate HST langer wordt gebruikt. Er is nu echter universele overeenstemming tussen nationale en internationale menopauzeverenigingen dat er geen arbitraire grenzen moeten worden gesteld aan de duur van het gebruik van HST.^[34, 46, 47]

In de IMS-beginselen over HST staat dat er geen redenen zijn om verplichte beperkingen te stellen aan de duur van HST. Of de therapie al dan niet wordt voortgezet, moet worden besloten door de goed geïnformeerde vrouw en haar zorgverlener, afhankelijk van de specifieke doelen en een objectieve inschatting van de lopende individuele voordelen en risico's^[34,p.111].

De moderne behandeling van de menopauze moet dus een persoonlijke benadering van de duur van het gebruik van HST omvatten.

Waarom is HST belangrijk?

Overmedicaliseren we de menopauze?

De menopauze op zich vereist geen behandeling, maar de schrijnende symptomen en aandoeningen die ermee gepaard kunnen gaan, rechtvaardigen wel behandeling. De huidige indicatie voor het gebruik van HST is de behandeling van VMS en VVA/GSM. Naar schatting 80% van de vrouwen heeft last van VMS, 25% van de vrouwen lijdt aan ernstige VMS en de mediane duur van de symptomen is 8-10 jaar (wat betekent dat de helft van de vrouwen de symptomen langer dan 8-10 jaar ervaart)^[88]. HST heeft in sommige landen ook een tweedelijnsindicatie voor de behandeling van osteoporose en tegen de leeftijd van 80 jaar zal tot 50% van de vrouwen osteoporose hebben als ze onbehandeld blijven.

Het is belangrijk om vrouwen vanaf het begin te adviseren dat menopauzesymptomen zoals VMS en slaapstoornissen^[89], stemmingswisselingen en hersenmist gewoonlijk met de tijd verbeteren en misschien geen behandeling nodig hebben^[50]. Het is moeilijk om te weten wanneer deze symptomen zullen verbeteren en het is belangrijk om vrouwen niet eindeloos te laten lijden als er voor een conservatieve aanpak wordt gekozen.

Het wordt algemeen erkend dat de overgang naar de menopauze vaak gepaard gaat met een aantal andere vervelende symptomen, zoals weinig energie, en spier- en gewrichtspijn, en dat HST ook een positieve invloed kan hebben op deze symptomen. Voorafgaand aan het voorschrijven moeten de belangrijkste symptomen worden geïdentificeerd en realistische doelen worden gesteld wat betreft de mate van verbetering die wordt verwacht, en ook op welke termijn een reactie op de behandeling wordt verwacht. Het uiteindelijke doel is om vrouwen te voorzien van wetenschappelijk onderbouwde informatie, zodat ze een geïndividualiseerde keuze kunnen maken die bij hen past.

Moeten we niet-hormonale alternatieven aanbevelen in plaats van of naast HST?

Hoe breder het arsenaal aan behandelingsopties, hoe gemakkelijker het is om de behandeling te individualiseren/personaliseren. Zoals eerder vermeld, moet elke medische behandeling worden

ondersteund door optimalisatie van de leefstijl, dieet, lichaamsbeweging, minimaliseren van alcohol en vermijden of stoppen met roken.

Vrouwen die zich presenteren met klachten rondom de menopauze moeten allemaal evidence-based, veilige, effectieve niet-hormonale en hormonale opties aangeboden krijgen als onderdeel van de behandeltoolkit^[41]. De opties moeten worden afgestemd op de individuele wensen en medische voorgeschiedenis - sommige vrouwen willen hormoontherapie vermijden of hebben er een contra-indicatie voor.

Het probleem is het gebrek aan goedgekeurde niet-hormonale therapeutische opties, wat leidt tot off-label gebruik van behandelingen zoals antidepressiva voor VMS. De Nice Guideline van 2015 adviseerde duidelijk dat selectieve serotonineheropnameremmers en serotonine- en noradrenalineheropnameremmers niet moeten worden gebruikt als eerstelijnsbehandeling van VMS bij vrouwen die geen contra-indicaties hebben voor HST.^[90]

Recent onderzoek heeft geleid tot een nieuwe klasse geneesmiddelen, de NK-receptorantagonisten, die in sommige landen al een vergunning hebben voor de behandeling van VMS^[91,92]. Dit biedt nog een goedgekeurde optie voor de behandeling van menopauzesymptomen, waardoor personaliseren van de therapie wordt vergemakkelijkt.

Therapeutische gebieden met onvervulde behoeften voor HST

Er zijn nog steeds belangrijke gebieden van onvervulde behoeften in de menopauzegeneeskunde waar HST van groot nut zou kunnen zijn, omdat de onderwerpen als taboe worden beschouwd of omdat onderzoek en ontwikkeling niet op deze gebieden zijn gericht:

- VVA/GSM/seksuele gezondheid: hoewel er nu tal van producten beschikbaar zijn voor de behandeling van VVA/GSM-symptomen, zijn vrouwen nog steeds erg terughoudend om deze symptomen te laten behandelen, omdat de patiënt zich ervoor schaamt, de zorgverlener het gesprek niet wil aangaan en de impact van deze symptomen wordt gebagatelliseerd^[93]. Net zo belangrijk is het beheer van seksuele gezondheidsproblemen zoals HSDD en het beschikbaar stellen van voldoende expertise en middelen om deze problemen aan te pakken met behulp van een biopsychoseksuele benadering met androgene producten die zijn goedgekeurd voor gebruik door vrouwen waar nodig.^[94]
- POI/vroege menopauze: dit blijven aandachtspunten omdat het publiek en de algemene zorgverleners zich onvoldoende bewust zijn van de impact die deze aandoeningen kunnen hebben, niet alleen op de levenskwaliteit maar ook op de gezondheid op lange termijn. Het is noodzakelijk dat vrouwen die POI/problemen in de vroege menopauze kunnen hebben, worden aangemoedigd zich in een vroeg stadium te melden, zodat ze gediagnosticeerd en effectief behandeld kunnen worden met HST, tenzij medisch gecontra-indiceerd. White Papers en bijgewerkte richtlijnen zijn belangrijk, maar alleen effectief als de informatie wereldwijd voldoende wordt verspreid en vertaald. De richtlijn POI van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) wordt momenteel geüpdatet en zal binnenkort worden gepubliceerd.^[95]
- Perimenopauze: hoewel dit al aan bod is gekomen, is het belangrijk om te benadrukken dat deze periode van het leven van een vrouw, naast menopauzegerelateerde symptomen, ook gepaard kan gaan met vervelende menstruatiestoornissen, PMS/PMDD en uitdagende seksuele gezondheidskwesties die een weloverwogen behandelingsregime vereisen.^[96]
- Iatrogene menopauze door:
 - Benigne aandoeningen/niet-hormoonafhankelijke kankers - het is zorgwekkend dat veel vrouwen met iatrogene menopauze, na een behandeling voor benigne of niet-hormoonafhankelijke tumoren, nog steeds geen behandeling met HST aangeboden krijgen. De korte- en langetermijnrisico's van POI en vervroegde menopauze op de kwaliteit van leven, multimorbiditeit en mortaliteit worden nu

goed erkend, vooral na bilaterale oophorectomie^[97]. De behandeling van kanker is te lang alleen gericht geweest op het verbeteren van de levensduur. Hoewel een lang leven belangrijk is, betekent dit weinig zonder een optimale algemene en seksuele kwaliteit van leven.^[98]

- Hormoonafhankelijke tumoren - onderzoek naar behandelingsopties die kunnen worden gebruikt na hormoonafhankelijke maligniteiten had al veel eerder moeten plaatsvinden [98]. Het is bemoedigend dat er nu onderzoek wordt gedaan naar enkele niet-hormonale therapeutische opties, bijvoorbeeld NK-receptorantagonisten die mogelijk kunnen worden gebruikt bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hormoonreceptorpositieve maligniteiten die een contra-indicatie hebben voor het gebruik van HST.

Waar is HST beschikbaar?

Vrouwen in lage- en middeninkomenslanden hebben beperkte of geen toegang tot HST - wat kan er gedaan worden?

Veel van wat er over HST wordt geschreven, gaat ervan uit dat het universeel toegankelijk is, wat zeker niet het geval is. In een aantal landen zijn er weinig of geen HST-opties beschikbaar. Zelfs waar HST beschikbaar is, ontbreekt het vaak aan expertise om het effectief, veilig en ethisch voor te schrijven. Daarom is het belangrijk dat pragmatische, regio/land/cultuurgevoelige benaderingen voor het beheer van de menopauze worden toegepast.^[99]

Nationale en internationale menopauzeverenigingen spelen een belangrijke rol in het voorzien van opleidingen in HST en menopauzeczorg. De IMS heeft momenteel een bereik van 64 aangesloten menopauzeverenigingen via de Council of Affiliated Menopause Societies (CAMS) en leden in 90 landen, die advies kunnen geven over optimale benaderingen die kunnen worden gebruikt in nationale en regionale omgevingen om de menopauze te beheren.

De CAMS biedt een innovatieve Toolkit voor het opstarten van een Menopauzevereniging en een 'Holding Hands Program' waarin kleine verenigingen worden ondersteund door grotere verenigingen. Maandelijks 'Menopause Hour' webinars geven informatie in lokale talen over kwesties van nationaal en regionaal belang. Deze programma's hebben gezorgd voor een belangrijke begeleiding bij de oprichting en de verdere groei van menopauze verenigingen over de hele wereld. Menopauzeverenigingen worden nu opgestart in regio's in de wereld zoals Afrika en het Midden-Oosten waar weinig of geen menopauzeverenigingen bestonden. De voortdurende groei van menopauze verenigingen over de hele wereld is van vitaal belang om de kritieke onbeantwoorde nood aan opleiding van zorgverleners in de menopauze zorg aan te pakken en om vrouwen van middelbare leeftijd te onderwijzen over de impact van de menopauze op hun gezondheid en welzijn.

Creëren influencers (medisch, politiek en sociaal) onrealistische verwachtingen of herstellen ze de balans naar waar die zou moeten zijn?

Er is een recente 'renaissance' geweest in het beheer van de menopauze in een aantal landen, vooral in het VK, waar de erkenning van de mogelijke impact van de menopauze eindelijk onder de aandacht is gebracht van het publiek, de zorgverleners en, allerbelangrijkst, de beleidsmakers.

In het Verenigd Koninkrijk zijn politieke 'tsars' voor de menopauze en HST en ambassadeurs voor de gezondheid van vrouwen aangesteld om toezicht te houden op de beschikbaarheid van HST om ervoor te zorgen dat dit eerlijk verdeeld wordt tegen een eerlijke prijs voor het publiek.

Hoewel deze empowerment van vrouwen om hulp te zoeken voor hun menopauze grotendeels een positieve ontwikkeling is, zijn er enkele onverwachte gevolgen geweest die minder wenselijk zijn:

- onrealistische verwachtingen van wat bereikt kan worden met de momenteel beschikbare behandelopties, waaronder HST;
- teleurstelling als HST niet het gewenste effect heeft op symptoomverlichting, met name voor stemmings- en cognitiegerelateerde problemen;
- teleurstellen als er onverwachte bijwerkingen zijn;
- moeilijke toegang tot HST of onderbreking van HST-leveringen;
- Moeilijkheden om toegang te krijgen tot primaire of secundaire gezondheidszorg in de menopauze door een gebrek aan middelen of expertise;
- commercialisering van het beheer van de menopauze met het risico op overdiagnostiek en overbehandeling;
- ongereguleerd advies en ondersteuning door zelfbenoemde experts met weinig of geen opleiding

Over het geheel genomen zijn deze gevolgen gedeeltelijk ontstaan omdat deze 'renaissance' werd aangedreven door het publiek en beroemdheden in de media, eerder dan door gezondheidsdepartementen van de overheid. Het is daarom belangrijk dat gecoördineerde benaderingen van het beheer van de menopauze volledig worden ontwikkeld door gezondheidsdepartementen om te zorgen voor voldoende klinische en educatieve middelen, en gelijke toegang tot evidence-based advies, HST en alternatieven.

Mogelijke belangenverstrengeling

De kwestie van potentiële belangenconflicten en de rol van de farmaceutische industrie is een bijzonder netelige kwestie in de menopauze geneeskunde - misschien meer dan in vele andere domeinen van de geneeskunde. De invloed van farmaceutische bedrijven in de menopauzezorg is bijzonder moeilijk te aanvaarden bij diegenen die menen dat de menopauze een natuurlijke fase is in de levensloop van een vrouw en op zich geen behandeling vereist, en zelfs bij diegenen die aanvaarden dat ernstige symptomen geassocieerd met de menopauze een behandeling rechtvaardigen.

Hoewel het begrijpelijk is dat sommigen samenwerking met de farmaceutische industrie als onethisch beschouwen, kunnen gezondheidsafdelingen en onderzoeksbureaus van de overheid de kosten van alle gerandomiseerde onderzoeken niet dragen. Zonder de farmaceutische industrie zou een aanzienlijk deel van het onderzoek naar en de ontwikkeling van medicijnen en niet-publiciteitsgerichte voorlichting niet plaatsvinden.

Het standpunt van de IMS en de meeste menopauze verenigingen is dat samenwerking met de farmaceutische industrie ethisch kan zijn zolang de primaire doelstellingen als volgt zijn:

- de primaire begunstigde van de samenwerking is de vrouw/patiënt/publiek;
- elke samenwerking is volledig transparant met vermelding van alle mogelijke belangenconflicten;
- Onderzoek naar en ontwikkeling van medicijnen richt zich op onvervulde therapeutische behoeften en is niet alleen bedoeld om de financiële winst te vergroten;
- de richting van elke educatieve ondersteuning is onbeperkt, niet-promotioneel en ontwikkeld door menopauze verenigingen, niet door de farmaceutische industrie.

Als er minder vertrouwen moet zijn in de steun van organisaties met winstoogmerk, is het natuurlijk noodzakelijk dat de ministeries van Volksgezondheid wereldwijd voldoende middelen ter beschikking stellen voor onafhankelijk onderzoek door onderzoekers geleid onderzoek en ontwikkeling, en voor de opleiding van medische zorgverleners in het beheer van problemen in verband met de menopauze, vooral in landen met een laag of gemiddeld inkomen. Gelijkwaardige ethische normen moeten natuurlijk ook worden gevolgd in door de overheid gefinancierde studies.^[100]

Rol van de regelgevers

De belangrijkste rol van regelgevende instanties zoals het EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use), de FDA en de MHRA is het beschermen en verbeteren van de volksgezondheid. Terwijl ze optreden als poortwachters voor de veiligheid van de introductie van nieuwe geneesmiddelen, is het belangrijk dat ze over voldoende expertise beschikken, of zich hiervan bedienen, om een evenwichtig oordeel te kunnen vellen over de producten die ze beoordelen.

Het zou daarom verstandig zijn als deze autoriteiten routinematig zouden samenwerken met de nationale en internationale menopauzeverenigingen die de zorgverleners vertegenwoordigen die zorgen voor de vrouwen voor wie deze producten bedoeld zijn. Voorbeelden van waar deze samenwerking de menopauze geneeskunde ten goede zou kunnen komen zijn de volgende:

- de toename van het aantal voorschrijvers/klinieken van samengestelde bio-identieke hormonen in sommige landen, ondanks de beschikbaarheid van conventioneel gereguleerde HST;
- de weigering om in sommige landen de 'standaard' zwarte doos-waarschuwingen (bijv. voor hart- en vaatziekten/dementie/borstkanker/endometriumkanker) van laaggedoseerde lokale oestrogeentherapieën te verwijderen, ondanks de afwezigheid van enig bewijs van schade;
- de inconsistente aanpak van regelgevende instanties wereldwijd bij het verlenen van productlicenties; het levonorgestrel intrauteriene spiraal is bijvoorbeeld niet goedgekeurd als onderdeel van HST in de VS en Canada;
- de terughoudendheid om testosteron te goed te keuren voor gebruik door vrouwen, wat momenteel alleen in Australië is toegestaan;
- de neiging om zich te concentreren op één aspect van het risico van HST, bijvoorbeeld borstkanker, terwijl geen rekening wordt gehouden met de algehele baten/risicoverhouding^[101]. Tenzij er specifieke redenen zijn waarom er nationale/regionale verschillen zouden moeten zijn, is een consistente aanpak van deze en andere kwesties wereldwijd belangrijk om vertrouwen te wekken en universele toegang tot veilige en effectieve producten te vergemakkelijken, zonder geografische of etnische discriminatie.

Belang van de IMS en andere menopauzeverenigingen

Menopauzeverenigingen spelen een belangrijke rol in het bevorderen van het begrip, de behandeling en het beheer van de menopauze en de gezondheid van vrouwen in het midden van hun leven. Het werk van deze verenigingen omvat:

- de voortgang van onderzoek;
- de ontwikkeling en verspreiding van voorlichting voor zorgverleners, vrouwen en gemeenschappen;
- pleitbezorging voor overheidsbeleid en financiering;
- bevordering van gelijke inclusie en toegang tot behandeling;
- het aanpakken van verkeerde informatie en stigma.

Er zijn nationale en regionale verenigingen die zich richten op lokale kwesties en resultaten, en de IMS, als de enige wereldwijde menopauzevereniging, brengt ze samen via de CAMS om de verwezenlijking van haar visie te ondersteunen.

Als CAMS-leden werken de verenigingen samen om hulpmiddelen te ontwikkelen, informatie te delen en elkaar te promoten zodat hun belangrijke werk een voordeel is voor zorgprofessionals en vrouwen buiten de grenzen van hun land/regio. De IMS werkt via het CAMS Holding Hands-

programma samen met zorgprofessionals om menopauzeverenigingen op te richten in gebieden waar er geen zijn. De IMS, in samenwerking met CAMS-leden, creëert ultramoderne educatieve middelen en evenementen. Ontwikkeld en ondersteund door 's werelds toonaangevende experts op het gebied van menopauze en de gezondheid van vrouwen in het midden van hun leven, zorgen deze middelen ervoor dat de nieuwste wetenschap en opkomende trends van over de hele wereld worden gepromoot en toegankelijk worden gemaakt voor zorgprofessionals en vrouwen.

Deze uitgebreide portefeuille van evenementen en educatieve middelen, die in meerdere talen zijn vertaald en waarvan er veel gratis beschikbaar zijn, vergroten de kennis, bevorderen het bewustzijn tussen culturen en verbeteren de toegankelijkheid in achtergestelde gebieden. HST is een belangrijk onderwerp in dit portfolio dat het volgende omvat:

- een tweejaarlijks wereldcongres over menopauze;
- Wereld Menopauze Dag;
- het tweemaandelijks tijdschrift Climacteric;
- IMPART, een gratis online cursus voor zorgverleners;
- een overzicht door deskundigen van belangrijke wetenschappelijke artikelen (Menopause Live);
- een maandelijks webinarserie;
- een maandelijks interviewserie;
- een maandelijks CAMS-webinar;
- de klinische colloquiumserie - actuele rondetafelgesprekken tussen menopauzespecialisten van de toekomst en vooraanstaande deskundigen;
- een update van de IMS-aanbevelingen over de gezondheid van vrouwen tijdens het leven en de menopauze, waarna een verdere herziening van de wereldwijde consensusverklaring over HST zal worden gepubliceerd;
- een samenwerkingsverband van het IMS met de ESHRE, de American Society for Reproductive Medicine (ASRM) en het Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI), dat een recente update van de ESHRE POI-richtlijn mogelijk heeft gemaakt;
- Menopause Info, met wetenschappelijk onderbouwde en betrouwbare informatie voor vrouwen.

Het is essentieel dat alle menopauze verenigingen en gezondheidsorganisaties op nationaal en globaal niveau samenwerken om de gepolariseerde standpunten over de menopauze aan te pakken waardoor vrouwen zich vaak verward en machteloos voelen. De enige manier om een toekomstig ethisch beheer van de menopauze te ontwikkelen en te promoten, zowel vanuit praktisch als ambitieus perspectief, is door samen te werken als één menopauzegemeenschap.

Toekomstige hoop voor menopauzezorg

We hebben een lange weg afgelegd sinds de eerste commercieel verkrijgbare oestrogenen en progestagenen. Op dit moment lijkt conventionele, lichaamsidentieke HST enkele voordelen te bieden ten opzichte van geconjugeerde oestrogenen en synthetische androgene progestagenen. Het is teleurstellend dat de regelgevende richtlijnen de verschillen in biologische en klinische effecten met meer 'natuurlijke' types van conventioneel gereguleerde HST niet erkennen. Uitgebreide financiering van onderzoek naar de menopauze is van cruciaal belang om de voordelen en veiligheid van moderne soorten HST verder te evalueren en om nieuwe behandelopties te ontwikkelen en te identificeren die nadelige effecten minimaliseren en voordelen maximaliseren. Een belangrijke prioriteit in het onderzoek is het kritisch evalueren van het idee dat door sommige instanties en media wordt gebezigd, dat alle soorten HST een identieke invloed hebben op gezondheidsproblemen die verband houden met de menopauze.

Door middel van onderzoekssamenwerking met de farmaceutische industrie zijn TSEC's en selectieve oestrogeenreceptormodulatoren ontwikkeld als behandelmethoden die de voordelen behouden en de bijwerkingen minimaliseren. Voortdurend onderzoek en ontwikkeling van aanvullende, cognitieve en geregistreerde niet-hormonale benaderingen voor vrouwen die geen HST kunnen of willen gebruiken, is van cruciaal belang. Een ander voorbeeld van samenwerking met de industrie is het verbeterde begrip van de hypothalamische, pathofysiologische processen die leiden tot het ontstaan van menopauzeklachten. Deze samenwerking heeft geresulteerd in nieuwe therapeutische opties zoals de NK-receptorantagonisten die kunnen worden gebruikt door vrouwen die geen HST willen gebruiken of een contra-indicatie voor HST hebben, en in afwachting van de resultaten van lopende onderzoeken, ook voor vrouwen met een voorgeschiedenis van hormoongevoelige maligniteiten, die aantoonbaar de grootste behoefte hebben.

Een beter begrip van farmacogenetica zal echt geïndividualiseerde therapeutische opties voor de behandeling van aan de menopauze gerelateerde symptomen vergemakkelijken en ook de kosten-baten analyse ten gunste van primaire preventie veranderen bij vrouwen die verondersteld worden een risico te lopen op de complicaties op lange termijn van de natuurlijke menopauze. Adviesorganen zoals de United States Preventive Services Taskforce (USPSTF) bevelen momenteel geen HST aan voor primaire preventie^[102] ondanks het gunstige bewijs voor bot- en cardiovasculaire voordelen en de langdurige kritiek van menopauzedeskundigen.^[103, 104]

Conclusies

De menopauze is een belangrijke stap op het pad van de levensloop van een vrouw en kan een evolutionaire betekenis hebben voor *de Homo sapiens*. Hoewel de menopauze al een erkende fase was in de tijd van Hippocrates, is ze belangrijker geworden omdat ze voor veel vrouwen een levensfase in het midden van hun leven is geworden en daarom niet moet worden beschouwd als een onderdeel van het verouderingsproces.

Hoewel de nadruk de laatste tijd ligt op het empoweren van vrouwen om hun storende symptomen van de menopauze proactief te verbeteren, is het ook belangrijk om een positieve kijk op de menopauze te promoten als een natuurlijke fase in het leven van een vrouw en een kans om huidige en toekomstige gezondheidsproblemen opnieuw te evalueren en aan te pakken.

Het stoppen van de ovariële activiteit kan vrouwen bevrijden van vervelende cyclusgerelateerde symptomen zoals PMS/PMDD, menstruele migraine en pijnlijke zware menstruaties^[105]. Het is ook een kans om bevrijd te worden van zorgen over zwangerschap en biedt vrouwen de mogelijkheid om nieuwe kansen in hun levensloop te verkennen.

Wereldwijd bestaat er een grote behoefte aan gemakkelijke toegang tot wetenschappelijk onderbouwde informatie en veilige en effectieve behandelingsopties voor degenen die behandeling nodig hebben. Voortdurende vooruitgang in de opleiding van zorgverleners en de educatie van vrouwen van middelbare leeftijd zal niet alleen de individuele, maar ook de maatschappelijke gezondheid en productiviteit optimaliseren en de last verminderen van niet-overdraagbare ziekten die een belangrijk gezondheidsprobleem vormen in de eenentwintigste eeuw.

Het wereldwijd bevorderen van zorg en voorlichting over de menopauze kan ook helpen misvattingen uit de wereld te helpen en stigma's over de menopauze en het ouder worden van vrouwen meer in het algemeen te verminderen, en daardoor meer vrouwen aanmoedigen om de zorg te zoeken die ze nodig hebben om hun gezondheid op middelbare leeftijd en daarna te optimaliseren. Zorgverleners over de hele wereld hebben de plicht om een ondersteunende, informatieve omgeving te bieden waar vrouwen vrijuit de menopauze kunnen bespreken zoals die hen individueel beïnvloedt, hun zorgen en prioriteiten kunnen uiten en persoonlijke zorg kunnen krijgen om hun gezondheid en welzijn in de tweede helft van hun leven te optimaliseren.

Key note

Hoewel de meeste persoonlijke ervaringen met de menopauze betrekking hebben op cisgender vrouwen (die als vrouw geboren zijn en zich als vrouw identificeren), hebben transgender mannen en sommige mensen die zich noch als man noch als vrouw identificeren ook ervaring met de menopauze. Dit witboek verwijst naar 'vrouwen' in overeenstemming met de beschikbare gegevens, die niet routinematig de geslachtsidentiteit identificeren.

Er is een schaarste aan direct beschikbare gegevens over de ervaringen van transgenders en genderdiversiteiten in de menopauze. Trans- en genderdiverse mensen hebben unieke leeftijdsgerelateerde gezondheidsbehoeften waar klinici rekening mee moeten houden, inclusief doorverwijzing naar gespecialiseerde diensten indien nodig.^[106]

Disclosure statement

N. Panay heeft honoraria voor advieswerk en sprekersbureau ontvangen van Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex en Viatrix.

S.B. Ang heeft honoraria en reisbeurzen ontvangen van Organon, Novo Nordisk, Pfizer en Amgen en is momenteel algemeen secretaris van de IMS.

R. cheshire heeft geen potentiële belangenconflicten te melden.

S.R. Goldstein meldt de volgende huidige potentiële belangenconflicten: Astellas Pharma en Pfizer, voor wie hij deelneemt aan een adviesraad gynaecologie (GYN); Bayer en Mithra, als Data and Safety Monitoring Board (DSMB); Mylan, voor de klinische Adjudication Committee; Cook Obstetrics/Gynecology (OB/GYN), als consultant.

P. Maki zit in de adviesraad van Astellas en Bayer en heeft aandelen in Estrigenix, MidiHealth en Respin.

R.E. Nappi heeft honoraria ontvangen voor advieswerk en als sprekers van Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatrix en Vichy Laboratories.

Financiering

Nul.

This White Paper has been translated by Marije Geukes MD PhD, Simone Oudshoorn MD PhD and Femi Janse MD PhD, Dutch Menopause Society.

References

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.

- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyooden NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas.* 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause.* 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021-2030). *Eur J Ageing.* 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science.* 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature.* 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/ s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol.* 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet.* 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016. 00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature.* 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution.* 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int.* 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history.* vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies.* 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life.* London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA.* 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause.* London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause.* London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet.* 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.

- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women's health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409–e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/14651858.cD002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner's toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.

- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’ perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] 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;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] 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. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.

- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanusca O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.

- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust.* 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric.* 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health.* 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause.* 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep.* 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause.* 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med.* 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause.* 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with

- menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comminos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women's experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

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 lichaamsgelijkende 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 progesterone-intolerantie 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 testosteron-suppletie 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 evidence-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*