

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. Jan van der Meer, Amsterdam; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: Dr. M. N. G. Dukes, H. Olthuis, N. J. Westerman-van der Horst, Leidschendam

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 7, nr. 19, 20

30 november 1973.

OESTROGENEN ROND DE MENOPAUIZE

Door de toegenomen veroudering van onze bevolking en door de veranderde instelling die de ouder wordende vrouw ten opzichte van haar gezondheid heeft, zal de arts meer te hulp worden geroepen voor klachten die samenhangen met de menopauze. Dan rijst vaak de vraag of behandeling met oestrogenen is geïndiceerd.

De menopauze is het *tijdstip* van de laatste menstruele bloeding (dus de tegenhanger van de menarche). Er gaat een periode aan vooraf waarin het menstruatiepatroon verandert. De menses worden irregulair, menorrhagieën en/of oligomenorroe, soms ook metrorrhagieën, treden op. De cycli verlopen steeds vaker anovulatoir. Deze periode, die 2 tot 8 jaren kan duren wordt wel *premenopauze* genoemd. De menopauze wordt gevolgd door de *postmenopauze*. Het *climacterium* is die periode voor en na de menopauze waarin het lichaam een nieuwe aanpassingsmodus moet vinden en waarin de meest kenmerkende verschijnselen van de 'overgang' optreden.

De gemiddelde menopauze-leeftijd schijnt over de gehele wereld (nog?) steeds hoger te worden; in Nederland is die gemiddelde leeftijd nu ruim 51 jaar.

DE PROCESSEN DIE PLAATSVINDEN ROND DE MENOPAUIZE

De ovaria schrompelen; de produktie van oestrogenen, alsook van progesteron, neemt af. Dit proces verloopt geleidelijk; het duurt verscheidene jaren voordat de oestrogeen-afscheiding door de ovaria geheel is beëindigd.

Er resteert niettemin nog enige aanmaak van oestrogenen, voornamelijk door de bijniëren. Deze restuitscheiding varieert van 2 tot 20 mcg per 24 uur.

Er is een reactieve toename van de gonadotrofine-uitscheiding door de hypofyse; deze berust op een ontregeling van het terugkoppelingsmechanisme.

Het ovarium blijft in de postmenopauze ook nog enige tijd androgene steroïden vormen; deze produktie daalt in de loop der jaren tot minimale hoeveelheden.

Al deze hormonale veranderingen leiden tot ontregeling van het hypofysair-hypothalamisch systeem en daardoor tot een verstoring van het vegetatieve evenwicht. Vegetatieve verschijnselen staan in het klachtenpatroon van het climacterium dan ook op de voorgrond. Men heeft waargenomen dat na oöforectomie alle bovengenoemde processen sneller verlopen, en dat dan de verschijnselen heviger zijn.

Zoals uit het bovenstaande blijkt, is het ontstaan van oestrogeentekort een facet van een zeer complex gebeuren.

De aanwezigheid van een *oestrogeendeficientie* kan worden afgeleid uit de volgende bevindingen:

- de concentratie van oestrogenen in de urine (eventueel in het bloed);
- het beeld van het vaginaaluitstrijkje: het vagina-epitheel is atrofisch; proliferatie en keratinisatie ontbreken. De staafjes van Döderlein zijn afwezig; de pH van de vagina is toegenomen.

Men moet het al dan niet toedienen van oestrogenen echter nimmer geheel laten afhangen van de uitkomst van deze bevindingen, daar zij niet altijd betrouwbaar zijn. De oestrogeenconcentraties wisselen vrij sterk van individu tot individu, en ook kunnen zij bij dezelfde persoon vrij sterk uiteenlopen. Verschillende farmaca kunnen het 'oestrogeeneffect' op de vagina simuleren (b.v. digitalis, corticosteroiden). Er is ten slotte geen absolute correlatie tussen de mate van het oestrogeentekort en de aard en ernst der verschijnselen.

Verschijselen

De aard van de verschijnselen is in twee hoofdgroepen onder te brengen.

I. Verschijnselen die samenhangen met het verstoorde hormonale en vegetatieve evenwicht.

Deze zijn kort vóór de menopauze en de eerste jaren er na het meest frequent, en nemen nadien geleidelijk af.

De verschijnselen zijn: 'opstijgingen', plotseling transpireren, nachtzweeten, tintelingen, oorsuizen, hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, bloeddrukschommelingen, gevoel van beklemming op de borst, hartkloppingen, maagdarfstoornissen. Verder moeten bot- en spierpijnen worden genoemd, maar het is niet duidelijk of deze verband houden met oestrogeentekort. De 'opstijgingen' komen het meest voor (+ 75%).

Vele vrouwen bleken voordien al een zekere vegetatieve dystonie te hebben, zoals bij voorbeeld premenstruele stemmingswisselingen, slaapstoornissen en 'zondagshoofdpijn'.

Vaak komen ook psychische verschijnselen voor, zoals stemmingsveranderingen (depressie, prikkelbaarheid en huilbuien), vergeetachtigheid en verminderde activiteit. Naar alle waarschijnlijkheid hangen deze deels samen met het verstoorde hormonale en vegetatieve evenwicht. Mogelijk speelt ook hier een bepaalde predispositie een rol. Ook kunnen ze voortvloeien uit de problematiek van het ouder worden, vooral door het besef dat de fertiele periode van het leven is afgesloten.

II. Verschijnselen die meer rechtstreeks lijken samen te hangen met oestrogeendeficientie.

Deze nemen doorgaans in de postmenopauze in ernst en frequentie toe, parallel met het groter worden van de oestrogeendeficientie.

Het irregulair worden en ophouden van de menses (in de premenopauze) is een rechtstreeks gevolg van oestrogeendeficientie (ook progesterondeficientie speelt hier een rol). Men komt echter meestal eerst dan met klachten wanneer de bloedingen langdurig of te hevig zijn.

Atrofie van de inwendige en uitwendige genitalia, met name van de vagina en de vulva. Dit kan leiden tot fluor en ontstekingen, tot colpitis en pruritus vulvae, en tot dyspareunie.

Soms treedt *ectropium urethrae* op, met als gevolg blaas- en mictieklachten. De samenhang met oestrogeendeficientie staat niet vast; verschillende onderzoekers bereiken echter goede resultaten met oestrogenen. Het is mogelijk dat oestrogenen de tonus van de blaasmusculatuur verhogen.

Arteriosclerotische aandoeningen. Wellicht speelt het wegvallen van de fysiologische oestrogenen een rol bij het ontstaan van arteriosclerose. De plasmaspiegels van sommige lipoproteïnen stijgen, maar die van andere dalen daarentegen. De bevindingen bieden te weinig houvast voor een prolyactische of therapeutische toepassing van oestrogenen.

Osteoporose. Vermindering van de hoeveelheid kalk in het bot wordt vooral gezien na de menopauze. Een aantal onderzoekers concluderen dat het calciumverlies in de postmenopauze tot staan kan worden gebracht, mits met de oestrogeentherapie niet te lang (binnen drie jaar) na het intreden van de menopauze wordt begonnen. Het is nog niet geheel voldoende aangetoond dat langdurige toediening van oestrogenen een duurzaam effect heeft op de calciumbalans en daardoor op lange termijn verlies van botweefsel kan tegengaan.

Atrofie van de huid en mammae, met name door het afnemen van de mitose en de turgor. Sommige onderzoekers vonden dat deze atrofie kon worden voorkómen en dat met name de mitose kon worden gestimuleerd door toediening van oestrogenen. Anderen kwamen niet tot dergelijke resultaten.

Climacterische arthropathieën. Het is niet met zekerheid bekend of er gewrichtsveranderingen optreden, die specifiek zijn voor de postmenopauze.

THERAPIE MET OESTROGENEN

Richtlijnen

Een algemeen geldende richtlijn voor de behandeling met oestrogenen van de verschijnselen en klachten rond de menopauze is niet te geven. Deze moet geschieden op individuele basis waarbij de aard en ernst van de symptomen doorslaggevend zijn.

Wanneer de behandeling reeds voor de menopauze is ingesteld, is het niet altijd mogelijk na te gaan óf en wanneer de menopauze is ingetreden.

Men kan dit slechts constateren door van tijd tot tijd de behandeling gedurende enkele maanden te staken. Bij een behandeling met combinatiepreparaten met ovulatie-remmende eigenschappen is het gewenst in die 'behandelvrije' periode te zorgen voor andere vormen van anticonceptie.

Men zij bedacht op bepaalde risico's: groeïstimulatie van bepaalde maligne tumoren (zoals sommige vormen van mammacarcinoom of van endometriumcarcinoom), alsmede een verhoogde kans op trombose.

De vraag tot welke leeftijd de behandeling moet worden voortgezet is vaak niet exact aan te geven; ook deze moet men individueel vaststellen.

Indicaties

Cyclusregulering vóór de menopauze wanneer de menstruele bloedingen onregelmatig worden. Daarbij moet allereerst een organische afwijking (corpus- of cervixcarcinoom!) worden uitgesloten.

Ter verlichting van de vegetatieve klachten ('opstijgingen', e.d.).

De therapie dient hier om het oestrogeenverlies te ondervangen en de adaptatie van het lichaam aan de nieuwe levensfase te vergemakkelijken. De behandeling is in principe kortdurend, doch soms is het nodig langere tijd onderhoudsdoses te geven.

Men zij er steeds op bedacht dat 'opstijgingen' bij tal van aandoeningen kunnen optreden (bij hyperthyreoidie, bij het carcinoid syndroom en bij feochromocytoom).

Als substitutie ter voorkoming of genezing van atrofische veranderingen, met name van vulva en vagina. Deze behandeling is in het algemeen langdurig en betreft met name de genoemde veranderingen aan vagina en vulva: colpitis, resp. pruritus vulvae (hierbij komen leukoplakie en kraurosis soms voor, bij welke oestrogenen echter geen resultaten hebben).

Bij deze atrofische veranderingen is ook lokale applicatie geïndiceerd. Men kan oestrogeentherapie overwegen bij blaas- en mictiestoornissen in de postmenopauze, alhoewel het verband met oestrogeendeficientie nog niet geheel duidelijk is. Bij genoemde atrofische veranderingen zullen ook andere processen die samenhangen met veroudering een rol spelen. Het zal duidelijk zijn dat oestrogenen wel de gevolgen van een deficiëntie kunnen tegengaan, maar het is de vraag of de andere verouderingsprocessen worden beïnvloed. Een geregelde controle is noodzakelijk; elke tussentijdse bloeding moet worden gewantwoord als mogelijk teken van maligniteit.

Farmaca

Ethinylestradiol voor oraal gebruik. Met deze stof heeft men de grootste ervaring.

Estradiol, in de vorm van benzoaat-, valerianaat-, en undecenoaatverbindingen voor parenterale toediening, met een variërende verlengde werkingsduur.

Diethylstilbestrol (stilbestrol), een niet-steroid synthetisch oestrogeen wordt nauwelijks meer gebruikt; de stof veroorzaakt sterke bijwerkingen (misselijkheid e.d.) en geeft mogelijk aanleiding tot carcinoomstimulatie.

Bovengenoemde preparaten hebben een sterk oestrogene werking en een uitgesproken effect op het endometrium, hetgeen na de menopauze wegens de kans op uterusbloedingen doorgaans ongewenst is ('spotting', doorbraaken onttrekkingsbloedingen). Dit geldt vooral voor de preparaten voor parenterale toediening; en wel met name voor die met verlengde werking, welke niet uit het lichaam kunnen verwijderd als endometriumbloedingen zijn opgetreden. Dit risico is gering bij de toepassing van ethinylestradiol in lage doseringen.

Combinaties van *oestrogene* en *gestagene* stoffen, b.v. ovulatieremmers (combinatie- en sequentiepreparaten) zijn voor cyclusregulering vóór de menopauze het meest geschikt: zij beperken bloedverlies en voorkómen een - dan meestal niet meer gewenste - graviditeit. Waarschijnlijk heeft de oestrogeencomponent van deze preparaten ook een gunstige preventieve invloed op de verschijnselen van de postmenopauze. Men kan daarbij ovulatieremmers van het zogenaamde oestrogene type voorschrijven (dit zijn combinatiepreparaten welke gestagenen met een oestrogene werking bevatten zoals: lynestrenol, noretynodrel, norethisteron en etynodiol-diacetaat). Bij contra-indicaties tegen oestrogenen kan men ook alleen gestagenen geven.

In de postmenopauze kan men de behandeling met ovulatieremmers voortzetten. Het voortduren van de periodieke bloedingen wordt door veel vrouwen echter als bezwaar ondervonden. Men kan de ovulatieremmers dan b.v. twee maanden achtereen geven en zo de frequentie waarin onttrekkingsbloedingen optreden, beperken.

Er zijn bezwaren tegen voortzetting van het gebruik van ovulatieremmers na de menopauze: de gestagene component zou een ongunstige invloed hebben op de glucosetolerantie en de bloedlipidenspiegels; bij vrouwen met diabetes in de (familie-)anamnese is controle van het glucosemetabolisme in ieder geval wenselijk.

Combinatie van *oestrogene* en *androgene* stoffen.

Androgenen zouden het algemeen welbevinden verbeteren, bovendien remmen ze de endometriumproliferatie en verminderen ze daardoor de kans op bloedingen. Androgenen kunnen echter virilisatieverschijnselen veroorzaken, o.a. stemveranderingen en versterkte haargroei in het gelaat; deze zijn soms irreversibel.

De 'geconjugeerde' oestrogenen bereid uit de urine van drachtige merries. Deze zouden in mindere mate aanleiding geven tot uterusbloedingen.

Estriol

Estriol, één van de drie belangrijkste vrouwelijke geslachtshormonen (estron, estradiol, estriol), welke in de urine zijn terug te vinden, lijkt een bijzondere plaats in te nemen. Het werd aanvankelijk voor een onwerkzame metaboliet gehouden; later bleek het echter wel een eigen - zij het zwakke - oestrogene werking te ontplooien.

Estriol en enige verwante stoffen zijn te beschouwen als 'impeded estrogens', hetgeen inhoudt dat zij een relatief zwakke werking op de uterus hebben met een overigens gelijkwaardig effect op vulva en vagina. In hoeverre dit toe te schrijven is aan de zwakke werking op zich, en of de andere oestrogenen in lage dosering ditzelfde effect kunnen bereiken, staat nog onvoldoende vast. Mogelijk is het ene eindorgaan gevoeliger voor oestrogene werking dan het andere.

Estriol en verwante stoffen zouden met name in uterus en mamma receptoren kunnen blokkeren, waardoor 'sterkere' oestrogenen geen gelegenheid meer hebben hun stimulerend effect op carcinoomgroei uit te oefenen. Er zijn enkele bevindingen (Lemon et al.), welke in deze richting wijzen. Er blijken etnische verschillen te bestaan in de frequentie van mammacarcinoom en in de estrioluitscheiding. Bij populaties met hogere carcinoomfrequenties is de estrioluitscheiding lager, zoals bleek uit vergelijkingen tussen aziatische en kaukasische vrouwen en noordamerikaanse vrouwen van het blanke en neger ras.

Vrouwen die één of meer graviditeiten doormaakten krijgen minder vaak mammacarcinoom en hebben een hogere estrioluitscheiding.

Na oöforectomie stijgt de estrioluitscheiding vergeleken met de andere oestrogeencomponenten en dit blijkt dan gepaard te gaan met een remmende invloed op de carcinoomgroei. Na de menopauze neemt de estrioluitscheiding naar verhouding minder af dan de andere oestrogeencomponenten. Er is evenwel niet aangetoond of de hogere estrioluitscheiding en de lagere carcinoomfrequentie causaal met elkaar samenhangen, dan wel of beide éénzelfde oorzaak hebben.

Bij ratten bleek estriol een beschermende werking uit te oefenen tegen experimenteel opgewekte carcinomen. Het is echter nog de vraag in hoeverre deze gegevens ook gelden voor de mens. De problematiek rondom 'mammacarcinoom en hormonen' is zeer complex. Mogelijk spelen androgenen en ook prolactinen een rol. Als bovengenoemde bevindingen door nader onderzoek worden bevestigd, zou hier een uitgangspunt kunnen liggen voor een vorm van kankerprofylaxe.

In vroegere publikaties over de werkzaamheid van estriol is geen rekening gehouden met het feit dat de estriolpreparaten verontreinigd waren met zeer geringe hoeveelheden estradiol. In hoeverre de werkzaamheid van de preparaten door deze verontreiniging werd beïnvloed is echter niet geheel duidelijk.

Estriol komt met name in aanmerking bij de genoemde atrofische veranderingen van vagina en vulva en eventueel bij de blaas- en mictiestoornissen die daarmee kunnen samenhangen.

Estriol is beschikbaar in ongebonden vorm en als succinaatverbinding (2 mg estriolsuccinaat komt overeen met 1,18 mg estriol). De toediening van estriol kan zowel oraal als parenteraal geschieden. Indien verschijnselen optreden van endometriumproliferatie kan eenmaal per maand een pauze worden ingelast.

Lokale applicatie van oestrogenen is geïndiceerd bij atrofische veranderingen van vulva en vagina, maar vindt weinig toepassing; er vindt enige - zij het geringe - resorptie plaats. Beschikbaar is slechts estradiol-zalf.

Andere therapieën; aanvullende maatregelen

Sedativa, tranquillizers, antidepressiva.

Het gebruik van deze stoffen als symptomatische behandeling is te overwegen bij vegetatieve verschijnselen en ingeval stemmingsveranderingen op de voorgrond staan. Men diene deze alleen toe in individueel vast te stellen doses (dus bij voorkeur niet in de vorm van combinatiepreparaten met oestrogenen). De nadelen, zoals verminderd prestatievermogen, sufheid, verminderde rijvaardigheid en de beïnvloeding van de alcoholtolerantie mogen bekend worden verondersteld.

Richtlijnen voor de leefwijze.

Soms zijn veranderingen van de voedingsgewoonten wenselijk; zonodig het voorschrijven van een vermageringsdieet. Bij ijzergebreksanemie, of bij veelvuldig bloedverlies, is toediening van een ijzerpreparaat geïndiceerd. Ook is het geven van voorlichting over en begeleiding in deze levensfase gewenst.

Bij osteoporose kan extra calciumtoevoer wenselijk zijn; of ook de toediening van fluoriden zinvol is, is echter nog een open vraag.

Geregelde controle op gynaecologische afwijkingen is noodzakelijk.

Bijwerkingen, risico's en interacties bij oestrogeentherapie

Maagdarmbezwaren: misselijkheid en braken, soms diarree. Deze treden ook op bij parenterale toediening. Ook hoofdpijn komt soms voor.

De vaak hinderlijke, en op oudere leeftijd ook ongewenste *endometriumbloedingen* (doorbraak- en onttrekingsbloedingen).

Retentie van natrium en water, en daardoor een verhoogde kans op *decompensatio cordis*.

Overgevoelighedsreacties (o.a. urticaria).

Pijnlijke gespannen mammae.

Verhoogde kans op trombo-embolische processen.

Stimulering van de groei van mamma- en uteruscarcinoom. Hierover bestaat nog geen eenstemmigheid: het is echter nooit met zekerheid aangetoond dat oestrogenen mammacarcinoom induceren.

Er zijn meldingen over het optreden van endometriumcarcinoom na behandeling met diethylstilbestrol van patienten met gonadale dysgenese, alsmede van adenocarcinoom in de vagina van meisjes waarvan de moeders tijdens de graviditeit met diethylstilbestrol waren behandeld.

Het *niet tijdig ontdekken* van een *uteruscarcinoom*. Bij oestrogeentherapie kunnen endometriumbloedingen optreden, die dan niet als pathologisch worden geïdentificeerd.

Leverfunctiestoornissen zijn alleen beschreven bij de toediening van hoge doses oestrogenen bij prostaatcarcinoom.

Interacties met antidepressiva. Oestrogenen zouden zowel de therapeutische als de toxische werking van antidepressiva kunnen versterken.

Verhoging van renine-activiteit, concentratie thyroxine-bindend globuline en eiwitgebonden jodium, toename van de uitscheiding van tryptofaanmetabolieten zijn beschreven.

Contra-indicaties bij oestrogeentherapie

Bestaande carcinomen van *mamma* en *uterusendometrium*, met uitzondering van het mammacarcinoom in de postmenopauze, waarbij oestrogenen juist wel geïndiceerd kunnen zijn (algemeen aangehouden termijn: vijf jaar na de menopauze). De paradox in de resultaten van hoge doses oestrogenen in de postmenopauze en die van uitschakeling van de ovaria in de premenopauze bij de behandeling van mammacarcinoom is echter nog niet opgelost.

Uterusmyomen en -fibromen en endometriose (relatief). Toediening alleen onder zeer strenge controle. Bij endometriose is toepassing van oestrogenen alléén (d.w.z. zonder gestagenen) niet geïndiceerd.

Bestaande *trombose* of verhoogde kans op trombose (postoperatief; varices). Van de oestrogenen blijkt alleen estriol geen invloed te hebben op de bloedcoagulatie.

Leverfunctiestoornissen, zoals bijvoorbeeld zwangerschapsicterus en pruritus gravidarum in de anamnese, Dubin-Johnsonsyndroom, hyperbilirubinurie. (Bij leverfunctiestoornissen is de inactivering van oestrogenen vertraagd.)

Porfyrie. Oestrogenen kunnen verschijnselen hiervan opwekken of provoceren.

Met *oedeem* gepaard gaande afwijkingen.

Hyperplastisch uteruslijmvlies.

Bij *endocrinologische-metabole processen* zoals diabetes of thyreotoxicoze zal men oestrogenen alleen toedienen indien adequate controle is gewaarborgd.

CONCLUSIE EN SAMENVATTING

Hoewel de werking van oestrogenen nog niet op alle genoemde gebieden door vergelijkende onderzoeken voldoende is geëvalueerd, staat toch wel vast dat behandeling met oestrogene hormonen voor vele (zij het niet voor alle) vrouwen rond de menopauze en in de postmenopauze van grote betekenis is.

Bij hinderlijke menstruatiestoornissen in de premenopauze geve men van de 10e tot de 25e dag na de eerste dag van de menstruatie, ovulatieremmers of gestagenen met kleine doses oestrogenen; bij contra-indicaties tegen oestrogenen kunnen gestagenen alléén worden gegeven.

Bij specifieke vegetatieve verschijnselen rond de menopauze kan men oestrogenen toedienen: ethinylestradiol in lagere doseringen of de geconjugeerde oestrogenen (waarbij moet worden opgemerkt dat de geconjugeerde oestrogenen veel duurder zijn dan het ethinylestradiol).

Verder zijn er de estriolverbindingen voor parenteraal gebruik, die echter minder geschikt zijn voor toepassing rond of na de menopauze.

Ook kan men ovulatieremmers of andere oestrogeen-gestageencombinaties toedienen, dan wel een oestrogeen-androgeenpreparaat (waarbij echter moet worden gewaakt voor irreversibele virilisatieverschijnselen).

Eventueel valt een symptomatische behandeling met tranquillizers en antidepressiva te overwegen (bij tal van vage klachten is ook placebo-therapie te proberen).

Bij atrofische veranderingen van vagina en vulva is er een duidelijke indicatie voor oestrogenen, waarbij ook aan lokale applicatie moet worden gedacht.

Bij orale en parenterale toediening gaat hier de voorkeur uit naar oestrogenen, die een relatief zwakke werking op het uterusendometrium hebben, zoals estriol; ook de geconjugeerde oestrogenen zouden in mindere mate endometriumbloedingen geven. Er zijn enige aanwijzingen voor een zekere dissociatie: er is sprake van een gelijkwaardig effect op vulva en vagina doch een minder proliferatieve werking op het endometrium. Dit zou met name gelden voor estriol. Anderen menen dat de overige oestrogenen in lage dosering vrijwel dezelfde effecten hebben.

Naar de theorieën van Lemon et al. zou estriol een beschermende werking hebben ten aanzien van carcinoom van de mamma en mogelijk ook van het u-

terusendometrium; deze theorieën zijn echter nog onvoldoende geëvalueerd. Estriol is in het algemeen onschadelijk en vermoedelijk wel werkzaam, althans bij de genoemde atrofische veranderingen van vulva en vagina. Bij het voorschrijven van oestrogene hormonen moet men bedacht zijn op de genoemde bijwerkingen met name op de mogelijke samenhang van deze stoffen met het optreden van maligne tumoren en van trombose.

PREPARATEN MET OESTROGENEN		
preparaat	toedieningsvorm en samenstelling	dosering, werkingsduur
(O)ESTRADIOL en -AFGELEIDEN		
Estrovis®	tabl. à 0,025 mg quinestrol	dagelijks ('s avonds) 1 tablet gedurende 20 dagen, daarna pauze van 8 dagen; bij ernstige stoornissen gedurende 1 week 2 tabl./dag, daarna gedurende 13 dagen 1 tabl./dag, vervolgens pauze van 8 dagen.
Lynoral®	tabl. à 0,01, 0,05 en 1 mg ethinyl-estradiol	tweemaal daags 1 tablet à 0,01 mg of driemaal daags ½ tablet à 0,01 mg. Zonodig beginnen met (maximaal) 0,07-0,08 mg/dag en geleidelijk dosis verlagen, of 0,01 mg + 5 mg lynestrenol (Orgametril®) per dag.
Progynova®	dragees à 1 en 2 mg estradiol-17-valerianaat	1 dragee à 2 mg/dag gedurende 20 dagen, daarna pauze van 8 dagen, vervolgens 1 dragee à 1 mg/dag. Pauze om de zes weken.
Dimenformon®	zalf à 0,01% estradiol	dagelijks + 5 gram zalf
Dimenformon implantatietabletten® en de preparaten Dimenformon®, Estradurin®, Ovocycline® en Progynon-depot® voor parenterale toediening zijn weinig geschikt voor toediening rond de menopauze en in de postmenopauze. <i>Zie tekst.</i>		
GECONJUGEEERDE OESTROGENEN		
Premarin®	dragees à 0,625 en 1,25 mg geconjugeerde oestrogenen	0,625-3,75 mg/dag. Initieel 2,50-3,75 mg/dag; onderhoudsdosis 0,625-1,25 mg/dag.
(O)ESTRIOL		
Ovestin®	tabl. à 0,05 en 0,25 mg estriol	0,5-1 mg/dag. Zonodig 3 mg/dag gedurende 3 dagen, daarna geleidelijk verlagen tot onderhoudsdosering. Bij tekenen van endometriumproliferatie eenmaal per maand pauze.
Synapause®	injectievloeistof à 1 mg/ml estriol tabl. à 2 mg estriolsuccinaat	1(-2) mg i.m. per dag 2 mg dagelijks of om de dag. Zonodig 6 mg/dag gedurende 3 dagen, daarna geleidelijk verlagen tot onderhoudsdosering. Bij tekenen van endometriumproliferatie eenmaal per maand pauze.
SYNTHETISCHE, NIET STEROIDE OESTROGENEN		
(Diethyl)-stilbestrol		<i>zie tekst</i>
COMBINATIES van OESTROGENEN met GESTAGENEN		
Ovulatieremmers Primosiston®	injectievloeistof à 250 mg hydroxyprogesteron(hexanoaat) en 10 mg estradiol(benzoaat) per ml tabl. à 2 mg norethisteron(acetaat) en 0,01 mg ethinylestradiol	<i>zie Geneesmiddelenbulletin 6 (1972) nrs. 13,14</i> 1 ml/dag bij functionele endometriumbloedingen driemaal daags 1 tablet gedurende 10 dagen bij functionele endometriumbloedingen.
COMBINATIES van OESTROGENEN met ANDROGENEN		
Combidurin®, Estandron prolongatum®, Klimanosid R®, Klimanosid depot®, Primodian depot®. Voor de eigenschappen van deze combinaties <i>zie tekst.</i>		

gebv © 58'73

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar.