

HORMOONTHERAPIE VAN KLACHTEN IN HET CLIMACTERIUM EN DE POSTMENOPAUZE

Versie 1.0

Discipline
Verantwoording

Monodisciplinair
NVOG

Omschrijving van het probleem

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Definitie

Deze richtlijn handelt over hormoontherapie voor vrouwen in het climacterium of in de postmenopauze. Voor de bewijskrachtniveaus wordt verwezen naar de leidraad voor het opstellen van richtlijnen. Hormoontherapie (HT) is de behandeling met oestrogenen, zo nodig gecombineerd met progestagenen.

Etiologie

De overgang (het climacterium, perimenopauze) is de levensfase waarin verschijnselen van veranderende oestrogeenproductie duidelijk worden, meestal in de vorm van veranderingen in het bloedingsspatroon en het optreden van vasomotore symptomen en daarmee samenhangende klachten. De menopauze is de laatste bloeding uit het endometrium als gevolg van een natuurlijke endogene hormonale invloed uit het ovarium en wordt retrospectief vastgesteld na 1 jaar. De postmenopauze is de levensfase na de menopauze.

De mediane menopauzeleeftijd in Nederland is 51 jaar. Er is epidemiologisch onderzoek dat beweert dat de menopauzeleeftijd door roken of hysterectomie met twee tot drie jaar wordt verlaagd. Ongeveer 10% van de vrouwen ervaart de menopauze voor het 46e levensjaar. Bij uitval van de ovariële functie voor het 40e levensjaar spreekt men van prematuur ovarieel falen (POF), hetgeen bij 1% van de vrouwen voorkomt (zie NVOG-richtlijn 39)¹. Na het 40e levensjaar wordt dit beschouwd als een fysiologische menopauze.

Doelstelling van deze richtlijn

Deze richtlijn heeft als doel de begeleiding en behandeling van vrouwen in de doelgroep, dat wil zeggen vrouwen met climacteriële of postmenopauzale klachten, te optimaliseren en daarmee een betere kwaliteit van leven te realiseren. In deze richtlijn wordt een bespreking gegeven van de diagnostiek bij klachten die mogelijk zijn gerelateerd aan de overgang, en van de symptomatologie en problemen in de overgang en de postmenopauze. De indicaties en contra-indicaties en de te verwachten voor- en nadelen van HT worden besproken. Er zal inzicht worden gegeven in de diverse behandel mogelijkheden.

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostiek

De postmenopauze wordt gekenmerkt door een hypergonadotrope hypo-oestrogene amenorroe. De klinische diagnose 'menopauze' wordt in retrospect gesteld bij een amenorroeduur van 12 maanden.

De diagnose 'overgang' wordt aannemelijk gemaakt op basis van anamnestiche gegevens: leeftijd en symptomatologie. Aanvullende hormoonbepalingen (FSH en estradiol) kunnen de diagnose onderbouwen, maar de predictieve waarde voor het tijdstip van optreden van de menopauze is gering, omdat de concentraties sterk kunnen variëren. Hormoononderzoek moet daarom worden afgeraden, behalve als er verdenking op POF bestaat. Voor de diagnostiek bij verdenking op POF wordt verwezen naar NVOG-richtlijn 39¹.

Endocrinologie

Na de menopauze blijft het ovarium androgenen produceren. Het grootste deel van het oestrogeen in de circulatie wordt geproduceerd vanuit perifere (vetweefsel) aromatisering van androsteendion afkomstig uit het ovarium en de bijnier. Obesitas en het stijgen van de leeftijd zijn de belangrijkste determinanten voor de geproduceerde hoeveelheid oestron, dat gevormd wordt uit androsteendion en andere precursors.

De hoeveelheid perifere conversie van androgeen naar oestrogeen verklaart dat adipeuze postmenopauzale vrouwen over het algemeen minder overgangsklachten hebben, maar door endogene oestrogeenproductie in de postmenopauze is er een verhoogd risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom.

Symptomatologie

Typische overgangsverschuinselen zijn: irregulaire menstruele cyclus, vasomotore symptomen (opvliegers, [nachtelijke] transpiratieaanvallen), en urogenitale-atrofiesymptomen². De vasomotore symptomen kunnen sterk variëren in frequentie en ernst en houden gemiddeld ongeveer vijf jaar aan. Daarnaast kunnen symptomen voorkomen die niet typisch zijn voor de overgang, zoals slaapstoornissen, vermoeidheid, prikkelbaarheid, gejaagdheid, stemmingswisselingen, gewrichtsklachten, droge huid, droge ogen en libidoverlies. De ernst van deze klachten is gerelateerd aan die van de vasomotore klachten².

Chronische aandoeningen

Langdurig verlaagde oestrogeenconcentraties worden in verband gebracht met een toename van enkele chronische aandoeningen na de menopauze^{3,4,5,6}. Het duidelijkst wordt dit waargenomen bij vrouwen die op jonge leeftijd de menopauze bereiken en/of later begonnen met menstrueren en derhalve gedurende minder jaren endogene oestrogeenproductie hadden. Dit verband is aangetoond bij een menopauzeleeftijd voor het 46e levensjaar.

- *Conclusie 1.* Er zijn aanwijzingen dat een langere reproductieve periode de sterfte aan heupfracturen verlaagt (bewijskracht niveau B) [3].
- *Conclusie 2.* Het is aannemelijk dat een lagere menopauzeleeftijd gerelateerd is aan een hogere (cardiovasculaire) sterfte (bewijskracht niveau B)^{4,5,6}.

Osteoporose

De met de overgang en veroudering samenhangende toegenomen botstofwisseling leidt tot relatief meer botresorptie, waardoor osteoporose kan ontstaan en dientengevolge het risico op fracturen van in het bijzonder wervels, heup en pols stijgt^{3,7}. Vrouwen verliezen tijdens het leven 40-50% van hun botmassa, waardoor 1 op de 4 vrouwen ouder dan 50 jaar osteoporose krijgt. In Nederland komen 65.000 osteoporotische fracturen per jaar voor bij vrouwen. Bij elke standaarddeviatiedaling van de botmineraaldichtheid verdubbelt de kans op fracturen⁷.

Coronaire hartziekte

Het risico op atherosclerotische vaataandoeningen neemt toe na de menopauze, resulterend in meer coronaire hartziekte en overlijden hieraan^{4,5,6}. Deze toename gaat gepaard met ongunstige veranderingen in meerdere risicofactoren voor atherosclerose, zoals lipiden, stollingsfactoren, homocysteïne en endotheelfactoren.

Neurologische aandoeningen

De leeftijdspecifieke incidentie van de ziekte van Alzheimer is voor vrouwen hoger dan voor mannen. De betekenis van de menopauze als risicofactor voor cognitieve stoornissen en dementie is niet duidelijk^{8,9}. Er zijn aanwijzingen dat meer jaren endogene oestrogeenproductie geassocieerd is met minder leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang¹⁰.

Therapieën

De beschikbare therapieën kunnen globaal worden onderverdeeld in conventionele hormonale, alternatieve hormonale, niet-hormonale medicamenteuze behandelvormen en plantaardige middelen.

Conventionele hormoonbehandeling

Oestrogeen

Bewezen voordelen

In principe is systemische en continue behandeling met oestrogeen of met een preparaat met oestrogene werkzaamheid de primaire keus van behandeling bij overgangsklachten. Oestrogeenbehandeling is bewezen effectief ter verlichting van vasomotore en urogenitale klachten. Vermindering van atypische klachten is ook mogelijk, met name als er vasomotore klachten aanwezig zijn.

- *Conclusie 3.* Het is aangetoond dat orale HT een effectieve behandeling bij opvliegers en nachtelijke transpiratieaanvallen is. Het effect blijft behouden in onderzoeken met een duur van 3 maanden tot 3

jaar en de gemiddelde reductie van het aantal opvliegers in vergelijking met placebo is 75% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 64,3-82,3%) met HT. De ernst van de opvliegers vermindert significant in vergelijking met placebo (Odds Ratio [OR] 0,13; 95%-BI 0,07-0,23%) (bewijskracht niveau A1)¹¹.

- **Conclusie 4.** Het is aangetoond dat transdermale en intranasale toediening van oestrogeen even effectief is als orale toediening in de behandeling van overgangsklachten (bewijskracht niveau A2)^{12 13 14 15 16}.

Hormoontherapie had ten aanzien van de kwaliteit van leven van vrouwen in de Women's Health Initiative (WHI)-studie alleen een positief effect op slaapstoornissen bij vrouwen die bij aanvang van het onderzoek vasomotore klachten hadden¹⁷.

- **Conclusie 5.** Het is aangetoond dat orale HT de kwaliteit van leven in een populatie asymptomatische postmenopauzale vrouwen van gemiddeld 63 tot 67 jaar niet verbetert of zelfs verslechtert (bewijskracht niveau A2)^{17 18}.

In zowel gerandomiseerd placebogecontroleerd als observationeel onderzoek is een verslechtering van urine-incontinentie gerapporteerd bij HT met oraal of transdermaal oestrogeen, alleen of gecombineerd met progestageen (oraal oestrogeen: Relatief Risico [RR] 1,54; 95%-BI 1,44-1,65)^{19 20}. Deze bevindingen wijken af van de effectiviteit van oestrogeentoediening beschreven in de Cochrane review, waarin vooral kleine studies met beperkte follow-up zijn geëvalueerd (RR voor verbetering 1,61; 95%-BI 1,04-2,49)²¹.

- **Conclusie 6.** Het is aannemelijk dat HT urine-incontinentie verergert bij vrouwen die profylactisch HT voorgeschreven krijgen om kwalen op oudere leeftijd te voorkomen (bewijskracht niveau B)^{19 20}.

De frequentie van recidiverende urineweginfecties kan verminderen met oestrogeentoediening (OR 2,51; 95%-BI 1,48-4,25), waarbij vaginale toediening effectiever is dan orale. Zowel systemische als vaginale toediening van oestrogeen hebben dezelfde positieve effecten op klachten t.g.v. vaginale atrofie²². Mictieklachten op basis van urogenitale atrofie kunnen verminderen tijdens oestrogeen therapie, vooral tijdens vaginale toediening²³.

Bij afwezigheid van systemische klachten heeft vaginale toediening met oestriol of estradiol voor behandeling van recidiverende urineweginfecties en vaginale atrofie de voorkeur boven oraal oestrogeen, vanwege het ontbreken van systemische effecten.

- **Conclusie 7.** Het is aannemelijk dat vaginale toediening van oestrogeen de frequentie van recidiverende urineweginfecties en klachten t.g.v. vaginale atrofie reduceert (bewijskracht niveau B)^{22 23}.

Botresorptie wordt afgeremd met oestrogeenbehandeling (al dan niet gecombineerd met een progestageen) en voor een enkele hormoonbehandeling is ook een verminderde incidentie van osteoporotische fracturen beschreven (hazard ratio [HR] 0,76; 95%-BI 0,69-0,83)²⁴. Hoewel niet alle hormoon(combinatie)behandelingen onderzocht zijn op fractuurincidentie, is het aannemelijk dat hierin geen of weinig onderscheid gemaakt hoeft te worden. Op theoretische gronden moet bij lagere doseringen rekening gehouden worden met minder effectiviteit.

- **Conclusie 8.** Het is aangetoond dat HT een vermindering geeft van het totaal aantal fracturen, het aantal heupfracturen, wervelfracturen en polsfracturen bij postmenopauzale vrouwen (bewijskracht niveau A2)^{24 25 26 27 28}.

Mogelijke voordelen

Hoewel veel observationeel en experimenteel onderzoek aannemelijk heeft gemaakt dat oestrogeengebruik een beschermende invloed uitoefent op coronaire hartziekte, waarbij het observationele onderzoek gekenmerkt wordt door een 'healthy user' bias, hebben enkele gerandomiseerd gecontroleerde trials bij vrouwen ouder dan 60 jaar aangetoond dat er geen bescherming is en dat zelfs een verhoogd risico bestaat in het eerste jaar na aanvang van de behandeling (zie tabel 1)^{29 30 31}. Een verhoogd risico op coronaire hartziekte wordt niet gezien bij vrouwen die korter dan 10 jaar postmenopauzaal zijn (HR 0,89; niet significant)³¹.

Tabel 1: Resultaten uit de gerandomiseerde hormooninterventie studies van de Women's Health Initiative¹

aandoening	gecombineerd oestrogeen-progestageen					oestrogeen alleen				
	placebo ²	CEE/MPA ²	RR (95%-BI)	extra 5-jaars risico per 1000 vrouwen	[ref.]	placebo ²	CEE ²	RR (95%-BI)	extra 5-jaars risico per 1000 vrouwen	[ref.]
borstkanker	30	38	1,24 (1,01-1,54)	+ 4	[32]	33	26	0,77 (0,59-1,01)	- 3,5	[2]
coronaire hartziekte	33	39	1,24 (1,00-1,54)	+ 3	[31]	54	49	0,91 (0,75-1,12)	- 2,5	[2]
beroerte	21	29	1,41 (1,07-1,85)	+ 4	[29]	32	44	1,39 (1,10-1,77)	+ 6	[2]
veneuze trombo-embolie	16	34	2,11 (1,58-2,82)	+ 9	[29]	21	28	1,33 (0,99-1,79)	+ 3,5	[2]
dementie ³	22	45	2,05 (1,21-3,48)	+ 11,5	[33]	25	37	1,49 (0,83-2,66)	+ 6	[3]
colonkanker	16	10	0,63 (0,43-0,92)	- 3	[29]	16	17	1,08 (0,75-1,55)	+ 0,5	[2]
endometrium-kanker	6,9	5,6	0,81 (0,48-1,36)	- 0,7	[34]	-	-	-	-	-
ovariumkanker	2,7	4,2	1,58 (0,77-3,24)	+ 0,8	[34]	-	-	-	-	-
heupfractuur	16	11	0,67 (0,47-0,96)	- 2,5	[24]	17	11	0,61 (0,41-0,91)	- 3	[2]
totaal fracturen	199	152	0,76 (0,69-0,83)	- 23,5	[24]	195	139	0,70 (0,63-0,79)	- 28	[2]
totale mortaliteit	53	52	0,98 (0,82-1,18)	- 0,5	[29]	78	81	1,04 (0,88-1,22)	+ 1,5	[2]

1. Gemiddelde leeftijd 63 jaar, range 50-79 jaar.

2. Aantal patiënten per 10.000 vrouwen per jaar.

3. Subgroep met leeftijd ouder dan 65 jaar.

CEE geconjugeerde equine oestrogenen; MPA medroxyprogesteronacetaat; RR relatief risico; BI betrouwbaarheidsinterval.

Observationeel en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek heeft voor gecombineerde HT een verminderd risico voor colorectaal carcinoom (HR 0,63; 95%-BI 0,43-0,92) gevonden^{29 36}. Evenwel was de tumor, bij de patiënten bij wie deze werd gevonden, reeds in een vergevorderd stadium³⁷. Tijdens profylactisch gebruik van oestrogeen alleen werd geen effect gevonden op het risico op colorectaal carcinoom²⁸. Er zijn onvoldoende argumenten om HT uitsluitend voor preventie van colorectaal carcinoom voor te schrijven.

- **Conclusie 9.** Het is aangetoond dat gecombineerde HT een daling geeft van het risico op coloncarcinoom (bewijskracht niveau A2)^{29 36 37}.

Ten aanzien van preventieve effecten op dementie en cognitieve functie spreken verschillende studies elkaar tegen. Mogelijk dat bij vroeg starten en het vervolgens zeer langdurig gebruik van oestrogeenbehandeling sprake is van bescherming, terwijl bij starten op latere leeftijd dit effect wordt gemist^{9 38 39}.

- **Conclusie 10.** Het is aangetoond dat de algemene cognitieve functie van gezonde postmenopauzale vrouwen niet verbetert door HT (bewijskracht niveau A1)^{9 10 38 39 40}.
- **Conclusie 11.** Het is aannemelijk dat tijdens orale HT bij vrouwen op hoge leeftijd het risico op dementie toeneemt (bewijskracht niveau B)^{33 34 35}.

Voor sommige parameters voor seksueel functioneren - vaginale droogheid en zin en bevrediging in seks - is een gunstig effect van HT beschreven^{41 42}.

- **Conclusie 12.** Het is aangetoond dat HT een verbetering kan geven van een aantal aspecten van het seksueel functioneren, waarbij dit resultaat slechts in één RCT is aangetoond voor tibolon en in één RCT voor gecombineerd oestrogeen-androgeentherapie (bewijskracht niveau A2)⁴¹.

Bewezen nadelen

Potentiële bijwerkingen van hormoonbehandeling zijn onder andere: gevoelige borsten, vochtretentie, opgeblazen gevoel, hoofdpijn, misselijkheid en vaginaal bloedverlies. De belangrijkste bijwerkingen zijn een toename van de kans op veneuze trombo-embolieën, mammacarcinoom, coronaire hartziekte en mogelijk ovariumcarcinoom^{29 32 34 43 44 45 46 47 48}. Oestrogeen-alleen behandeling bij vrouwen met uterus leidt tot een toegenomen risico op endometriumcarcinoom⁴⁹.

- **Conclusie 13.** Het is aangetoond dat orale HT in onderzoeken met een duur van 3 maanden tot 3 jaar weinig bijwerkingen geeft, behalve doorbraakbloedingen bij continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling (ccHT) (bewijskracht niveau A1)^{11 16}.

Desalniettemin is het aantal bijwerkingen significant hoger dan van placebo, alhoewel dit niet vaker tot afbreken van de behandeling leidt.

- **Conclusie 14.** Het is aangetoond dat systemische oestrogeen-monotherapie tot meer endometriumhyperplasie leidt (bewijskracht niveau A1)⁴⁹.

Veneuze trombo-embolieën (zie ook tabel 1). Het risico op veneuze trombo-embolieën is 2-4x verhoogd tijdens HT, in absolute aantallen afhankelijk van de leeftijd variërend van 1,5 extra gevallen per 10.000 tot 18 extra gevallen per 10.000 gebruiksters per jaar bij oudere vrouwen^{44 45 47 50 51}. Veneuze trombo-embolieën treden meestal binnen 1 jaar na aanvang van de behandeling op. Dit negatieve effect is bewezen voor orale toediening en wordt bij transdermale toediening niet gevonden^{50 51}.

- **Conclusie 15.** Het is aangetoond dat het risico op veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose en longembolie) verdubbelt met orale HT. Het risico is vooral verhoogd in het eerste jaar van de behandeling (bewijskracht niveau A2)^{29 44 45 48}.
- **Conclusie 16.** Het is aannemelijk dat het risico op veneuze trombo-embolieën niet toeneemt met transdermale oestrogeentoediening (bewijskracht niveau B)⁵¹.

Mammacarcinoom (zie ook tabel 1 en 2). Uit de WHI-studie blijkt dat het risico op invasief mammacarcinoom verhoogd is na 5 jaar of langer gebruik van continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling (ccHT) (HR 1,24; 95%-BI 1,01-1,54), resulterend in 4 extra gevallen per 1000 gebruiksters na 5 jaar gebruik³². Verhoogde mortaliteit t.g.v. mammacarcinoom werd niet gevonden in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Bij vrouwen die voor deelname aan de WHI-studie geen HT hadden gebruikt, werd een significante trend voor stijging van het risico in en na het 4e jaar van de HT gevonden. Na stoppen van hormoongebruik is het verhoogde risico op mammacarcinoom binnen 5 jaar verdwenen.

CcHT verhoogt het risico op mammacarcinoom meer dan oestrogeen alleen^{28 32 52 53 54}. Hoewel de histologie en gradering van de borsttumor, die in de WHI-studie gediagnosticeerd werd bij vrouwen die HT gebruiken, gelijk was aan die zoals gevonden bij vrouwen behandeld met placebo, was de tumor tijdens HT groter en in een verder gevorderd stadium. Ander niet-gerandomiseerd onderzoek vond tegengestelde resultaten^{55 56}.

Tabel 2: Hormoontherapie en risico op mammacarcinoom

studie	WHI Chlebowski 2003 [32] ccHT gem. 5,6 jr	WHI Anderson 2004 [28] oestrogeen gem. 6,8 jr	MWS Million Women Study Collaborators 2003 [54] ccHT < 5 jr oestrogeen < 5 jr
bewijsniveau (CBO)	A2	A2	B

gemiddelde leeftijd (jr)	63,2	63,6	55,9	
aantal vrouwen met hormoontherapie	8.506	5.310	23.708	29.582
aantal vrouwen met mammacarcinoom	245	94	243	251
AR per 1000 vrouwen	4	- 5	6	1,5
RR (95%-BI)	1,24 (1,01-1,54)	0,77 (0,59-1,01)	1,62 (1,34-1,96)	1,21 (1,07-1,37)

AR = additioneel risico; RR = risk ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

Geen hormoontherapie: geschatte cumulatieve incidentie per 1000 vrouwen gerelateerd aan de leeftijd:

50 jaar: 18

55 jaar: 27

60 jaar: 38

65 jaar: 50

De procentuele stijging van abnormale (verdachte) mammografieën, waarbij aanvullend borstsonderzoek noodzakelijk was bij vrouwen die HT gebruiken, is ongeveer 4% per jaar en wordt reeds in het eerste jaar geconstateerd. Hormoontherapie kan de diagnose van mammacarcinoom bemoeilijken door toegenomen densiteit van het mammogram⁵⁷.

- *Conclusie 17.* Het is aangetoond dat naarmate HT langer wordt gebruikt, het risico op mammacarcinoom toeneemt. Het extra aantal stijgt geleidelijk naar 4 per 1000 gebruiksters na 5 jaar cHT-gebruik en is afhankelijk van de leeftijd. Het extra risico is 5 jaar na het staken van HT weer verdwenen (bewijskracht niveau A2)^{32 43 54}.
- *Conclusie 18.* Het is aannemelijk dat gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling tot meer mammacarcinoom leidt dan oestrogeen-monotherapie (bewijskracht niveau B)^{28 53 54}.
- *Conclusie 19.* Het is aangetoond dat HT leidt tot meer afwijkende mammografieën (bewijskracht niveau A2)^{32 57}.

Invloed van HT op de prognose van borstkanker. Vóór de WHI-studie werd geconcludeerd, dat de sterfte aan borstkanker gelijk of zelfs lager is bij HT-gebruiksters dan in de controlegroep⁵⁸. Het WHI-onderzoek heeft de hoogste mate van bewijs en het kan niet worden uitgesloten dat gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie (in de combinatie van CEE/MPA) de ontwikkeling van agressievere tumoren stimuleert. Daarom kan niet meer worden gesteld dat de prognose van borstkanker tijdens (deze combinatie van) gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie gunstiger is dan bij niet-gebruiksters⁵⁹.

HT bij vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker. Een positieve familie-anamnese voor borstkanker (RR 2,1-4,0) en/of het hebben van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie (RR > 4) is een belangrijke risicofactor voor borstkanker⁶⁰. Observationeel onderzoek suggereert geen additionele risicoverhoging door HT bij vrouwen met een belaste familie-anamnese⁶¹. Afhankelijk van de leeftijd daalt het risico op borstkanker bij vrouwen met de BRCA1- of 2-mutatie met 50% na profylactische bilaterale salpingo-ovariëctomie (pBSO)⁶². Rebbeck et al. toonde aan dat HT bij vrouwen na pBSO geen nadelig effect op het borstkankerrisico had maar opgemerkt dient te worden dat dit berust op beperkte bewijsvoering⁶³. Wel is modelmatig aannemelijk gemaakt dat in deze groep vrouwen HT tot 50-jarige leeftijd en gedurende niet langer dan 5 jaar gebruik geen nadelige invloed heeft op de overleving⁶⁴.

HT na behandeling van borstkanker. Uit onderzoek blijkt dat 78% van de postmenopauzale vrouwen en 66% van de premenopauzale vrouwen met overgangsklachten na behandeling van borstkanker geen HT wenst⁶⁵. Ander onderzoek waarbij de helft van de vrouwen tamoxifen gebruikte laat zien dat 38,8% van de vrouwen met borstkanker in de anamnese HT wensen voor hun overgangsklachten⁶⁶. Deze behoefte lijkt mede voort te komen uit gebrekkige informatievoorziening. De gegevens met betrekking tot het effect van HT bij patiënten met borstkanker zijn beperkt. De patiënten zijn waarschijnlijk zeer geselecteerd en de follow-up periode is relatief kort. Vanwege het feit dat HT een verhoogd risico geeft bij vrouwen die geen borstkanker in de anamnese hebben, en het feit dat adjuvante therapie bij hormoongevoelige borstkanker oestrogeenverlaging als doel heeft, is het waarschijnlijk dat het risico op een nieuw carcinoom dan wel recidief van borstkanker eveneens verhoogd wordt door HT bij vrouwen met borstkanker in de anamnese.

De HABITS-studie - een prospectief gecontroleerde, niet-geblindeerde studie - is in 2004 gestaakt omdat vrouwen na borstkanker met gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie een onacceptabel risico (RR 3,29; 95%-BI 1,48-7,35) hadden op een recidief⁶⁷.

De LIBERATE-studie is een sedert 2002 lopend gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek bij 3100 vrouwen met borstkanker in de anamnese, die tibolon krijgen voor overgangsklachten⁶⁸.

Het voornaamste doel is aantonen dat tibolon het risico op een recidief van borstkanker niet verhoogt.

Coronaire en cerebrale vaatziekte (zie ook tabel 1). Observationale studies suggereren een beschermende rol van endogene en exogene oestrogenen op de mortaliteit en morbiditeit t.g.v. coronaire hartziekte, terwijl recente gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken een neutraal tot negatief effect op primaire en secundaire preventie van coronaire hartziekte laten zien bij het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie^{28 29 30 31 44 69 70}. Het WHI-onderzoek, dat het effect van orale ccHT op de primaire preventie bij gezonde postmenopauzale vrouwen bestudeerde, waarbij 66% van de vrouwen ouder was dan 60 jaar, vond een toegenomen absoluut risico op coronaire hartziekte van 6/10.000 HT-gebruiksters per jaar en op CVA van 8/10.000 HT-gebruiksters per jaar⁷¹. Dit risico werd vooral gevonden in het eerste jaar van behandeling en bij vrouwen die reeds zeer langdurig postmenopauzaal waren. In de oestrogeen-alleen-arm van de WHI-studie was het absolute risico op coronaire hartziekte verlaagd met 5/10.000 HT-gebruiksters per jaar en dat op CVA verhoogd met 12/10.000 HT-gebruiksters per jaar²⁸. De resultaten van de WHI-studie kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar andere leeftijdscategorieën en andere toedieningsvormen en doseringen van HT. Het effect van HT op de (primaire) preventie van coronaire hartziekte bij vrouwen met overgangsklachten rond de menopauzeleeftijd is vooralsnog onbekend.

- *Conclusie 20.* Het is aangetoond dat 5 jaar orale HT bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 60 jaar geen primaire of secundaire preventie biedt tegen coronaire hartziekte (bewijskracht niveau A2)^{28 29 30 31 47 69}.
- *Conclusie 21.* Het is aangetoond dat het risico op cardiovasculaire aandoeningen tijdens orale HT bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 60 jaar verhoogd is, vooral in het eerste jaar van de behandeling (bewijskracht niveau A2)^{30 31 44 70}.
- *Conclusie 22.* Het is aangetoond dat orale HT het risico op cerebrale infarcten bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 60 jaar verhoogt (bewijskracht niveau A2)^{28 48 71}.

Ovariumcarcinoom (zie ook tabel 1). De mortaliteit t.g.v. ovariumcarcinoom is verdubbeld bij oestrogeenbehandeling gedurende 10 jaar of langer, d.w.z. 6,4 per 10.000 vrouwen per jaar bij oestrogeengebruik ten opzichte van 2,6 per 10.000 vrouwen per jaar voor niet-gebruiksters. Het risico op ovariumcarcinoom voor gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie is in de WHI-studie 4,2/10.000 vrouwen per jaar en voor placebo 1,5/10.000 vrouwen per jaar (HR 1,58; 95%-BI 0,77-3,24)³⁴.

- *Conclusie 23.* Het is aannemelijk dat meer dan 10 jaar HT het risico op ovariumcarcinoom verhoogt (bewijskracht niveau B)^{72 73 74}.

Preventief gebruik van hormonen gaf in de WHI-studie geen verschil in de totale mortaliteit of verschillende doodsoorzaken t.o.v. placebo.

- *Conclusie 24.* Het is aannemelijk dat de totale mortaliteit niet toeneemt door HT (bewijskracht niveau B)^{28 29 75}.

Andere aandoeningen. Andere aandoeningen waarop HT een negatieve invloed kan hebben, zijn^{11 44 47 48 76 77}:

- ernstige leverfunctiestoornissen;
- porfyrie;
- meningeom;
- asthma bronchiale;
- endometriose;
- epilepsie;
- familiale hypertriglyceridemie;
- galstenen;
- myoma uteri;
- hypothyroïdie;
- migraine.

Progestageen

Vrouwen met een aanwezige uterus dienen de oestrogeentherapie, ter voorkoming van de hiermee geassocieerde endometriumafwijkingen, te combineren met een progestageen⁷⁶. Dit kan volgens een

sequentieel (scHT) of een continu gecombineerd (ccHT) schema. Een sequentieel schema geeft bij het merendeel der vrouwen aanleiding tot een cyclische onttrekkingsbloeding. Continue combinatie van oestrogeen met progestageen geeft aanvankelijk soms wat bloedverlies maar leidt in de regel binnen 3-6 maanden bij een groot percentage van de postmenopauzale vrouwen tot amenorroe en zou mogelijk het risico op endometriumcarcinoom verlagen^{78 79 80}. Zowel dosering als toedieningsduur van het progestageen zijn bepalend voor de endometriumprotectie, waarbij de voorkeur uitgaat naar minimaal 12 dagen toediening per cyclus van 28 dagen of maand. Minder frequente progestageentoediening, bijvoorbeeld eens per 2 of 3 maanden, is niet bewezen veilig en dient daarom niet als standaardbehandeling te worden aanbevolen. Ook laag gedoseerde of zwakke oestrogenen als oestriol in orale toedieningsvorm zijn bij zeer langdurig gebruik in verband gebracht met endometriopathologie⁸¹. Dit is geen reden om oraal oestriol in de voorgeschreven dosering te combineren met een progestageen. Vaginaal bloedverlies dient wel aanleiding te geven voor verdere diagnostiek.

- *Conclusie 25.* Het is aangetoond dat onregelmatig bloedverlies minder vaak optreedt bij scHT dan bij ccHT (bewijskracht niveau A1)⁴⁹.
- *Conclusie 26.* Het is aangetoond dat scHT en ccHT het risico op endometriumhyperplasie t.o.v. oestrogeen-monotherapie verminderen en de therapietrouw in vergelijking met oestrogeen-monotherapie verbeteren (bewijskracht niveau A1)⁴⁹.
- *Conclusie 27.* Het is aangetoond dat endometriumhyperplasie vaker optreedt als het progestageen eenmaal per drie maanden wordt gegeven dan bij maandelijkse toediening (bewijskracht niveau A1)⁴⁹.

Androgeen

Androgeentherapie

De verminderde ovariële androgeenproductie begint vaak al vanaf het 18e jaar. De verschijnselen van verminderde androgeenaanmaak komen wellicht duidelijker naar voren in de oestrogeen-gedepriveerde vrouw of juist tijdens (orale) HT (stijging SHBG, daling vrij testosteron).

Het onderzoek naar het effect van androgeentherapie op de seksuele functie van postmenopauzale vrouwen heeft tegenstrijdige resultaten opgeleverd^{82 83}. Androgeentherapie heeft bijwerkingen, zoals HDL-verlaging, hirsutisme en acne⁸³. Vooralnog dient testosterontherapie alleen in de kliniek te worden toegepast in het kader van seksuologische behandeling van vrouwen met lage androgeenspiegels, en uitsluitend naast adequate oestrogeentherapie en na uitsluiten van andere oorzaken van androgeendeficiëntie⁸³. Er is een testosteronpleister voor de vrouw ontwikkeld, maar deze is in Nederland nog niet beschikbaar.

Toedieningsroutes

Voor systemische klachten dient een vrouw het oestrogeen in principe continu te gebruiken. Onderbreking van de oestrogeentoediening biedt geen voordeel en geeft evenveel kans op endometriumafwijkingen als continue toediening van oestrogenen. Lokale (vaginale) behandeling van uitsluitend urogenitale klachten vormt hierop een uitzondering. Oestrogenen kunnen tegenwoordig via orale, transdermale, intranasale, subcutane, intramusculaire en vaginale formularia worden toegediend. Meerdere doseringen zijn beschikbaar. Het verdient de voorkeur een zo laag mogelijke effectieve dosis te geven vanwege het bijwerkingen- en bloedingsprofiel. Een verschil tussen de diverse toedieningsroutes is gelegen in het vermijden c.q. reduceren van de invloed op de lever, waardoor o.a. risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals lipiden, stollingsfactoren, ontstekingsfactoren, alsook eiwitten als angiotensinogeen en SHBG anders worden beïnvloed. Over de betekenis van deze invloeden voor de individuele vrouw is nog weinig bekend, hoewel transdermale toediening waarschijnlijk niet gepaard gaat met een verhoogde kans op veneuze trombo-embolie. Andere verschillen tussen de diverse toedieningsroutes zijn gelegen in de toedieningsfrequentie, eventuele overgevoeligheid voor een bepaalde toedieningsvorm, alsook de persoonlijke v

Alternatieve hormoonbehandeling

Tibolon

Na orale toediening wordt tibolon omgezet in drie metabolieten, waarvan er twee een oestrogene en één een progestagene en zwak androgene activiteit heeft. Tibolon gedraagt zich daarom in sommige opzichten als conventionele ccHT en daarom zijn dezelfde indicaties en contra-indicaties van toepassing. Tibolon vermindert overgangsklachten en voorkomt botresorptie. Aannemelijk is dat het ook osteoporotische fracturen voorkomt. Tot op heden is niet bekend of tibolon het risico op diepe veneuze trombose en coronaire hartziekte op de langere termijn beïnvloedt. Berichten over een effect op het borstweefsel spreken elkaar tegen. Het risico op borstkanker is nog niet met goed opgezet onderzoek vastgesteld. De mammografische densiteit

neemt niet toe bij tibolon, anders dan bij conventionele HT^{84 85 86}. Ook treedt er minder mastodynie op. Tibolon kan vanwege de intrinsieke androgene werking een gunstig effect hebben op sommige aspecten van de seksuele functie^{41 87}. In tegenstelling tot kleinere placebo-gecontroleerde studies^{88 89} heeft grootschalig observationeel onderzoek een verhoogd risico op endometriumcarcinoom laten zien tijdens tibolongebruik (RR 1,79; 95%-BI 1,43-2,25; p<0,0001)⁸⁰.

- *Conclusie 28.* Het is aannemelijk dat gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling vaker mammografische veranderingen geeft dan het gebruik van tibolon (bewijskracht niveau B)^{84 85 86}.
- *Conclusie 29.* Het is aannemelijk dat tibolongebruik het risico op endometriumcarcinoom verhoogt (bewijskracht niveau B)⁸⁰.

Raloxifene

Raloxifene heeft zowel oestrogene als anti-oestrogene werkzaamheid die per weefsel of orgaan verschilt, en wordt daarom ook wel een 'selective estrogen receptor modulator' genoemd. Primaire indicatie is preventie of behandeling van osteoporose⁹⁰. Raloxifene voorkomt vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose⁹¹. Het effect op heupfracturen is niet aangetoond. Het vermindert opvliegers niet en kan daarom beter worden voorgeschreven aan vrouwen zonder vasomotore klachten. Vaginale klachten t.g.v. atrofie verbeteren niet. Raloxifene vermindert het ontstaan van mammacarcinoom, zoals bleek uit de eerste vier jaren van de MORE-studie (RR 0,38; 95%-BI 0,25-0,58), waar het een secundair eindpunt was⁹⁰. Momenteel wordt preventie van mammacarcinoom met raloxifene nader onderzocht. In de MORE-studie werd een mogelijk preventief effect op coronaire hartziekte beschreven bij osteoporotische vrouwen met hoog cardiovasculair risico⁹². Op dit moment wordt dit in grote studies nader onderzocht. Raloxifene geeft net als conventionele orale HT een toename van het risico op veneuze trombose, maar geen verhoogd risico op endometriumcarcinoom.

- *Conclusie 30.* Het is aangetoond dat raloxifene de incidentie van wervelfracturen vermindert bij postmenopauzale vrouwen (bewijskracht niveau A2)^{26 91}.

Niet-hormonale medicamenteuze behandelvormen

Clonidine

Clonidine is een middel met centraal -adrenerge werkzaamheid. Er zijn aanwijzingen dat clonidine in een dosering van 2x daags 2-3 tabletten van 0,025 mg vasomotore klachten vermindert⁹³. Werkzaamheid is aangetoond bij flushes, indien deze veroorzaakt worden door tamoxifen bij vrouwen met mammacarcinoom⁹⁴. Bijwerkingen zijn slaperigheid en droge mond. Staken van de behandeling dient door uitsluipen te gebeuren ter voorkoming van een rebound bloeddrukstijging.

- *Conclusie 31.* Het is aangetoond dat oraal clonidine effectief is tegen door tamoxifen geïnduceerde opvliegers bij postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom (bewijskracht niveau A2)⁹⁴.

Selectieve serotonine re-uptake inhibitors (SSRI's)

SSRI's zijn niet geregistreerd voor de behandeling van vasomotore klachten. Van enkele antidepressiva uit de SSRI-groep (fluoxetine, paroxetine, venlafaxine) is wel aangetoond dat zij vasomotore klachten verminderen bij vrouwen met mammacarcinoom en door tamoxifen geïnduceerde opvliegers^{95 96 97}. Uitsluipen van de therapie wordt geadviseerd als de behandeling niet meer gewenst is.

- *Conclusie 32.* Het is aannemelijk dat SSRI's effectief zijn voor de behandeling van vasomotore klachten. SSRI's zijn een alternatief voor oestrogenen bij vrouwen met (door tamoxifen geïnduceerde) opvliegers (bewijskracht niveau B)^{95 96 97}.

Bisfosfonaten

Bisfosfonaten als etidronaat, alendronaat en risedronaat verminderen de botresorptie en daarmee de kans op osteoporotische fracturen^{26 98 99 100 101}. Belangrijkste bijwerking zijn gastro-enterale/oesofageale klachten. De kans hierop wordt verkleind door de wekelijkse toediening, die mogelijk is met alendronaat en risedronaat.

- *Conclusie 33.* Het is aangetoond dat bij postmenopauzale vrouwen alendronaat en risedronaat de

incidentie van wervelfracturen en niet-wervelfracturen verminderen en etidronaat de incidentie van wervelfracturen vermindert (bewijskracht niveau A1)^{26 98 99 100 101}.

Plantaardige middelen

Er zijn vele preparaten zonder recept verkrijgbaar met plantaardige componenten die een zwak oestrogene werkzaamheid hebben. Isoflavonen zijn hiervan de belangrijkste. De farmacologische werking van het plantenextract *Cimicifuga racemosa* (*Actaea racemosa* L.) lijkt te berusten op een centraal effect (dopamine, serotonine).

Van slechts enkele preparaten is aangetoond dat zij opvliegers kunnen verminderen, maar op basis van de huidige gegevens kan het (grotendeels) om een placebo-effect gaan^{102 103 104 105}. Ten aanzien van zeer langdurig gebruik ontbreken gegevens omtrent werkzaamheid en veiligheid.

Aanbevelingen

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Diagnostiek

Bij een gezonde vrouw zonder belaste anamnese is in principe geen (aanvullende) diagnostiek vereist, noch ter bevestiging van de diagnose '(naderende) menopauze', noch ter ondersteuning van de therapiekeuze. Bij verdenking op POF is echter wel aanvullend hormoononderzoek noodzakelijk (NVOG-richtlijn 39)¹. Bloeddrukmeting is in het algemeen een eenvoudige manier om te screenen op hypertensie en bij een vervolgmeting een incidenteel voorkomende stijging onder invloed van een hormonale interventie op het spoor te komen. Gynaecologisch onderzoek (inclusief cervixcytologie en echografie) wordt in het bijzonder aangeraden bij onverklaard bloedverlies en verdenking op afwijkingen (myomen), die kunnen groeien onder invloed van HT. Bij verdenking op osteoporose - fractuur na het 50e levensjaar, bestaande wervelfractuur, en risicofactoren als positieve familie-anamnese, laag lichaamsgewicht (< 60 kg), ernstige immobiliteit, gebruik van corticosteroïden (prednisolonequivalent $\geq 7,5$ mg/dag); criteria CBO-consensus 2002⁷ - is ter objectivering een DEXA aangewezen en evenals bij andere pathologie (o.a. hart- en vaatziekten) wordt intercollegiaal overleg met een internist geadviseerd.

Mammografieën worden elke twee jaar verricht in het kader van het bevolkingsonderzoek bij vrouwen van 50 tot 75 jaar. Bij verhoogd risico op mammacarcinoom (familiaal voorkomen, genetische aanleg) wordt afhankelijk van leeftijd en frequentie van voorkomen in eerste en tweede lijn jaarlijks een mammografie aanbevolen. Dit beleid verandert niet bij kortdurend gebruik van HT. Voordat HT wordt gestart is het van belang te beschikken over een mammografie die minder dan een jaar geleden verricht is, ter uitsluiting van een mammacarcinoom.

Therapie

Deze paragraaf is onderverdeeld in subparagrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subparagraaftitel.

Indicaties

Primaire indicatie voor HT is het aanwezig zijn van overgangsklachten die interfereren met kwaliteit van leven. Ook voor preventie van osteoporose is HT bewezen effectief, waarbij het beschermende effect aanwezig is tijdens gebruik, maar waarbij er ook aanwijzingen zijn dat de bereikte fractuurreductie weer verloren gaat na het staken van de oestrogeenbehandeling⁷. Bij afwezigheid van de primaire indicatie wordt aangeraden een therapie met raloxifene of een bisfosfonaat in overweging te nemen en met de vrouw te bespreken. Preventie van coronaire of cerebrale vaatziekten, van dementie of cognitief functieverlies, dan wel van colorectaal carcinoom, behoort niet tot de indicaties.

Contra-indicaties

Bekende contra-indicaties voor het gebruik van HT zijn:

- aanwezigheid van mammacarcinoom dan wel verdenking hierop; verleden met mammacarcinoom;
- onderkende of verdenking op oestrogeen-gevoelige tumor;
- vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is;
- aangetoonde actieve veneuze trombo-embolieën (VTE; diepe veneuze trombose, longembolie); een voorgeschiedenis van herhaalde VTE of een bekende trombofilie waarvoor geen antistollingstherapie wordt gegeven;
- acute of chronische leveraandoening, of een verleden van leveraandoening waarbij de leverfunctie niet naar het normale niveau is teruggekeerd;
- zwangerschap of het vermoeden daarvan;
- een onderkende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen.

Onder bijzondere omstandigheden waarin de kwaliteit van leven dermate wordt verstoord door overgangsklachten, kan na zorgvuldige counseling en alleen met instemming van de vrouw, besloten worden HT te geven ondanks de aanwezigheid van een of meer van bovengenoemde contra-indicaties. In dergelijke gevallen wordt geadviseerd een collega met specifieke deskundigheid op dit gebied te consulteren.

Aandachtspunten

Wanneer een aandoening aanwezig is waarop HT een invloed kan uitoefenen (ernstige leverfunctiestoornissen, porfyrie, meningeom, asthma bronchiale, endometriose, epilepsie, familiale hypertriglyceridemie, galstenen, myoma uteri, hypothyroïdie en migraine) wordt geadviseerd een collega met specifieke deskundigheid op dit gebied te consulteren.

Therapiekeuze

Gestart dient te worden met een laag gedoseerd oestrogeenbevattend preparaat of preparaat met oestrogene werking met continue toediening. Bij aanwezigheid van een uterus dient het oestrogeen gecombineerd te worden met een progestageen in adequate dosering, die bij voorkeur gedurende minimaal 12 dagen per cyclus van 28 dagen of maand toegediend moet worden. De kans op doorbraakbloedingen tijdens continue gecombineerde oestrogeen-progestageenbehandeling of tibolon wordt kleiner indien hiermee wordt gestart na ongeveer 1 jaar amenorrhoe. Minder frequente toediening van progestageen vereist adequate monitoring van het bloedingspatroon en zo nodig aanvullende endometriumdiagnostiek d.m.v. echografie en biopsie. De keuze van de toedieningsroute kan primair worden bepaald door de vrouw zelf. Bij vrouwen waarbij problemen verwacht kunnen worden op basis van het first-pass effect in de lever van hormonen (veneuze trombose, ernstige leverfunctiestoornissen) verdient niet-orale toediening de voorkeur.

Als vrouwen nog een menstruele cyclus hebben, heeft een laag gedoseerde anticonceptiepil de voorkeur voor de behandeling van overgangsklachten, waarbij het in geval van hinderlijke overgangsklachten in de stopweek aan te bevelen is de pil continu door te laten slikken.

Indien HT ongewenst wordt geacht, kunnen enkele alternatieven worden overwogen. Vasomotore symptomen kunnen ook verbeteren met clonidine (2x daags 2-3 tabletten à 0,025 mg) of met antidepressiva uit de SSRI-groep. Alleen fluoxetine (1x daags 20 mg), paroxetine (1x daags 20 mg) en venlafaxine (1x daags 37,5-75 mg) zijn voor deze indicatie met gerandomiseerde placebogecontroleerde studies onderzocht. Van de zonder recept verkrijgbare plantaardige oestrogeen bevattende preparaten is bij slechts enkele enige werkzaamheid aangetoond. Voor preventie en behandeling van osteoporose zijn de bisfosfonaten en raloxifene goede alternatieven.

Therapieduur

De therapieduur wordt bepaald door de indicatie. Evenals de duur van de klachten is ook de duur van de behandeling ervan zeer variabel en kan deze niet bij voorbaat worden vastgesteld. Ten minste jaarlijkse evaluatie van de noodzaak en de wens de behandeling te continueren wordt geadviseerd. Door middel van onderbreking van de behandeling met enkele weken kan hierover een goede indruk worden verkregen. In het kader van behandeling met HT moet rekening gehouden worden met de bekende risico's en de beschikbaarheid van goede alternatieve behandelingen voor chronische aandoeningen. Langer dan vijf jaar HT kan worden overwogen, indien de HT nog geïndiceerd is voor de behandeling van ernstige vasomotore klachten.

Uit gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek kan worden afgeleid dat HT overgangsklachten niet uitstelt¹⁸. Tot dusver is geen duidelijk voordeel aangetoond van uitsluipen van HT in vergelijking tot acuut stoppen¹⁰⁶.

Controles

Controles dienen om de gekozen behandelstrategie te toetsen op effectiviteit, op bijwerkingen en veiligheid, op tevredenheid en op wenselijkheid deze te continueren dan wel te wijzigen. Daarom zijn tijdens het instellen van de therapie controles na drie maanden wenselijk; nadat de instelling is gerealiseerd kan worden volstaan met jaarlijkse controles. De controles hebben primair een inventariserend en informatief karakter. Aanvullend onderzoek is alleen op indicatie zinvol.

Voorlichting

Voorlichting over de (post) menopauze en de betekenis ervan voor klachten en gezondheidsrisico's, alsmede de bespreking van de diverse behandelmogelijkheden, de gewenste effecten en mogelijke bijwerkingen en risico's ervan, is van onmisbaar belang. Instellen van een therapie, maar ook het weigeren ervan, aan een niet-geïnformeerde vrouw moet als een fout worden beschouwd. Behalve door middel van mondelinge informatie kan verwezen worden naar bronnen die hieronder worden vermeld. Jaarlijks toetsen van de kennis van de vrouw aan de (eventueel herziene) inzichten wordt als zinvol beschouwd, evenals het vragen naar bijwerkingen en het informeren over risico's.

Minimale vereiste zorg

Een vrouw met vragen omtrent, en/of klachten ten gevolge van de overgang, dient ten minste adequaat te worden voorgelicht over oorzaak en mogelijke gevolgen van de overgang. Indien er behoefte bestaat aan behandeling, dan zullen zowel hormonale als niet-hormonale behandelmogelijkheden toegelicht moeten worden. Hoewel een laaggedoseerde HT voor de meeste gezonde postmenopauzale vrouwen de therapie van eerste keuze is, zal uiteindelijk het individuele risicoprofiel van de vrouw, in combinatie met haar persoonlijke voorkeur, bepalen voor welke therapie in eerste instantie zal worden gekozen.

Kernaanbevelingen

1. Voorlichting is een onmisbaar onderdeel van de zorg aan vrouwen in de overgang en postmenopauze, waarbij de vrouw nauw betrokken dient te worden bij de eventuele therapiekeuze.
2. Aanvullende diagnostiek m.u.v. een mammografie is zelden noodzakelijk wanneer een gezonde vrouw met hormoontherapie gaat beginnen.
3. Primaire indicatie voor hormoontherapie zijn overgangsklachten die interfereren met de kwaliteit van leven.
4. Hormoontherapie dient zo laag mogelijk gedoseerd te worden.
5. De duur van hormoontherapie dient individueel vastgesteld te worden en jaarlijkse evaluatie moet voorkomen dat de behandeling onnodig lang wordt voortgezet.

• Brochures

NVOG-patiëntenvoorlichting brochure '[De overgang](#)'.

• Websites

www.de-ouder-wordende-vrouw.nl/

www.nvog.nl/

www.osteoporosestichting.nl/

www.overgang.net/

Colofon

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 584e ledenvergadering d.d. 21 september 2005 te Utrecht. De commissie dankt de werkgroep, dr. M.J. van der Mooren, mevr. drs. M.M.A. Brood-van Zanten, mevr. dr. C.C.M. Beerendonk, dr. H.S. The en dr. H.R. Franke. Prof.dr. J.C. Netelenbos, internist-endocrinoloog, en dr. D.J. van der Voort, huisarts, hebben een essentiële bijdrage aan de richtlijn geleverd.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening september 2005

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl/

Referenties

1 - NVOG Richtlijn 39

NVOG Richtlijn 39, Diagnostiek en behandeling van prematuur ovarieel falen. Utrecht: NVOG, 2001.

2 - Oldenhave A

Oldenhave A, Jazsmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 772-80.

3 - Jacobsen BK

Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and fatal hip fractures. A Norwegian prospective study of 63.000 women. J Epidemiol Community Health 1998; 52: 645-50.

4 - Jacobsen BK

Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. J Clin Epidemiol 1999; 52: 303-7.

5 - De Kleijn MJ

De Kleijn MJ, Van der Schouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. Am J Epidemiol 2002; 155: 339-45.

6 - Jacobsen BK

Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19.731 Norwegian women. Am J Epidemiol 2003; 157: 923-9.

7 - CBO

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn. Utrecht: CBO, 2002. ISBN 90-76906-23-8.

8 - Meyer PM

Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003; 61: 801-6.

9 - Sherwin BB

Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. Review. Endocr Rev 2003; 24: 133-51.

10 - Maki P

Maki P, Hogervorst E. The menopause and HRT. HRT and cognitive decline. Review. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 105-22.

11 - MacLennan AH

MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004.

12 - Pornel B

Pornel B. Efficacy and safety of Menorest R in two positive-controlled studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 64 Suppl 1: S35-7.

13 - Mattsson LA

Mattsson LA, Christiansen C, Colan J, et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 β -estradiol for postmenopausal symptoms. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 545-52.

14 - Von Holst T

Von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomised women with postmenopausal complaints. Maturitas 2000; 34: 143-53.

15 - Lopes P

Lopes P, Merkus HM, Nauman J, et al. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. Obstet Gynecol 2000; 96: 906-12.

16 - Nelson HD

Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA 2004; 291: 1610-20. Review.

17 - Hays J

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003; 348: 1839-54.

18 - Hlatky MA

Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002; 287: 591-7.

19 - Grady D

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001; 97: 116-20.

20 - Grodstein F

Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. Obstet Gynecol 2004; 103: 254-60.

21 - Moehrer B

Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

22 - Cardozo L

Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12: 15-20.

23 - Cardozo L

Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 892-7. Review.

24 - Cauley JA

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729-38.

25 - Mosekilde L

Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture

incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 81-93.

26 - Cranney A

Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.

27 - Wells G

Wells G, Tugwell P, Shea B, et al, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-39.

28 - Anderson GL

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

29 - Rossouw JE

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

30 - Grady D

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.

31 - Manson JE

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.

32 - Chlebowski RT

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.

33 - Shumaker SA

Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al, WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2717-9.

34 - Anderson GL

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.

35 - Shumaker SA

Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al, Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-58.

36 - Grodstein F

Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-12.

37 - Chlebowski RT

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.

38 - Hogervorst E

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. Oxford: Update Software.

39 - Zandi PP

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al, Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County study. JAMA 2002; 288: 2123-9.

40 - Rapp SR

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2663-72.

41 - Modelska K

Modelska K, Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: Systematic review of placebo-controlled trials. AJOG Reviews. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 286-93.

42 - Nathorst-Boos J

Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life -a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997; 26: 15-20.

43 - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.

44 - Hulley S

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-13.

45 - Grady D

Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2000; 132: 689-96.

46 - Chen WY

Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. Ann Intern Med 2002; 137: 798-804.

47 - Hulley S

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66.

48 - Nelson HD

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872-81.

49 - Lethaby A

Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. Oxford: Update Software.

50 - Miller J

Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 680-90.

51 - Scarabin PY

Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428-32.

52 - Ross RK

Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 328-32.

53 - Schairer C

Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000; 283: 485-91.

54 - Million Women Study Collaborators

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.

55 - Manjer J

Manjer J, Malina J, Berglund G, et al. Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. Int J Cancer 2001; 92: 919-22.

56 - Kerlikowske K

Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. J Clin Oncol 2003; 21: 4314-21.

57 - Carney PA

Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med 2003; 138: 168-75.

58 - Nanda K

Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 325-34.

59 - Antoine C

Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S; Women's Health Initiative. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after the Women's Health Initiative trial. Hum Reprod 2004; 19: 741-56.

60 - Hulka BS

Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas 2001; 38: 103-13. Review.

61 - Scheele F

Scheele F, Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. Maturitas 1999; 33: 191-6. Review.

62 - Rebbeck TR

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616-22.

63 - Rebbeck TR

Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1475-9.

64 - Armstrong K

Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol 2004; 22: 1045-54.

65 - Biglia N

Biglia N, Cozzarella M, Cacciari F, et al. Menopause after breast cancer: a survey on breast cancer survivors.

Maturitas 2003; 45: 29-38.

66 - Marsden J

Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, et al. Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? Fertil Steril 2000; 73: 292-9.

67 - Holmberg L

Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363: 453-5.

68 - Kubista E

Kubista E. Behandlung klimakterischer Symptome nach Brustkrebs mit Liviel - Die LIBERATE-Studie. J Menopause 2003; 10: 16-9.

69 - Grodstein F

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000; 133: 933-41.

70 - Grodstein F

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. Ann Intern Med 2001; 135: 1-8.

71 - Wassertheil-Smoller S

Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 2673-84.

72 - Rodriguez C

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001; 285: 1460-5.

73 - Lacey JV Jr

Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002; 288: 334-41.

74 - Riman T

Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 497-504.

75 - Grodstein F

Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997; 336: 1769-75.

76 - North American Menopause Society

North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10: 113-32.

77 - Barr RG

Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2004; 164: 379-86.

78 - Hill DA

Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1456-61.

79 - Archer DF

Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. Menopause 2001; 8: 245-51. Review.

80 - Beral V

Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543-51.

81 - Weiderpass E

Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-8.

82 - Shifren JL

Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-8.

83 - Bachmann G

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al, Princeton. Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-5. Review.

84 - Colacurci N

Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, et al. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40: 159-64.

85 - Christodoulakos GE

Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, et al. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002; 9: 110-6.

86 - Lundstrom E

Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717-22.

87 - Davis SR

Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9: 162-70. Review.

88 - Berning B

Berning B, Van Kuijk C, Bennink HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 35: 81-8.

89 - Wender MC

Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004; 11: 423-9.

90 - Cauley JA

Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.

91 - Delmas PD

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al, Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.

92 - Barrett-Connor E

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al, MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.

93 - Clayden JR

Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1: 409-12.

94 - Pandya KJ

Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788-93.

95 - Loprinzi CL

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast

cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 2059-63.

96 - Loprinzi CL

Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002; 20: 1578-83.

97 - Stearns V

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2827-34.

98 - Pols HA

Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999; 9: 461-8.

99 - Black DM

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4118-24.

100 - Cranney A

Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003.

101 - Cranney A

Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003.

102 - Messina MJ

Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. J Nutr 2001; 131: 3095S-108S.

103 - Kang HJ

Kang HJ, Ansbacher R, Hammoud MM. Use of alternative and complementary medicine in menopause. Int J Gynaecol Obstet 2002; 79: 195-207.

104 - Van de Weijer P

Van de Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. Maturitas 2002; 42: 187.

105 - Tice JA

Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 207-14.

106 - North American Menopause Society

North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004; 11: 11-33.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).