

# Praktische handleiding hormoonsuppletie therapie (HST)

## Indicaties

- **Hinderlijke overgangsklachten.**
- **Preventie en/of behandeling van lange termijn effecten** van oestrogeendeficiëntie b.v. bij premature ovarieële insufficiëntie.
- **Urogenitale atrofie:** urogenitale klachten gerelateerd aan hormoondeficiëntie.

## Algemene overwegingen

- **Start** HST binnen 10 jaar na de menopauze en liefst vóór het 60<sup>e</sup> jaar.
- Oestrogeen altijd combineren met progestageen voor endometrium transformatie en minimaal 12 dagen per maand. Na hysterectomie of bij lokale vaginale behandeling met estriol geen progestageen nodig.
- **Bloeddruk** meten vooraf aan start HST en tijdens controle afspraken.
- **Mammografie** volgens BVO
- **Zorgvuldig advies, informatie en aandacht voor de wensen van de vrouw** (shared decision making).
- **Dosering** zo laag als mogelijk is. Individueel vast te stellen.
- **Behandelingsduur** afhankelijk van klachten, behoud van kwaliteit van leven. Individueel vast te stellen. *Zo kort als mogelijk is*, bij voorkeur <5 jaar. (i.g.v. POI: tot gemiddeld 50<sup>e</sup> jaar).
- **Toedieningsroute** afhankelijk van individueel risicoprofiel en individuele voorkeur.
- **Regelmatige evaluatie** tenminste 1x jaarlijks (zie pag. 4: **Controles**).
- De **voorkeur** gaat uit naar **lichaamseigen estradiol en progesteron of dydrogesteron** vanwege het gunstigste bijwerkingenprofiel, (zwakkere en selectievere werking dan andere progestagenen).
- Er is een **grote variatie in de individuele reactie** op de verschillende behandelopties van estradiol en progesteron/dydrogesteron bij overgangsklachten.
- **Meting van hormoonspiegels** alleen bij uitzondering, geen of ontoereikend effect van HST; vrouwen < 40 jaar.
- **Bloedonderzoek** bij verdenking andere aandoening met vergelijkbare symptomen.

## Aandachtspunten

Sommige aandoeningen worden door HST ongunstig beïnvloed. Overweeg een aangepaste dosering en toedieningsroute, extra controles en benadruk indien van toepassing het belang van goede instelling / behandeling van de aandoening:

- Uterus myomatosis, endometriose of voorgeschiedenis van endometrium-hyperplasie (HST altijd continu gecombineerd oestrogeen+progestageen)
- Astma
- Diabetes mellitus
- Hypertensie
- Migraine
- Epilepsie
- Otosclerose
- Voorgeschiedenis met trombose
- Auto-immuunziekten m.n. met vasculaire betrokkenheid
- Leverfunctiestoornissen of cholelithiasis
- Familiaire hypertriglyceridemie
- Dyslipidemie

## (Relatieve) contra-indicaties HST

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker of borstkanker in de voorgeschiedenis. Eventueel in overleg met de oncoloog te overwegen in bepaalde situaties
- Meningeoom (contra-indicatie voor progestageen)
- Actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele effectieve antistolling
- Leverziekten (cirrose, hepatitis, porfyrie, SLE)
- Abnormaal vaginaal bloedverlies (altijd vooraf onderzoek naar oorzaak)

## Risico's (langdurig) HST

- Borstkanker: er is *geen* bewijs voor een verhoogd borstkankerrisico bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar bij gebruik van **estradiol en natuurlijk progesteron of dydrogesteron**. Bij vrouwen die ouder zijn dan 50 jaar, is er met deze HST *zo goed als geen* verhoogd borstkankerrisico, mits gebruik van maximaal 5 jaar en mits geen aanwezigheid van andere risicofactoren zoals een hoog BMI, overmatig alcoholgebruik etc.
- Endometriumcarcinoom: gebruik van natuurlijk progesteron of dydrogesteron korter dan 5 jaar geeft geen verhoogd risico op endometriumcarcinoom. Zorg voor adequate progestageen dosering en duur (zie Schema's en doseringen).
- Ovariumcarcinoom: laag extra risico.

## Toedieningsvorm oestrogenen

**Oraal:** inname dagelijks, meest uitgebreid onderzocht.

**Transdermaal:** eerste keus t.a.v. risico's:

*Voordelen van transdermale toedieningsvorm:*

- Stabiele oestrogeenspiegel en minder fluctuatie dan oraal tablet.
- Vermijding first-pass effect, significant verminderd risico op veneuze trombo-embolieën in vergelijking met orale toediening.
- Meestal goed verdraagbaar; bij allergie voor pleisters of huidirritaties, estradiol gel of spray overwegen.
- Matrixpleisters kunnen doorgeknipt worden zonder afname van werkzaamheid.

*Transdermaal estradiol*

- Pleister, 2x wekelijks, applicatie op buik, bovenbeen, bil of lage rugstreek.
- Spray, 1x per dag (1, 2 of 3 verstuivingen per dag), applicatie op binnenzijde onderarm of dijbeen.
- Gel, 1x per dag (1-2 applicaties per dag), toediening op onderarm, bovenarm en/of schouder, of op een groot stuk intacte huid.

## Behandelingschema

Peri- of postmenopauze	Hormoonschema	Behandeling (standaard)	
Perimenopauzaal met irregulaire cyclus	Hormonale anticonceptie	<b>Oestrogeen</b> - Estradiol pleister 50µg (Estradiol of System® 2x/week) - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuiwingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	<b>Progestageen</b> LNG-IUD 20µg (Mirena®)
		<b>Gecombineerd</b> - Estradiolvaleraat 1-3mg/dienogest 2-3mg (Qlaira®) - Estradiol 1,5mg/nomegestrolacetaat 2,5mg (Zoely®)	
Perimenopauzaal, amenorroe, geen hormonale anticonceptie-behoefte	Sequentieel HST	<b>Oestrogeen</b> - Estradiol pleister 50µg (Estradiol of System®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuiwingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	<b>Progestageen</b> - Dydrogesteron 10mg (Duphaston®) 1dd1/12d - Progesteron 200mg (Utrogestan®) 1dd2/12d (bij voorkeur 's avonds)
		<b>Gecombineerd</b> -Estradiol/dydrogesteron 1/10 (Femoston® 1/10)	
Postmenopauzaal, indien langere behandelingsduur en bloedingsvrije behandeling	Continu HST	<b>Oestrogeen</b> - Estradiol pleister 50µg (Estradiol of System®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuiwingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag	<b>Progestageen</b> - Dydrogesteron 10mg (Duphaston®) 1dd1 - Progesteron 100mg (Utrogestan®) 1dd1 (bij voorkeur 's avonds)
		<b>Gecombineerd</b> Estradiol/dydrogesteron 0,5/2,5 of 1/5 (Femoston continu® 0,5/2,5 en Femoston continu® 1/5)	
Peri- of postmenopauzaal ná hysterectomie	Estradiol monotherapie	<b>Oestrogeen</b> - Estradiol pleister 50µg (Estradiol of System®) halve of hele pleister 2x/week - Estradiol spray (Lenzetto®) 1-3 verstuiwingen, 1x/dag - Estradiol gel 0,06% (Oestrogel®) 1-2 applicaties, 1x/dag - Estradiolvaleraat 1mg (Progynova®)	
Postmenopauzaal bij urogenitale atrofie	Vaginaal oestrogeen	<b>Oestrogeen</b> - Estril ovule 0,5mg of crème 1mg/g (Synopause®) 2x/week	
		- Estradiol 10µg (Vagifem®) 2x/week	

\* Bij de voorgestelde behandeling van perimenopauzale vrouwen met irregulaire cyclus dient opgemerkt te worden dat enkel Mirena® en de gecombineerde preparaten (Qlaira® en Zoely®) de indicatie hebben van anticonceptie. Alle andere vermelde producten (zowel in tabel hierboven als overige preparaten hiernaast) hebben (o.a.) de indicatie: HST bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen.

## Overige preparaten

### Sequentieel HST

- Femoston 2/10®, estradiol 2mg+dydrogesteron 10mg
- Trisequens®, estradiol 1-2mg+norethisteron 1mg\*1

### Continu HST

- Activelle®, estradiol 1mg+norethisteron 0,5mg
- Angeliq®, estradiol 1mg+drospirenon 2mg
- Kliogest®, estradiol 2mg+norethisteron 1mg\*1
- Livial®, tibolon 2,5mg\*1
- Duavive®, geconjugeerde oestrogenen 0,45mg+bazedoxifene 20mg\*\*

### Alleen estradiol:

- System®75 pleister - Estrofem® 2mg
- System®100 pleister\*1 - Zumenon® 2mg
- Estradiol 100 pleister\*1 - Progynova® 2mg estradiolvaleraat

\*1 Negatief voorschrijfadvis ivm verhoogde risico's, literatuurreferenties zijn op te vragen bij [info@demenopauzespecialist.nl](mailto:info@demenopauzespecialist.nl)

- \*\* Indien progestageen niet geschikt is. Beperkte ervaring.
- Consult gynaecoloog indien continu HST na 3-6 maanden niet bloedingsvrij.
  - Zo nodig kan systemische behandeling met lokaal-vaginaal behandeling worden gecombineerd.

## Soort oestrogeen doserings- en serumconcentratie tabellen

Gebaseerd op registratieteksten

Bioequivalente doseringen	Dosering <sup>1</sup> (Dagelijkse dosis tenzij anders aangegeven)		
	Start met lage of zeer lage dosering (afhankelijk van individuele indicatie, risicoprofiel)		
Soort oestrogeen	Hoog <sup>2</sup>	Laag	Zeer laag (geen preventie osteoporose!)
Gemicroniseerd estradiol oraal	2mg	1mg <sup>3</sup>	0,5mg <sup>4</sup>
Estradiolvaleraat	2mg	1mg	-
Estradiol pleister 2x/week	75 - 100µg	37,5 <sup>5</sup> - 50µg	25µg <sup>5</sup>
Estradiol gel <sup>6</sup>	-	1,5mg	0,75mg
Estradiol spray <sup>7</sup>	-	3,06 - 4,59mg	1,53mg
Estradiol vaginaal 2x/week	-	-	10µg
Estriol oraal <sup>8</sup>	-	-	2mg
Estriol vaginaal 2x/week	-	-	0,5mg

1. I.p.v. 'standaard' dosering: laagst mogelijke effectieve dosis. Verander de dosering zo nodig na 6 weken.
2. Deze 'hoge' dosering alleen bij uitzondering (b.v. premature ovarieel insufficiëntie) en op individuele indicatie. Overweeg hiervoor overleg met gynaecoloog met aandachtsg gebied overgang.
3. 1mg als combinatietablet: Femoston® 1/10 ▪ Femoston continu® 1/5 ▪ Activelle® ▪ Angeliq®.
4. 0,5mg als combinatietablet Femoston continu 0,5/2,5.  
En estradiol 0,5mg tablet (Cetura®), niet geregistreerd voor indicatie overgangsklachten, wordt niet vergoed (hoge prijs).
5. Resp. ½ 75µg of 50µg estradiolpleister. Geen indicatie preventie osteoporose.
6. Estradiol gel 0,06% (Oestrogen®, estradiol 0,75mg =1,25g gel), 1-2 applicaties, 1x/dag.
7. Estradiol spray (Lenzetto®) dosering 1,53mg estradiol per verstuiving, 1-3 verstuivingen, 1x/dag. Serumconcentratie lager dan andere producten (zie volgende tabel). Geen preventie osteoporose bij deze dosering.
8. Oraal estriol (Synpause®): zeer zwak effect en zeer korte halfwaardetijd. Oraal estriol is niet effectief en wordt niet aanbevolen.

Voor updates zie [www.demenopauzespecialist.nl](http://www.demenopauzespecialist.nl)

Product	Dosis estradiol	Gemiddelde E2 serumconcentratie*
<b>Gemicroniseerd estradiol oraal</b>		
Estrofem®	2mg/tablet/dag	niet bekend
Zumenon®	2mg/tablet/dag	62,9pg/ml
Estradiol	2mg/tablet/dag	niet bekend
<b>Estradiolvaleraat</b>		
Progynova®	1mg	15-30pg/ml
Progynova®	2mg	30-60pg/ml
<b>Estradiol pleister 2x/week</b>		
System® 50	3,2mg/pleister	44pg/ml
System® 75	4,8mg/pleister	71pg/ml
System® 100	6,4mg/pleister	101pg/ml
Estradiol 50	4mg/pleister	50-55pg/ml
Estradiol 100	8mg/pleister	95-105pg/ml
<b>Estradiol gel</b>		
Oestrogen® 0,06 % gel: 1 applicatie	1,25g gel/dag = 0,75mg E2	niet bekend
Oestrogen® 0,06 % gel: 2 applicaties	2,5g gel/dag = 1,5mg E2	68,1pg/ml
<b>Estradiol spray</b>		
Lenzetto®: 1 verstuiving	90µl/dag = 1,53mg E2	17,8pg/ml
Lenzetto®: 2 verstuivingen	180µl/dag = 3,06mg E2	28,2pg/ml
Lenzetto®: 3 verstuivingen	270µl/dag = 4,59mg E2	29,5pg/ml
<b>Estradiol vaginaal 2x/week</b>		
Vagifem® 10 microgram vaginaal tab	10µg/vag tab/2xweek	4,64pg/ml

Product	Dosis estriol	Gemiddelde E3 serumconcentratie
<b>Estriol** vaginaal 2x/week</b>		
Synpause®-E3 0,5mg, ovules	0,5mg/ovule/2xweek	Niet bekend.
Synpause®-E3 1mg/g, crème	1mg/g crème/2xweek	Uit farmacokinetische overwegingen klinisch niet relevant

\* De conversiefactor van pg/ml naar pmol/L is 3,67

\*\* Estriol is 80% minder potent dan estradiol

■ Lage gemiddelde serumconcentratie, <50pg/ml

■ Medium gemiddelde serumconcentratie, 50-100pg/ml

■ Hoge gemiddelde serumconcentratie, >100pg/ml

## Bijwerkingen

Zeer vaak één van volgende bijwerkingen, met name bij start van medicatie: vaginaal bloedverlies, buikpijn, misselijkheid, vocht vasthouden, mastodynie, hoofdpijn, huidreactie (pleister). Zie SmPC tekst/bijsluiter voor aandoeningen die kunnen ontstaan/verergeren onder invloed van oestrogenen en/of progestagenen. Zo nodig overleg met gynaecoloog met aandachtsgebied overgang.

## Controles

Na 3 maanden, daarna afhankelijk van het risicoprofiel, maar in ieder geval 1x jaarlijks. Bij klachten te allen tijde.

- Evalueer het effect van therapie en bijwerkingen en of de ingezette behandeling nog de beste therapie voor de patiënte is.
- Bespreek voor- en nadelen van continueren van HST, het belang van 2-jaarlijkse mammografieën (BVO).
- Vraag naar bloedingsproblemen, bied zo nodig gynaecologisch onderzoek aan (in 2<sup>e</sup> lijn) en overweeg bijstellen hormoon dosering.

## Duur / afbouwen van de behandeling

Start HST binnen 10 jaar na de menopauze, bij voorkeur rond de menopauze en liefst vóór het 60<sup>e</sup> jaar. Het streefdoel is HST gebruik gedurende maximaal 5 jaar, zodat mogelijk geassocieerde risico's (zie hierboven) zo laag mogelijk worden gehouden. Postmenopauzale hormoonsuppletie therapie langer dan 10 jaar na de menopauze alsook een start-stop beleid van HST wordt afgeraden omwille van een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen.

Bij nadrukkelijke wens om HST langer dan 5 jaar te continueren, gynaecoloog met aandachtsgebied overgang consulteren.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de klachten. Stel een evaluatiemoment voor om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nog zinvol/wenselijk is. Als de laagst effectieve dosering gebruikt wordt en voortzetting van de behandeling niet meer gewenst is, kan gestopt worden of de dosering verder verlaagd worden door minder pleisters/verstuivingen/gelapplicaties of tabletten per week te gebruiken.

## Algemene informatie

Voor meer **gedetailleerde informatie** zie o.a. volgende **links**:

NICE Guideline Menopause: [www.nice.org.uk/guidance/qs143](http://www.nice.org.uk/guidance/qs143)

Dutch Menopause Society: [www.demenopauzespecialist.nl](http://www.demenopauzespecialist.nl)

NVOG: Richtlijn Menopause management 2018: [www.nvog.nl/management-rondom-menopause](http://www.nvog.nl/management-rondom-menopause)

management 2018:

CBO richtlijnen: [www.diliguide.nl/richtlijnen/professionals](http://www.diliguide.nl/richtlijnen/professionals)

SmPC teksten en bijsluiters: [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/)

## Contact

DMS: [info@demenopauzespecialist.nl](mailto:info@demenopauzespecialist.nl)

## Auteurs

- M.M.A. Brood-van Zanten, arts Amsterdam UMC en Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- M.A.A. van Trotsenburg, gynaecoloog, Wenen
- D.K.E. van Dijken, gynaecoloog OLVG West, Amsterdam
- C.A.H. Janssen, gynaecoloog Groene Hart Ziekenhuis Gouda

Onder auspiciën van de Dutch Menopause Society (DMS) en Richtlijnwerkgroep Menopause Management van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), ©2020.

## Disclaimer

Deze tekst is gebaseerd op de SmPC tekst en bijsluiter van de beschreven hormonen en op wetenschappelijke bronnen. Het gebruik van de aangeboden informatie geschiedt op basis van eigen verantwoordelijkheid van de gebruiker.

vs 3, september 2020