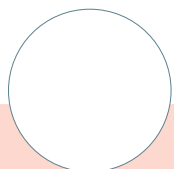


HST: ja of nee, moeten we er weer meer mee?



Dorenda van Dijken

Drs. D.K.E. van Dijken,
gynaecoloog OLVG West;
voorzitter Dutch Menopause
Society NVOG

Inleiding en achtergrond

Hormoonsubstitutietherapie (HST) blijft in Nederland, nog jaren na berichten over de Women's Health Initiative (WHI-)studie uit 2002,¹ een controversieel onderwerp. In 2018 kreeg slechts 5,2% van de vrouwen in Nederland HST (IWHC in market data 2019) versus 15-35% elders in Europa en de wereld. Er is vaak nog weerstand, op basis van angst voor borstkanker, door achterhaalde beeldvorming en een gebrek aan kennis over de huidige HST.

De WHI betrof een landmarkstudie bij een oudere populatie vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 62,5 jaar. De gemiddelde tijd na de menopauze was twaalf jaar bij inclusie.¹

Dat is een andere populatie dan de doelgroep. Daarnaast betrof de medicatie destijds het geconjugeerd oestrogeen (CCE) en medroxyprogesteronacetaat (MPA). Met name dit laatste bleek bij vrouwen met langdurig gebruik een verhoogd risico op mammacarcinoom te geven.² Dankzij de WHI is bekend, dat het risico op borstkanker gerelateerd is aan het type progestageen, de leeftijd en duur van het gebruik. Daarnaast is HST gecontra-indiceerd bij vrouwen die tien jaar of langer postmenopauzaal zijn, wegens een verhoogd cardiovasculair risico.³ Alleen oestrogeen, bij vrouwen na een hysterectomie, lijkt zelfs een lager risico op mammacarcinoom te geven: hazardratio (HR) 0,77.^{4,5} De HR voor mammacarcinoom in de WHI was 1,26 (per 1200 vrouwen 1 extra geval morbiditeit) en is door de media vertaald naar 26 maal meer kans op borstkanker door HST. Deze onjuiste interpretatie van de cijfers heeft tot veel angst voor HST geleid, waardoor het lange tijd verdwenen is uit nascholingen en leerstof in opleidingen.

Dankzij vele wetenschappelijke studies en richtlijnen, leek men toch weer wat meer open te gaan staan voor HST. De publicatie in 2019 van de Lancet-studie⁶ heeft de angst

echter weer aangewakkerd. Er is direct een reactie geweest vanuit vele grote wetenschappelijke menopauze-verenigingen (EMAS, IMS, NAMS) met een bezwaar tegen de conclusies.

Het gaat in de Lancet-studie namelijk hoofdzakelijk om een review van eerdere, dus verouderde HST-regimes waarbij de WHI-studie het grootste aandeel heeft. In deze studies is aangetoond dat de combinatie oestrogeen en progestageen (E+P) een verhoogd risico geeft op mammacarcinoom en dat dit effect het grootst is bij sterke progestagenen zoals (levo)norgestrel, MPA en norethisteronacetaat (NETA). Voor tibolon, een selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM), geldt dit ook. Dit wordt nog zelden voorgeschreven, omdat het minder effectief is en een verhoogd risico geeft op CVA's, mamma-, ovarium- en endometriumcarcinoom.⁷ De Lancet-studie⁶ toonde aan dat een verhoogde BMI een verdubbeling van het risico op mammacarcinoom in de postmenopauze geeft. Een belangrijke factor is de leeftijd: het kantelpunt ligt bij 50 jaar. Ook roken en alcohol kunnen een verhoogd risico geven.^{8,9} Dagelijks alcoholgebruik of meer dan 12-14 E per week geeft een verdubbeling van het relatieve risico (RR) 1,5-2,0.^{10,11} Deze onderliggende risico's werden in de oudere studies niet meegenomen. Belangrijk is dat we ons realiseren dat de conclusies van de Lancet-studie dus niet van toepassing zijn op het tegenwoordig toegepaste HST-regime in Nederland; de NVOG-richtlijn¹² blijft onverminderd actueel. De nieuwe NHG-Standaard *Overgang* komt binnenkort uit en sluit daarbij aan.

De praktijk

Sinds de WHI zijn de oestrogeendoseringen drastisch verlaagd en is er voorkeur voor het natuurlijk oestrogeen: oestradiol. Studies tonen geen tot een minimaal borstkankerrisico van met name gemicroniseerd progesteron (geen anti-apoptotisch effect op borstweefsel) of

dydrogesteron.¹³⁻¹⁷ Deze middelen zijn internationaal de eerste keuze. Zij geven, voor zover bekend, bij gebruik korter dan vijf jaar bij vrouwen > 50 jaar, geen verhoogd risico op mammacarcinoom.^{12,18}

Hinderlijke overgangsklachten leiden tot een verhoogd risico op slaapproblemen, depressieve en angstklachten, verhoogd cardiovasculair risico, verminderde cognitie en hersenfunctie (geheugen en concentratie). Bovendien geven overgangsklachten een zes- tot achtmaal verhoogde kans op ziekteverzuim; behandeling helpt.¹⁹⁻²¹

In de praktijk vindt het gebruik van de anticonceptiepill ook tijdens de overgangsjaren plaats vanwege een mogelijk gunstig effect op de overgangsklachten. De effectiviteit in verband met overgangsklachten is er echter niet tot veel minder. Vrij onbekend is dat de anticonceptiepill in de overgangsjaren ook een verhoogd risico op mammacarcinoom geeft, zeer waarschijnlijk zelfs meer dan HST.¹¹ De hoeveelheid levonorgestrel in de 'standaard' anticonceptiepill (150 mcg) is zelfs tweemaal zo hoog als in de oude HST-regimes.

HST voor- en nadelen in een notendop

Het is aangetoond dat HST het meest is effectief voor hinderlijke overgangsklachten en ook de meest kosten-effectieve behandeling (verminderde mortaliteit).²² Dat geldt niet voor alle vrouwen, maar wel voor hen met ernstige of hinderlijke overgangsklachten. Voor vrouwen met premature ovariuminsufficiëntie (POI), maar ook voor vrouwen die < 45 jaar in de menopauze zijn, kan HST meer gezonde levensjaren en ook een aanzienlijk langere levensverwachting betekenen.²³ Geadviseerd wordt HST toe te passen tot het 50e jaar, de fysiologische menopauzeleeftijd. Bij deze groep jongere vrouwen is er een preventieve werking van HST op hart- en vaatziekten, osteoporose, coloncarcinoom en ook dementie. Daarnaast geeft HST geen verhoogd risico op mammacarcinoom.^{24,25}

Vanaf 50 jaar is er op basis van de leeftijd een verhoogd risico op mammacarcinoom en is het advies (in geval van E+P) om niet langer dan vijf jaar te behandelen, bij voorkeur in een zo laag mogelijke dosering. Het preventieve effect van HST op hart- en vaatziekten en dementie is voor deze groep vrouwen minder groot. Voor de preventie van osteoporose en coloncarcinoom is dat effect er wel, maar dat is geen indicatie voor HST. Dydrogesteron en gemicroniseerd progesteron zijn relatief zwakke progestagenen. Zij geven dus een wat minder goede endometriumprotectie (en dus preventie van hyperplasie), bij langer dan vijf jaar gebruik.¹²

Vormen van HST

Afhankelijk van de peri- of postmenopauzale fase, wordt gekozen voor een cyclisch of continu regime. Bij anticonceptiewens kan een levonorgestrel (LNg) intrauterine device (IUD) worden toegepast.

Orale producten zijn gebruiksvriendelijk, geven minder bloedingsklachten, maar hebben een licht risico op trombose.

Transdermaal oestradiol (pleister, spray of gel) heeft een stabielere afgifte en is zo effectiever bij vrouwen met stemmingsklachten.²⁶ Transdermaal oestradiol is vrijwel trombose-neutraal, geeft geen hoofdpijn en heeft minder effect op seksuele problematiek (geen stijging van *sex hormone binding globulin* (SHBG)). Daarnaast is het gunstiger voor de bloeddruk en het lipidenprofiel.

Progesteron transdermaal is niet effectief, omdat het vanwege de molecuulgrootte nauwelijks wordt opgenomen en wordt om deze reden afgeraden.

Als addendum bij de NVOG-richtlijn (www.richtlijnen-database.nl) is een Praktische handleiding beschikbaar, die in de praktijk een hulpmiddel kan zijn bij de juiste keuze.¹²

Conclusie

Het is tijd de onjuiste beeldvorming met betrekking tot HST los te laten en vrouwen met hinderlijke klachten beter te helpen. Bij (vooral gezonde) vrouwen heeft HST meer voordelen dan nadelen. Het advies voor HST is: een scherpe indicatiestelling, geen lange gebruiksduur bij vrouwen > 50 jaar en geïndividualiseerd beleid met jaarlijkse evaluatie. Van belang is de individuele risicofactoren te bepalen en te bespreken, en goede voeding en leefstijl te benadrukken. Laag gedoseerde HST met een veilig progestageen heeft de voorkeur boven pilgebruik met potente progestagenen. We moeten er dus weer meer mee!

Literatuur

1. 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(3):321-33.
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68. doi:10.1001/jama.2013.278040.
3. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric*. 2017 Apr;20(2):91-6. doi: 10.1080/13697137.2017.1280251.
4. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-80. doi: 10.1001/jama.2020.9482.
5. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:476-86.

De volledige literatuurlijst is te vinden op www.pil-nascholing.nl.

Financiële banden: de auteur ontving een eenmalig bijdrage voor reis naar congres in buitenland (Gedeon Richter).