

De overgang: klinische verschijnselen en evidence-based behandelopties anno 2009

Dr. V. Mijatovic, gynaecoloog, bestuurslid Dutch Menopause Society, dr. J.W. van der Slikke, gynaecoloog, bestuurslid Dutch Menopause Society
Afdeling Verloskunde & Gynaecologie, VU medisch centrum, Amsterdam

De meeste vrouwen in de westerse wereld ondergaan de menopauze tussen hun 45^e en 55^e levensjaar met een gemiddelde leeftijd rond 51 jaar.¹ De menopauze (het moment van de laatste menstruatie in retrospect bepaald na 12 maanden amenorroe) is het eindstadium van het genetisch geprogrammeerde verlies van ovariële follikels en daarmee het moment waarop de ovariële oestrogenproductie stopt. Dit tijdstip is grotendeels genetisch bepaald, maar kan door roken één tot twee jaar worden vervroegd.¹

Inleiding

De periode rond de uiteindelijke menopauze wordt de *perimenopauze*, het *climacterium* of de *overgang* genoemd. De duur van deze fase is variabel en begint vaak met het onregelmatig (en veelal anovulatoir) worden van de cyclus. Een spontane menopauze voor het 40^e levensjaar komt bij één op de honderd vrouwen voor en valt buiten de natuurlijke fysiologische variatie. Men spreekt dan van prematuur ovarieel falen (POF). Iatrogen kan dit optreden door dubbelzijdige verwijdering van de ovaria, maar ook door sommige vormen van chemotherapie of bestraling. Als bij een premenopauzale vrouw een uterusextirpatie is verricht met behoud van de ovaria, geldt de bovenstaande definitie niet.

De levensfase vanaf de menopauze wordt de *postmenopauze* genoemd en wordt klinisch onder meer gekenmerkt door amenorroe. Endocrinologisch is dan sprake van een hypergonadotrope (serumfollikelstimulerend hormoon; FSH, en luteïniserend hormoon; LH >35 IU/ml) evenals een hypo-oestrogene (serumoestradiol; E2 <100 pmol/l) status. In tegenstelling tot de oestrogenproductie daalt de ovariële androgeenproductie geleidelijk. Deze productie gaat in de postmenopauze door onder invloed van het luteïniserend hormoon.

Klinische verschijnselen

Verreweg de belangrijkste klachten zijn vasomotorische verschijnselen (opvliegers en nachtelijk zweten) en vaginale droogheid. Rond de overgang heeft 30 tot 80% van de vrouwen in meerdere of mindere mate last van vasomotorische klachten.² Ruim een kwart hiervan raadpleegt hiervoor haar huisarts of gynaecoloog.²

Daarnaast kunnen incontinentieproblemen, gewrichtsklachten, seksuele disfunctie en depressieve gevoelens

worden geuit. Op de langere termijn kunnen botontkalking en hart- en vaatziekten tot ernstige pathologie leiden.

Opvliegers

Opvliegers zijn het meest opvallende en herkenbare symptoom van de hormonale veranderingen rondom de menopauze. Zij worden gekenmerkt door een plotselinge warmte-uitbarsting die vooral op de borst, in de nek en in het gelaat wordt gevoeld. Meestal is daarbij sprake van profuus zweten. Een opvlieger duurt gemiddeld vier à vijf minuten. Aan de basis van opvliegers staat een verstoring van de thermoregulatie in de hypothalamus (vernauwing van de nulzone) als gevolg van de oestrogeendaling. De hoogste frequentie wordt waargenomen in de periode van 6-12 maanden na de menopauze (van één opvlieger per dag tot meerdere opvliegers per uur.)

De prevalentie is afhankelijk van etniciteit, met lagere prevalenties onder Aziatische vrouwen en hogere prevalenties bij negroïde vrouwen in vergelijking tot Kaukasische vrouwen.³ Bij 85 tot 90% van de vrouwen verdwijnen opvliegers na een periode van vier tot vijf jaar grotendeels. Ongeveer 10 tot 15% van de vrouwen rapporteert meer dan vijf jaar na de menopauze nog steeds last te hebben van opvliegers.⁴

Om de diagnose te stellen bij vrouwen in de vijfde en zesde decade is afname van een goede anamnese ruim voldoende. Het daarnaast routinematig bepalen van serum-FSH, -LH en -E2 wordt niet geadviseerd, aangezien deze waarden met name in de perimenopauze sterk kunnen fluctueren met veelal uitslagen in de premenopauzale range.⁵ Hormoononderzoek wordt wel aangeraden als er verdenking op POF bestaat. Differentiaaldiagnostisch moet altijd worden gedacht aan hyperthyreoïdie, carcinoïd of feochromocytoom. Tevens dient als oorzaak aan overmatig alcoholgebruik en/of bijwerking van medicatie (nitraten, GnRH-agonisten en antioestrogenen) te worden gedacht.

Nachtelijk zweten

Nachtelijke opvliegers (of nachtelijk zweten) treden vooral in de eerste vier uur van de nacht op. Dit kan leiden tot slaapdeprivatie met een verhoogde kans op het optreden van psychische problematiek, zoals angststoornissen of depressie. Daarentegen kunnen in deze leeftijdsfase uiteraard ook primaire slaapstoornissen onafhankelijk van nachtelijk zweten optreden.

Urogenitale atrofie

Het vagina-epitheel evenals de distale urinewegen zijn oestrogeenafhankelijk. Na de menopauze zal ten gevolge van de hypo-oestrogene status atrofie van deze weefsels optreden: het collageengehalte van het bindweefsel neemt af, evenals de lokale bloedvoorziening. Bij ongeveer 30% van de postmenopauzale vrouwen manifesteert vaginale atrofie zich als hinderlijke droogheid, afscheiding, jeuk, dyspareunie of bloedverlies.⁶

Klachten van vaginale droogheid en dyspareunie worden verklaard door de verminderde doorbloeding van de vagina met daardoor een tekortschietende lubricatie. Secundair aan deze klachten kunnen een verminderde coïtusfrequentie en libidoverlies ontstaan.

Atrofie kan ook plaatsvinden in en rondom de urethra en blaashals, aangezien deze weefsels ook oestrogeenreceptoren bevatten. Deze atrofische veranderingen dragen bij tot het klachtenpatroon van stressincontinentie en (herhaalde) blaasontstekingen.

Voor de diagnose urogenitale atrofie volstaan een goede anamnese en inspectie van vulva en vagina.

Depressieve gevoelens en depressie

Over een direct verband tussen oestrogeentekort en depressie is veel gespeculeerd. Thans wordt ervan uitgegaan dat dit verband slechts marginaal aanwezig is.⁷ Daarentegen kunnen reeds bestaande depressieve klachten of depressie in engere zin in deze leeftijdsfase wel erger worden. Vooral vrouwen met een depressie in de voorgeschiedenis en/of een lagere sociaaleconomische status lijken een groter risico te lopen op psychische ontsporing.⁸ Het is voorstelbaar dat chronische slaapdeprivatie door nachtelijke opvliegers een belangrijke faciliterende rol speelt in het ontstaan van depressieve klachten. Daarnaast kunnen diverse omstandigheden en/of *life events* zoals het uit huis gaan van kinderen, zorg voor (zieke) ouders/partner en/of teleurstellingen over het verloop van de eigen carrière/levensloop eveneens de psychische balans verstoren. De diagnose depressie kan worden gesteld op basis van de criteria geformuleerd in de DSM-IV.

Gewrichtsklachten

Gewrichtsklachten (pijn en/of gewrichtsstijfheid) worden gedurende de perimenopauze evenals in de postmenopauze door ruim 50% van de vrouwen gerapporteerd.⁹ Het is onduidelijk of deze klachten gerelateerd zijn aan oestrogeentekort (waarbij een verminderde hoeveelheid gewrichtsvloeistof debet zou kunnen zijn aan de klachten) of aan artrose dan wel het gevolg kunnen zijn van een reumatische aandoening.

Botontkalking

Botontkalking is een fysiologisch fenomeen, dat toeneemt gedurende de perimenopauze en postmenopauze. Het botverlies kan zodanig zijn dat er een verhoogd risico

op fracturen ontstaat. Recente data uit een prospectief cohortonderzoek onder 1900 vrouwen met diverse etnische achtergronden tonen aan dat botontkalking in een versneling komt vanaf de late perimenopauze, met jaarlijks botverlies van 1,8 tot 2,4% in de wervelkolom en 1,0 tot 1,4% ter plaatse van de heup.¹⁰ Hierbij valt op dat bij vrouwen met een hogere BMI de botontkalking trager verloopt. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan de hogere beschikbaarheid van oestrogeen uit vetweefsel. Etniciteit had in dit onderzoek geen invloed op de mate van botontkalking.

Het risico op het ontstaan van fracturen wordt in de perimenopauze het best voorspeld door het meten van de botmineraaldichtheid met een DEXA-scan.

Hart- en vaatziekten

Hart- en vaatziekten zijn in westerse landen de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij postmenopauzale vrouwen. De menopauze wordt beschouwd als kantelpunt in het risicoprofiel ten aanzien van hart- en vaatziekten:¹¹ in de premenopauze is sprake van een relatief laag risico op hart- en vaatziekten door een normo-oestrogene status. In de postmenopauze is daarentegen sprake van een hypo-oestrogene status, waardoor het risico op hart- en vaatziekten toeneemt. Dit tekort aan oestrogenen vertaalt zich uiteindelijk in een atherogeen lipidenprofiel, een toename van het lichaamsvet, een toename van insulineresistentie en/of een afname van de fibrinolytische activiteit, wat weer leidt tot plaquevorming in vitale arteriën.

Therapeutische opties

Inmiddels wordt bij de ontwikkeling van richtlijnen steeds meer gebruikgemaakt van de *evidence-based* methode, waarbij aanbevelingen worden gerelateerd aan de 'zwaarte' van het voorhanden zijnde wetenschappelijk bewijs. Hierbij zullen uitkomsten afkomstig uit *systematic reviews* en meta-analysen het zwaarst wegen. In dit artikel willen wij tonen wat de stand van zaken is anno 2009 ten aanzien van behandeling van overgangsklachten in relatie tot de voorhanden zijnde bewijskracht zoals die wordt gebruikt binnen de *evidence-based medicine* (tabel 1).

Tabel 1
Niveaus van bewijskracht

BEWIJSKRACHT NIVEAU	STERKTE VAN HET BEWIJS
A	Gebaseerd op systematic reviews, meta-analysen of ten minste één gerandomiseerd onderzoek
B	Gebaseerd op gecontroleerde klinische trials
C	Gebaseerd op cohortonderzoeken
D	Gebaseerd op patiëntencontroleonderzoeken
E	Gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek

Hormoontherapie (oestrogeen, al dan niet met progestageen)

Indicaties: behandeling van vasomotorische klachten en urogenitale atrofie.

Effectiviteit: het is bewezen dat hormoontherapie effectiever is in de behandeling van opvliegers en nachtelijk zweten dan een placebo (aanbevelingsgraad A).¹² Hierbij moet worden aangetekend dat er een aanzienlijk placebo-effect bestaat.

Ook is bewezen dat vaginale behandeling met oestrogenen (tablet, ring, crème) effectiever is in het verlichten van de klachten ten gevolge van vaginale atrofie dan een placebo (aanbevelingsgraad A).¹³ Aangevoerd is dat vaginale oestrogeenbehandeling effectiever de incidentie van recidiverende urineweg infecties verlaagt dan een placebo (aanbevelingsgraad A).¹⁴ Dit is waarschijnlijk het gevolg van een verandering in de vaginale flora. Bij de behandeling van urogenitale atrofie is vaginale toediening van oestrogenen effectiever dan systemisch gebruik ervan (aanbevelingsgraad A).¹⁵ De noodzaak voor toevoeging van een progestageen aan vaginale oestrogeenbehandeling bij vrouwen met een uterus ter voorkoming van endometriumhyperplasie staat nog steeds ter discussie. Bij een behandeling van korte duur lijkt dit niet noodzakelijk. Oestriol verdient de voorkeur, aangezien dit hormoon beter wordt geresorbeerd dan oestradiolbevattende preparaten.¹⁴

Het is aangetoond dat hormoontherapie effectief kan worden gebruikt bij de preventie en behandeling van postmenopauzale osteoporose met bewezen reductie van het fractuurrisico ter plaatse van de heupen en wervels (aanbevelingsgraad A).¹⁶ In het licht van de risico's van hormoontherapie wordt thans echter geadviseerd hormoontherapie niet meer als eerste keus te zien bij de preventie/behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alternatieven (bifosfonaten en/of *selective estrogen receptor modulators*; SERM's) verdienen dan de voorkeur tenzij ook sprake is van ernstige vasomotorische klachten en/of urogenitale atrofie.

Risico's: het risico op diepe veneuze trombose en longembolie is significant verhoogd in het eerste jaar van medicatiegebruik.¹⁶ In de recente reanalyse van de beschikbare data is dit risico niet statistisch significant gebleken in de leeftijdsgroep 50-59 jaar in tegenstelling tot bij oudere vrouwen (aanbevelingsgraad A).¹⁷

Het risico op hart- en vaatziekten is niet verhoogd bij vrouwen (leeftijdsgroep 50-59 jaar) die starten met hormoontherapie binnen tien jaar na de menopauze.¹⁸ Indien het interval tussen de menopauze en de start van de behandeling langer wordt, neemt het risico op hart- en vaatziekten toe. Dit risico wordt significant indien de hormoontherapie wordt gestart na het 70^e levensjaar (of meer dan 20 jaar in de postmenopauze) (aanbevelingsgraad A).¹⁸

Het risico op borstkanker bij gebruik van oestrogeenmonotherapie (bij vrouwen met een status na hysterectomie) is niet verhoogd bij een gemiddelde follow-up duur van

7,1 jaar (HR 0,77; 95%-BI 0,59-1,01).¹⁹ Daarentegen is bij gecombineerd oestrogeen-progestageengebruik aangetoond dat er wel een net significant verhoogd risico (HR 1,24; 95%-BI 1,01-1,54) op borstkanker bestaat bij een gemiddelde follow-up van 5,6 jaar.¹⁶ Dit effect treedt op in het derde tot vierde jaar van gebruik (aanbevelingsgraad A).

Tibolon

Tibolon wordt na orale inname omgezet in drie metabolieten, waarvan er twee een oestrogene activiteit hebben en één een progestagene en zwak androgene activiteit heeft. Tibolon gedraagt zich daarom in sommige opzichten als continu gecombineerde oestrogeen-progestagetherapie.

Indicaties: behandeling van vasomotorische klachten en preventie van osteoporose.

Effectiviteit: het is bewezen dat tibolon effectiever is in de behandeling van opvliegers en nachtelijk zweten dan een placebo (aanbevelingsgraad A).²⁰

Het is bewezen dat tibolon effectief is in de preventie van osteoporose (aanbevelingsgraad A).²¹

Risico's: het is nog onzeker of tibolongebruik gepaard gaat met een verhoging van het borstkankerrisico. De enige gerandomiseerde studie toont na drie jaar tibolongebruik een verlaagde incidentie van borstkanker aan versus placebo.²² Hierbij dient men aan te tekenen dat borstkanker in deze studie niet het primaire eindpunt was (aanbevelingsgraad A/B).

Bij borstkankerpatiënten is het risico op recidief significant verhoogd bij tibolongebruik versus placebo zonder dat daarbij de mortaliteit is toegenomen (aanbevelingsgraad A).²³

Selective estrogen receptor modulators

SERM's zijn synthetische stoffen die nauw verwant zijn aan oestrogenen. Ze zijn selectief in het blokkeren en activeren van oestrogeenreceptoren in diverse organen. Een van deze relatief nieuwe middelen is raloxifene.

Indicaties: preventie van osteoporose en borstkanker.

Effectiviteit: raloxifene wordt toegepast bij de preventie van osteoporose. Net als hormoontherapie heeft het een bewezen gunstig effect op de handhaving van de botmassa. Raloxifene verlaagt significant het risico op wervelfracturen (aanbevelingsgraad A).²⁴

Raloxifene heeft geen nadelig effect op het borstklierweefsel. Inmiddels is aangetoond dat raloxifenegebruik het risico op borstkanker significant doet verlagen ten gevolge van een vermindering in het optreden van oestrogeenreceptorpositieve tumoren (aanbevelingsgraad A).²⁵

Risico's: het is aangetoond dat het risico op diepe veneuze trombose en een fatale hersenbloeding significant is verhoogd bij raloxifenegebruik versus placebo (aanbevelingsgraad A).²⁵

Opmerking: een veelvoorkomende bijwerking van raloxifene is toename van opvliegers, zowel in aantal als in hevigheid.

Fyto-oestrogenen

Fyto-oestrogenen is een verzamelnaam voor alle plantaardige stoffen en/of de metabolieten daarvan die een oestrogene activiteit hebben. Deze stoffen worden teruggevonden in minstens 300 plantensoorten. De voornaamste fyto-oestrogenen zijn de isoflavonen, zoals genesteïne en daidzeïne, die voornamelijk in sojaproducten, maar ook in peulvruchten voorkomen.

Indicaties: behandeling van vasomotorische klachten.

Effectiviteit: er is geen bewijs dat fyto-oestrogenen werkzaam zijn in de behandeling van vasomotorische klachten versus placebo (aanbevelingsgraad A).²⁶

Risico's: er zijn aanwijzingen dat fyto-oestrogenen een stimulerende werking hebben op borstkankercellen in vitro.²⁷ Het is daarom niet uitgesloten dat zij het risico op borstkanker bij postmenopauzale vrouwen kunnen verhogen (aanbevelingsgraad E).

Het kortetermijngebruik (tot twee jaar) van fyto-oestrogenen geeft niet meer kans op endometriumhyperplasie/carcinoom dan van een placebo (aanbevelingsgraad A).²⁶

Non-hormonale therapieën

Non-hormonale therapieën omvatten clonidine, *serotonin reuptake inhibitors* (SSRI's), *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI's) en gabapentine.

Indicatie: behandeling van vasomotorische klachten.

Effectiviteit: van SSRI's, SNRI's, clonidine alsmede gabapentine wordt enig effect gezien in de behandeling van opvliegers. Het effect van deze middelen is zwakker dan dat van hormoontherapie. Geadviseerd wordt deze middelen vooral te gebruiken bij symptomatische vrouwen bij wie hormoontherapie is gecontraïndiceerd (aanbevelingsgraad A).²⁸

Risico's: er zijn onvoldoende data beschikbaar om aanbevelingen te doen.

Leefstijlmodificaties

Indicatie: behandeling van vasomotorische klachten.

Effectiviteit: een lage/matige consumptie van alcohol (≤ 1 standaardglas alcoholhoudende drank/dag) is niet geassocieerd met een meetbaar effect op opvliegers. In hoeverre een hogere alcoholinname hierin wel bijdraagt, is thans onbekend. Interventiestudies ontbreken.

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die roken, meer opvliegers hebben dan vrouwen die niet roken. Het is onbekend welk effect het stoppen met roken heeft op opvliegers.

Het is niet aangetoond dat lichaamsbeweging een vermindering van opvliegers geeft (aanbevelingsgraad A).²⁹

Postmenopauzale vrouwen met een BMI >25 rapporteren meer opvliegers dan vrouwen met een BMI ≤ 22 . Interventiestudies die het effect van afvallen onderzoeken op het vóórkomen van opvliegers bij postmenopauzale vrouwen met overgewicht/adipositas ontbreken.

Discussie

Vasomotorische klachten vormen soms een belemmering voor het dagelijks functioneren. Het verminderen van deze

klachten geeft een stijging in de score voor de kwaliteit van leven.³⁰ De meest effectieve en rationele medicamenteuze behandeling is die met oestrogenen, al dan niet gecombineerd met progestagenen. In de periode 2000-2003 is door de publicaties^{16,31} over het verhoogde risico op borstkanker/hart- en vaatziekten bij langdurig gebruik van hormoontherapie het aantal voorgeschreven recepten voor deze groep farmaca drastisch afgenomen.

De laatste twee jaar zijn er nieuwe inzichten, die echter nog amper tot de dagelijkse praktijk, laat staan tot de richtlijnen zijn doorgedrongen.³²

- Vrouwen in de oestrogeen-alleen-arm van het *Women's Health Initiative*-onderzoek hadden na ruim zeven jaar hormoongebruik niet vaker borstkanker dan die in de placebogroep.
- Het risico op hart- en vaatziekten bleek niet groter te zijn bij vrouwen (leeftijdsgroep 50-59 jaar) die startten met hormoontherapie binnen tien jaar na de menopauze versus placebo.

Het in 2007 verschenen *position statement* van de *International Menopause Society* gaat er daarom nog steeds van uit dat matige tot ernstige vasomotorische klachten de primaire indicatie vormen voor hormoontherapie.³³ Deze kan veilig voor een periode van een jaar worden voorgeschreven aan vrouwen binnen vijf à tien jaar na de menopauze. Dat is doorgaans de leeftijdsgroep 50-59 jaar. Hierna dient herevaluatie plaats te vinden om te bepalen of behandeling nog nodig is. Hierbij dient de gekozen behandelstrategie te worden getoetst op effectiviteit, bijwerkingen, veiligheid en tevredenheid. Tevens kunnen deze evaluatiemomenten worden aangegrepen om een indruk te krijgen van het algemene gezondheidsprofiel (ten aanzien van voeding, roken, bewegen, bloeddruk en/of cholesterolprofiel) en eventuele modificaties daarin te adviseren. In het kader van behandeling met hormoontherapie moet rekening worden gehouden met de bekende risico's en de beschikbaarheid van alternatieve behandelingen. Langer dan vijf jaar hormoontherapie kan worden overwogen indien ernstige vasomotorische klachten persisteren. Tot dusver is geen duidelijk voordeel aangetoond van uitsluipen van hormoontherapie in vergelijking tot acuut stoppen. Indien vrouwen nog een menstruele cyclus hebben, heeft een laaggedoseerde anticonceptiepil de voorkeur voor de behandeling van overgangsklachten, aangezien deze ook een anticonceptieve werking heeft, waarbij het in geval van hinderlijke overgangsklachten in de stopweek aan te bevelen is de pil continu door te laten slikken.

De laatste jaren wordt veel gebruikgemaakt van middelen die bij de apotheker of drogist zonder recept verkrijgbaar zijn. Sommige hiervan hebben duidelijke hormonale eigenschappen, zoals progesteroncrème. Van fyto-oestrogenen, voortkomend uit natuurlijke producten, wordt doorgaans gedacht dat zij een veilig alternatief zijn voor hormoon-

KERNPUNTEN

- Oplviegers, nachtelijk zweten en vaginale droogheid komen frequent voor rond de overgang.
- Voor de diagnose urogenitale atrofie volstaan een goede anamnese en inspectie van vulva en vagina.
- Gewrichtsklachten komen bij de helft van de vrouwen voor rond de menopauze.
- De menopauze verandert het risicoprofiel ten aanzien van hart- en vaatziekten.
- Hormoontherapie is effectief in de behandeling van opvliegers en nachtelijk zweten.
- Vaginale behandeling met oestrogenen is effectief bij klachten ten gevolge van vaginale atrofie.

therapie. Recente literatuur plaatst daar vraagtekens bij. Bovendien blijkt de effectiviteit in het behandelen van vasomotorische klachten niet overtuigend uit meta-analysen van gerandomiseerd onderzoek.

Bij vrouwen met borstkanker in de anamnese of een verhoogd risico op trombose kan men beter niet-hormonale alternatieven kiezen. Hiervan is het effect in de behandeling van opvliegers echter doorgaans zwakker dan dat van hormoontherapie.

Bij vrouwen met POF is het bestaan van hinderlijke overgangsklachten eveneens de primaire indicatie voor hormoontherapie. Daarnaast dient er in deze patiëntengroep aandacht te zijn voor de preventie van osteoporose. De consensus en het *Gezondheidsraadrapport Osteoporose* adviseren *case-finding*. De Gezondheidsraad acht POF een risicofactor voor osteoporose en adviseert bij deze vrouwen de botmineraaldichtheid te meten. Preventie van osteoporose kan bestaan uit het geven van hormoontherapie of raloxifene. De keus zal primair worden bepaald door de vraag of ook overgangsklachten moeten worden behandeld. Er zijn weinig studies waarin specifiek bij vrouwen met POF gekeken is naar het risico van mammacarcinoom en de invloed van langdurig hormoongebruik. Men zou kunnen veronderstellen dat het risico van mammacarcinoom bij oestrogeengebruik tot het 50^e-51^e jaar gelijk zou zijn/worden aan dat van vrouwen met hun menopauze op deze leeftijd.

Ook voor de preventie van osteoporose is hormoontherapie bewezen effectief. Echter, bij afwezigheid van overgangsklachten wordt thans aangeraden een therapie met raloxifene of een bisfosfonaat in overweging te nemen. Preventie van coronaire of cerebrale vaatziekten, van dementie of cognitief functieverlies behoort niet meer tot de indicaties van hormoontherapie.

Conclusie

De balans opmakend is kortdurende hormoontherapie verantwoord en veilig, mits gestart binnen vijf jaar na de menopauze. De duur van hormoontherapie dient individueel te worden vastgesteld en jaarlijkse evaluatie moet voorkomen dat de behandeling onnodig lang wordt voortgezet. Een realistische benadering van overgangsklachten is nodig om de kwaliteit van leven bij deze patiënten zo hoog mogelijk te houden.

Literatuur

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001;153:865-74.
2. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142:1003-13.
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96:1226-35.
4. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, et al. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2008;168:840-6.
5. NVOG-richtlijn Hormoontherapie van klachten in het climacterium en de postmenopauze. 2005.
6. Roberts H. Managing the menopause. *BMJ*. 2007;334:736-41.
7. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health*. 2001;91:1435-43.
8. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2003;158:347-56.
9. Szoek CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric*. 2005;8:49-55.
10. Finkelstein JS, Brockwell SE, Metha V, et al. Bone mineral density changes during the menopausal transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:861-8.
11. Vogelvang TE, Mooren MJ van der, Mijatovic V. Hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, and tissue specific compounds: cardiovascular effects and clinical implications. *Treat Endocrinol*. 2004;3:105-15.
12. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral estrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane database of systematic reviews*, 2004.
13. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews*, 2006.
14. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329:753-6.
15. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92:722-7.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
17. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Int Med*. 2006;166:772-80.
18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
19. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295:1701-12.
20. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flashes and sweats per day. *Maturitas*. 2005;50:222-30.
21. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:16-23.

22. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359:697-708.
23. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology.* 2009;10:135-46.
24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;282:637-45.
25. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37.
26. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews,* 2007.
27. Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Immunopharmacology.* 2008;16:219-26.
28. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057-71.
29. Daley A, Stokes-Lampard H, Mutrie N, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews,* 2007.
30. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, et al. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med.* 2004;164:1634-40.
31. Beral V, Million women study collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet.* 2003;362:419-27.
32. Weijer PHM van de. Risk of hormone therapy in the 50-59 year age group. *Maturitas.* 2008;60:59-64.
33. Pines A, Sturdee DW, Birkhaeuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007;10:181-94.