

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 1

16 januari 1988

OESTROGENEN IN DE POSTMENOPAUZE*

Na de menopauze is er sprake van een sterk afnemende produktie van oestrogenen. Een groot aantal klachten dat in de postmenopauze optreedt wordt hiermee in relatie gebracht. Toediening van oestrogenen zou derhalve een logische consequentie zijn. Toch is er de laatste jaren in het voorschrijven van oestrogenen voor deze indicatie bij veel artsen een grote terughoudendheid te bespeuren. Dezelfde terughoudendheid wordt ook bij vrouwen zelf gevonden, mogelijk mede in de hand gewerkt door publikaties in de lekenpers. De vraag is in hoeverre deze terughoudendheid is gerechtvaardigd.

De postmenopauze, ook wel genoemd het climacterium, is tegenwoordig bij de toegenomen levensverwachting van de vrouw een belangrijke fase in haar leven; vrijwel even lang als de vruchtbare fase. In de jaren zestig is in de Verenigde Staten oestrogeenbehandeling erg populair geweest. Deze populariteit werd duidelijk getemperd door de golf van publikaties rond 1976 over een verband tussen deze therapie en een verhoogde kans op endometriumcarcinoom. Nu de etiologie hiervan beter is begrepen en preventieve maatregelen mogelijk zijn, is het goed de voor- en nadelen van oestrogeentherapie nog eens tegen elkaar af te wegen.

HORMONALE VERANDERINGEN ROND DE MENOPAUZE

De menopauze is een abrupt gebeuren in het leven van de vrouw. Het is het moment van het optreden van de laatste menstruatie. De hormonale veranderingen die hiermee gepaard gaan, verlopen echter veel geleidelijker. Al enkele jaren voor de menopauze zijn hiervan de eerste tekenen aanwezig. Er is een geleidelijke stijging van het FSH-gehalte, terwijl vooral in de luteale fase de oestrogeen- en de progesteronspiegels dalen.¹ Deze veranderingen liggen ten grondslag aan de menstruele irregulariteit in deze periode. Na de menopauze treedt er een snelle verdere daling van de oestrogeenspiegel op. Er zijn sterke aanwijzingen dat deze daling aanleiding geeft tot veranderingen in de hypothalamus, met name in de concentratie van catecholaminen in bepaal-

de neuronen. Dit heeft invloed op zowel het autonome zenuwstelsel als op de hypothalamische LHRH-secretie die op zijn beurt de hypofysaire LH- en FSH-secretie reguleert.²

Estradiol is in de vruchtbare fase het belangrijkste oestrogeen. In de postmenopauze verdwijnt dit estradiol bij een verdere daling van de functie van het ovarium vrijwel geheel. Estron is nu het voornaamste oestrogeen. Het wordt vooral in vetweefsel gevormd uit androsteendion dat afkomstig is uit de bijnier en mogelijk - in geringe mate ook uit het postmenopauzale ovarium. De mate waarin deze omzetting plaatsvindt is onder meer afhankelijk van de hoeveelheid vetweefsel. De kans op oestrogeendeficiëntie in de menopauze is derhalve bij magere vrouwen groter. De verhouding tussen estradiol en estron (de zgn. E2/E1-ratio) toont dus na de menopauze een duidelijke daling tot waarden kleiner dan één. Deze E2/E1-ratio wordt in de literatuur veel aangehaald. De klinische betekenis van deze ratio is waarschijnlijk niet groot. Veel belangrijker is de totale oestrogene activiteit in het serum.

KLACHTEN EN OSTEOPOROSE-RISICO

Opvligingen behoren tot de meest hinderlijke klachten vooral ook omdat ze tot ver in de postmenopauze kunnen voortduren. De eerder genoemde hypothalamische veranderingen liggen aan deze vasomotorische klachten ten grondslag, waarbij het autonome vegetatieve zenuwstelsel een belangrijke rol speelt. De gestegen spiegels van LH en vooral van FSH zijn op zichzelf niet de oorzaak van de opvligingen. Immers deze verschijnselen kunnen ook optreden bij vrouwen met een hypofysaire insufficiëntie met lage LH- en FSH-waarden.

De daling van de oestrogeenspiegel is rechtstreeks de oorzaak van de atrofie van vagina- en urethra-epitheel waardoor klachten van dyspareunie en branderige mictie kunnen optreden. Voor een aantal andere klachten is de relatie met oestrogeendeficiëntie veel minder uitgesproken. Hartkloppingen, snelle geïrriteerdheid, depressiviteit en slapeloosheid zouden ook kunnen

worden verklaard uit een veranderde levenssituatie. De slapeloosheid is deels te verklaren door nachtelijke opvliegingen en aanvallen van transpiratie. Veel vrouwen in de postmenopauze hebben, wanneer ernaar wordt gevraagd, deze zeer hinderlijke nachtelijke klachten.

Opmerkelijk is dat wanneer een behandeling met oestrogenen plaatsvindt niet zozeer de slaapduur maar wel de slaapkwaliteit lijkt te verbeteren.

De laatste jaren wordt het steeds duidelijker dat er een verband bestaat tussen osteoporose in de postmenopauze en het in deze periode optredende oestrogeentekort. Deze osteoporose kenmerkt zich door een groter risico op femurhalsfracturen en inzakkingen van de wervels. Bij ongeveer 6% van de vrouwen boven 75 jaar komen deze inzakkingen voor. Na het 35e levensjaar neemt met het ouder worden de hoeveelheid bot af. De snelheid waarmee dit afneemt is in de eerste jaren na de menopauze duidelijk toegenomen. Na een aantal jaren is de mate van daling weer vergelijkbaar met die van kort vóór de menopauze.³ Als het ware induceert de menopauze een extra botverlies boven op het verlies dat normaal met het ouder worden optreedt. Dit extra verlies kan worden tegengaan door oestrogeentherapie. De mate van remming van dit botverlies is waarschijnlijk wel afhankelijk van de te geven dosis.⁴ Minimaal moet 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen, 1 mg estradiolvaleraat of 15 microg ethinylestradiol* per dag worden voorgeschreven.

De kans op postmenopauzale osteoporose en met name die op wervelfracturen neemt bij deze behandeling duidelijk af. Wel is nog onvoldoende bestudeerd in hoeverre de botkwaliteit verandert, wanneer na zes à tien jaar de oestrogeentherapie wordt gestaakt.

Om het risico van osteoporose te verkleinen zou moeten worden getracht die groep vrouwen te selecteren die na de menopauze de meeste baat hebben bij oestrogeenbehandeling. Risicofactoren voor osteoporose zijn onder andere een kunstmatige vroege menopauze, roken en een laag lichaamsgewicht in relatie tot de lengte. Indien er om deze redenen een indicatie is voor oestrogeentherapie dient deze rondom de menopauze te worden gestart en tenminste zes jaar te worden gecontinueerd.

THERAPIE

Een groot aantal klachten samenhangend met de oestrogeendeficiëntie kan met oestrogeensuppletie therapie op adequate manier worden bestreden.⁵ Voor de verbetering van de vasomotore klachten, zoals opvliegingen, is wel gezocht naar alternatieven. Progestatieve stoffen alleen geven wel degelijk een verbetering, maar optredende bijwerkingen, zoals acne, depressiviteit, gevoeligheid van de borsten, zijn uiterst hinderlijk. Clonidine** geeft in een aantal studies enige verbetering te zien, sulpiride*** is hiervoor ook onder-

zocht, echter met zeer wisselend resultaat. Andere behandelingsmogelijkheden zijn er eigenlijk niet. De klachten de rechtstreeks samenhangen met de oestrogeendeficiëntie, zoals opvliegingen, dyspareunie en branderige mictie reageren het beste op oestrogeentherapie, echter alleen zolang deze therapie wordt gegeven. Het is dan ook de vraag in hoeverre het zinvol is deze behandeling kortdurend toe te passen. Immers na stoppen de behandeling komen de klachten in dezelfde mate terug. Daarom is het belangrijk voor de start van de behandeling individueel een goede afweging te maken van de voor- en nadelen van een langer durende behandeling.

Oestrogenen kunnen op verschillende wijze worden toegediend; oraal, vaginaal, subcutaan of via de huid. De orale toediening is de meest gebruikelijke. Iedere toedieningswijze heeft zijn eigen farmacokinetische karakteristieken. Na een orale gift krijgt de lever een hoge oestrogeenbelasting; dit beïnvloedt de productie van een aantal eiwitten in de lever, zoals lipoproteïnen, hormoonbindende eiwitten, reninesubstraat en stollingsfactoren. In hoeverre deze veranderingen in de postmenopauze, waarbij lage doseringen worden toegepast, werkelijk van belang zijn blijft de vraag.

MOGELIJKE RISICO'S VAN OESTROGEENTHERAPIE

Oestrogeentherapie heeft, zoals vermeld, een gunstig effect op de vasomotore klachten en de klachten samenhangend met de urogenitale slijmvliesatrofie, zoals dyspareunie en mictiebezwaren. De slaapkwaliteit verbetert en het postmenopauzale botverlies wordt geremd.

De vraag is of tegenover deze duidelijke voordelen ook risico's staan. Een aantal potentiële risico's dat bekend is bij het gebruik van orale anticonceptiva (OAC) zal hierna worden besproken.

Het *tromboserisico*, maar al te bekend bij OAC, blijkt dosisafhankelijk te zijn. De oestrogeendosis die in de postmenopauze wordt toegepast, is vele malen lager. Er is bij epidemiologische studies dan ook geen enkel verhoogd risico gevonden voor vrouwen die in de postmenopauze hiermee werden behandeld.

Ook *hypertensie* kan een complicatie zijn van het gebruik van OAC. Bij de suppletie therapie in de postmenopauze is dit probleem veel minder groot. De toegenomen synthese van reninesubstraat in de lever onder invloed van oestrogenen zou ook, wanneer lage doseringen worden toegepast bij daarvoor gevoelige vrouwen, aanleiding kunnen geven tot stijging van de bloeddruk. Controle van de bloeddruk is dan ook wenselijk.

Vrouwen hebben voor de menopauze een geringere *risico van cardiovasculaire aandoeningen* dan mannen. Na de menopauze stijgt echter dit risico hetgeen mede door de oestrogeendeficiëntie zou kunnen worden verklaard. De vraag is dan ook in hoeverre het geven van oestrogenen in de postmenopauze hierop van invloed is. Tegengestelde effecten zijn beschreven. In de wat oudere, recentelijk gepubliceerde Framingham -

*Voor de verschillende oestrogeen- en progestageenpreparaten zie laatste pagina

**Catapresan®, Dixarit®, Paracefan®

***Dogmatie®, Sulpiride (div. fabr.)

studie werd een stijging van het risico gevonden bij vrouwen die in de postmenopauze oestrogenen gebruikten.⁶ Methodologisch kan echter op deze studie kritiek worden geleverd. Meer recent uitgevoerde prospectieve studies laten geen verhoogd risico⁷⁻⁹ of zelfs een afgenomen risico van cardiovasculaire aandoeningen zien.¹⁰⁻¹¹ Oestrogeentherapie in de postmenopauze zou in dit opzicht dus zeker niet ongunstig zijn. De diverse epidemiologische studies zijn echter moeilijk met elkaar te vergelijken door verschillen in opzet, methodologie en patiëntenmateriaal.

Orale oestrogeentherapie beïnvloedt het *lipidemetabolisme* in de lever. Deze beïnvloeding is dosisafhankelijk, terwijl sommige auteurs menen dat er ook verschillen zijn tussen diverse preparaten. Bij de in de postmenopauze gebruikte doseringen wordt een verlaging van het LDL-cholesterol gevonden, een lichte stijging van het 'beschermende' HDL-cholesterol, terwijl in sommige studies een stijging van het triglyceridegehalte wordt gevonden.¹² Samenvattend zou kunnen worden gesteld dat oestrogenen, althans in de postmenopauze, zeker geen nadelige invloed hebben en mogelijk zelfs een gunstig effect sorteren op het vetpatroon.

De kans op *galsteenlijden* is onmiskenbaar hoger bij oestrogeengebruiksters, onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De oorzaak hiervan is gezocht in veranderingen van de galsamenstelling onder invloed van de oraal toegediende oestrogenen.

Het risico van trombose, hypertensie en galsteenlijden en het effect op het lipidenpatroon hangen rechtstreeks samen met de invloed van oestrogenen op het levermetabolisme. Volgens sommige auteurs zou ethynylestradiol dit effect in sterkere mate hebben dan de andere oestrogenen in equivalente dosis. De praktische consequentie hiervan is echter niet duidelijk.

De synthese van reninesubstraat, verschillende stollingsfactoren en lipoproteïnen is afhankelijk van de oestrogeenconcentratie in het bloed in de vena portae. Wanneer oestrogenen per os worden toegediend is deze concentratie veel hoger dan wanneer de oestrogenen op andere wijze worden gegeven. Bij patiënten met een verhoogd risico op trombose of hypertensie zou daarom kunnen worden gekozen voor een niet-orale toedieningswijze van oestrogenen. Wel is het goed zich te realiseren dat vrijwel alle epidemiologische studies over het gebruik van oestrogenen in de postmenopauze zijn verricht met de orale toedieningswijze. Zo is er weinig onderzoek gedaan over de invloed op het lipidemetabolisme, wanneer oestrogenen op andere dan orale wijze worden toegediend.

Omstreeks 1976 werd in een aantal publikaties gewezen op *het verhoogd risico van endometriumcarcinoom* bij vrouwen die in de postmenopauze langdurig oestrogenen gebruikten, ook al gaat het bij de in de literatuur vermelde gevallen om endometriumcarcinoom met een lage maligniteitsgraad.¹³ Dit verhoogde risico hangt samen

met de hoogte en de duur van de oestrogeentherapie en geldt zowel voor 'natuurlijke' als voor synthetische preparaten. Wel is dit risico aanvankelijk sterk overschat door een 'selectie-bias' van de patiënten.¹⁴ Deze 'selectie-bias' is deels te verklaren door de intensieve begeleiding van deze vrouwen. Onregelmatig bloedverlies dat bij deze therapie vaker voorkomt, leidt bovendien tot proefcurrettages. De daardoor vergrote kans op carcinoom als toevalsbevinding is eveneens een oorzaak van de 'selectie-bias'.

Onder invloed van oestrogenen treedt een hyperplasie van het endometriumslimvlies op. Bij voortgaande blootstelling aan oestrogenen kan deze hyperplasie overgaan in carcinoma in situ of adenocarcinoom. Dit risico van hyperplasie en dus ook van endometriumcarcinoom kan worden genormaliseerd wanneer cyclische progestatieve stoffen gedurende 10-13 dagen per maand worden gegeven. Progestatieve stoffen hebben een anti-oestrogene werking op het endometriumslimvlies en brengen dit in een secretair stadium. Bij de meeste vrouwen treedt hierna een onttrekkingsbloeding op. Indien progestatieve stoffen korter worden gegeven is er een onvoldoende remming van de hyperplasie. Resorptie en plasmaspiegels van de diverse synthetische progestatieve stoffen en van natuurlijk progesteron kunnen per persoon nogal sterk wisselen. Dit betekent dat sommige vrouwen een hogere dosering dan de gebruikelijke nodig hebben. Dit manifesteert zich in doorbraakbloedingen tijdens de periode dat progestatieve stoffen worden gegeven. Wanneer de onttrekkingsbloedingen na het stoppen van de progestatieve stoffen optreden, meestal binnen zes dagen, kan men zeker zijn dat het endometriumslimvlies in een adequaat secretair stadium is gekomen.¹⁵

In Nederland zijn verscheidene progestatieve stoffen geregistreerd, die in de postmenopauze kunnen worden gebruikt. Vergelijkende studies met de verschillende preparaten zijn schaars. De 19-nortestosteronderivaten, zoals norethisteron, norgestrel en lynestrenol, hebben als theoretisch nadeel de lichte androgene eigenschappen en derhalve ook een nadelig effect op het HDL-gehalte.¹⁶ Deze effecten zijn echter zeker afhankelijk van de toegepaste dosis.

Medroxyprogesteron en mogelijk ook dydrogesteron missen deze eigenschappen voor een belangrijk deel, zodat op theoretische gronden aan deze progestatieve stoffen de voorkeur zou moeten worden gegeven, ook al is de $t^{1/2}$ in het serum vrij kort. Progesteron zelf wordt slecht geresorbeerd. In gemicroniseerde vorm is de resorptie echter beter. Ervaringen met dit nog niet-geregistreerde, natuurlijke progestativum zijn echter nog gering.

De invloed van langdurige behandeling met oestrogenen in de postmenopauze op *het voorkomen van mammacarcinoom* is onderwerp van verscheidene studies geweest. Het is waarschijnlijk dat oestrogenen dit risico niet of nauwelijks beïnvloeden. Veel epidemiologische studies omtrent het risico van oestrogeentherapie in de postmenopauze zijn verricht met al of niet cyclisch ge-

ven orale oestrogeenpreparaten en met name met 'geconjugeerde' oestrogenen zonder toevoeging van progestatieve stoffen. In één studie was het risico afgenomen vooral bij vrouwen die oestrogenen cyclisch in combinatie met progestatieve stoffen kregen.¹⁸ Overigens zijn er nog niet zoveel gegevens beschikbaar over de combinatie.¹⁹ Verschillen lijken niet erg waarschijnlijk.

WELKE OESTROGENEN EN IN WELKE VORM?

Voor de substitutietherapie kan een keus worden gemaakt tussen de bij de mens voorkomende oestrogenen: estradiol, estron en estriol. De oestrogene activiteit neemt in deze volgorde af. Estradiol, dat voor de menopauze het belangrijkste oestrogeen is zou theoretisch de voorkeur hebben. Oraal gegeven wordt het echter voor een belangrijk deel in de darmwand en in de lever omgezet in het zwakker werkende estron. Er lijkt dan ook weinig verschil tussen het oraal geven van estradiol of estron. In beide gevallen is de eerder genoemde E2/E1-ratio laag. Naast deze bij de mens voorkomende oestrogenen worden verder toegepast het synthetische ethinylestradiol en preparaten die de zogenaamde geconjugeerde oestrogenen bevatten, zoals die in de urine van drachtige merries aanwezig zijn. Deze preparaten bestaan uit estronesters en ongeveer voor 40% uit derivaten van equiline, een oestrogeen met waarschijnlijk ook activiteit bij de mens. Estriol is van de preparaten die op de markt zijn op gewichtsbasis het zwakst werkzaam. Het is, in tegenstelling tot de andere therapeutisch toegepaste oestrogenen, ook kortwerkend ten gevolge van de snelle dissociatie van het estriolreceptorcomplex in de celkernen. Estriol wordt dan ook voornamelijk toegepast bij lokale vaginale en urethrale klachten.

Het is zeer moeilijk de oestrogene activiteit van de diverse preparaten met elkaar te vergelijken. In de diverse studies die met deze vraagstelling zijn verricht, blijken verschillen te bestaan onafhankelijk van het criterium waarnaar is gekeken. In de praktijk zal worden getracht een zo laag mogelijke dosering toe te passen. De meeste klinische studies maken gebruik van geconjugeerde oestrogenen. Een orale dosis van 0,625 mg is meestal adequaat; lagere doseringen geven onvoldoende onderdrukking van de opvliegingen.²⁰ Indien andere oestrogenen worden gebruikt gelden om en nabij de volgende equivalente doseringen:²¹⁻²³

- geconjugeerde oestrogenen 0,625 mg;
- ethinylestradiol 15 microg*;
- estradiol(valeraat) 1 mg;
- estriol 8 mg.

De *vaginale toediening* was oorspronkelijk bedoeld ter behandeling van lokale klachten. Alras bleek dat een opmerkelijke resorptie naar de

algemene circulatie optrad. Het is dan ook de vraag in hoeverre de lokale effecten niet voor een belangrijk deel via de algemene circulatie tot stand komen. De vaginale resorptie is afhankelijk van de kwaliteit van het epitheel; de resorptie is groter bij een atrofisch epitheel.²⁴ Er zijn aanwijzingen dat de resorptie afneemt bij het herstel van het vaginale slijmvlies, waardoor ook de effectiviteit van deze behandeling na een viertal weken zou afnemen. Lokale vaginale toediening is dan ook vooral bedoeld voor kortdurende behandeling gedurende enkele weken. In hoeverre het zinvol is een onderhoudsbehandeling met bijvoorbeeld tweemaal per week een applicatie toe te passen is nog onzeker.²⁵

Subcutane implantatie van 'slow-release'-estradiol bevattende tabletten is in sommige landen populair. Een goede bloedspiegel kan op deze wijze worden bereikt.²⁶ Een nadeel is de geleidelijk dalende oestrogeenconcentratie, waardoor de klachten terugkomen tegen de tijd dat een nieuwe implantatie moet worden verricht.

Injectie met depot-oestrogenen wordt weinig toegepast. In Nederland was jaren geleden Estandron-prolongatum een bekend preparaat. Het in dit preparaat aanwezige androgeen heeft enkele bijwerkingen, in de vorm van hirsutisme, irreversibele stemveranderingen en virilisatie, die het preparaat weinig aantrekkelijk maken. Bovendien draagt het androgeen niet bij tot het therapeutisch effect.²⁷ Wel zou de androgeentoevoeging een libidoverhogend effect hebben.

Er zijn aanwijzingen dat *transdermale toediening* van oestrogenen in de vorm van TTS-pleisters (transdermale therapeutische systemen) effectief is. Met deze wijze van toediening is reeds enige ervaring. Pleisters waaruit per 24 uur ongeveer 50-100 microg estradiol wordt geresorbeerd geven adequate bloedspiegels en zijn klinisch effectief. Niet alleen vermindert het aantal opvliegingen, ook de calciumstofwisseling wordt gunstig beïnvloed.²⁸ De voor- en nadelen van deze pleisters kunnen echter pas goed worden beoordeeld wanneer meer ervaring met deze behandeling is verkregen. Na al deze niet-orale toedieningswijzen van estradiol is er een veel sterkere stijging van estradiol in het serum dan na de orale toediening. De E2/E1-ratio is dan ook groter dan één en vergelijkbaar met die welke voor de menopauze in het serum wordt gevonden. Over de fysiologische betekenis hiervan kan worden getwijfeld.

Wanneer estradiolbloedspiegels na orale en niet-orale toediening van oestrogenen met elkaar worden vergeleken moet rekening worden gehouden met het feit dat slechts een klein deel van het estradiol vrij aanwezig is: het grootste deel is gebonden aan het sexhormoon-bindend globuline (SHBG). De vrije fractie is bepalend voor het biologisch effect. Na orale toediening van oestrogenen stijgt het SHBG-gehalte, bij de andere toedieningswijzen is dit niet het geval.²⁹ Een goede vergelijking van het biologisch effect op grond van plasmaspiegels tussen de verschillende toedieningswijzen is dus niet altijd mogelijk.

*De laagste (in een farmaceutische preparaat) momenteel beschikbare doseereenheid is 50 microg

CYCLISCHE TOEDIENING VAN PROGESTATIEVE STOFFEN

Zoals eerder al is aangegeven moet het toedienen van oestrogenen in de postmenopauze aan vrouwen met een intacte uterus worden gecombineerd met cyclische toevoeging van progestatieve stoffen. Dit geldt ook voor vrouwen die oestrogenen in depotvorm krijgen of via transdermale toediening. Bij de orale oestrogeenbehandeling is het gebruikelijk oestrogenen gedurende 21 dagen te geven, de laatste 10-13 dagen gecombineerd met een progestatieve stof waarna een therapievrije periode van één week volgt. Meestal treedt in deze periode de onttrekkingsbloeding op. Het bezwaar van een therapievrije week is de kans op terugkomen van de klachten. Sommige klinici adviseren daarom de oestrogeenmedicatie continu te gebruiken. De vraag kan worden gesteld in hoeverre het mogelijk is progestatieve stoffen met een langer interval te geven. Vergelijkende studies ontbreken. Sommige deskundigen achten het zelfs voldoende om progestatieve stoffen tweemaal per jaar gedurende 10-13 dagen te geven. Dit zou met name gelden voor oudere vrouwen bij wie de oestrogeengevoeligheid van het endometriumepitheel toch al is afgenomen. Een aanwijzing voor deze verminderde gevoeligheid is het feit dat de onttrekkingsbloedingen steeds geringer worden en tenslotte niet meer optreden. Ter vermindering van de onttrekkingsbloeding bij oestrogeentherapie wordt tegenwoordig met name in de Verenigde Staten wel geadviseerd oestrogenen permanent te combineren met een lage dosering van een progestatieve stof. De voor- en nadelen van deze vaste combinatie zijn echter nog niet goed tegen elkaar afgewogen.

Op theoretische gronden kan de voorkeur worden gegeven aan medroxyprogesteron; 5 mg per dag is meestal een adequate dosering. Indien de onttrekkingsbloeding nog voor het einde van deze toediening optreedt is de kans groot dat het uteruslijmvlies onvoldoende in een secretiestadium is gekomen. In deze situatie moet de dosis van de progestatieve stof worden verhoogd tot 10 mg.

Sommige klinici gebruiken dydrogesteron of de 19-nortestosteronpreparaten lynestrenol en norethisteron. De equivalente dosis hiervan is respectievelijk 10,5 en 2,5 mg. Voor D/L-norgestrol (dat voorkomt in Cyclocur®) bedraagt de vergelijkbare dosis 0,075 mg.^{30 31} Zoals eerder vermeld hebben de 19-nortestosteronpreparaten een nadelig effect op het lipidenpatroon dat afhankelijk is van de gebruikte dosis. De hierboven genoemde, adequate doses van de progestatieve stoffen zijn lager dan die welke nu nog algemeen worden gebruikt.

Praktisch is het om gebruik te maken van een combinatiepreparaat, dat beide bestanddelen bevat, het enige in Nederland geregistreerde preparaat is op dit moment Cyclocur®. Het bevat helaas het 19-nortestosteronderivaat norgestrel als progestatieve stof. Het nadeel van een combinatiepreparaat is dat de progestageendosis

niet indien dit noodzakelijk mocht blijken kan worden aangepast. Daarnaast is zowel de oestrogeen- als de progestageendosis in Cyclocur® hoger dan strikt genomen nodig is.

Bij vrouwen bij wie de uterus is verwijderd, is het niet noodzakelijk progestatieve stoffen cyclisch toe te dienen. Ook is het niet nodig oestrogeentherapie cyclisch te onderbreken. Dit voorkomt het recidiveren van de opvliegingen in de intervalperiode. Sommige klinici geven echter ook bij deze vrouwen de voorkeur aan de gecombineerde 'fysiologische' behandeling, waarbij wordt gewezen op de mogelijk gunstige rol van progestatieve stoffen bij de preventie van mammacarcinoom.³²

CONTRA-INDICATIES, VOORZORGEN

Voordat een behandeling met oestrogenen wordt gestart moet worden gekeken naar eventuele afwijkingen van de mammae en de bloeddruk terwijl daarnaast een vaginaal toucher en een cervixuitstrijkje moet worden gedaan.

De belangrijkste contra-indicaties zijn oestrogeen-afhankelijke tumoren in de voorgeschiedenis (mamma-, cervix- en endometriumcarcinoom). Hypertensie en een doorgemaakte trombose zijn relatieve contra-indicaties. Tijdens de behandeling dient de bloeddruk te worden gecontroleerd. Rekening moet worden gehouden met het feit dat oestrogenen vochtretentie kunnen veroorzaken. Wanneer tijdens de behandeling onverwacht abnormaal vaginaal bloedverlies optreedt dient op de gebruikelijke wijze gynaecologisch onderzoek te worden verricht.

De in de postmenopauze gebruikte doseringen zijn zo laag dat de invloed op de glucosestofwisseling te verwaarlozen is. Diabetes mellitus vormt dus geen contra-indicatie. Bij ernstige preëxistente leverafwijkingen en porfyrie zijn oestrogenen wel gecontraïndiceerd.

SAMENVATTING

Oestrogeentherapie na de menopauze heeft vele voordelen bij vrouwen met ernstige postmenopauzale klachten.³³ Daarnaast is deze behandeling te overwegen indien er een duidelijk toegenomen risico is van osteoporose. Bij de recente consensusbijeenkomst 'Osteoporose' is getracht een aantal risicofactoren aan te geven, zoals chirurgische of vroegtijdige menopauze en laag lichaamsgewicht. De risico's van oestrogeentherapie in de postmenopauze zijn gering, met name als de behandeling wordt gecombineerd met een progestatieve stof bij vrouwen met een intacte uterus. Wel dient men goed bedacht te zijn op eventuele contra-indicaties, te meer daar de behandeling vaak jarenlang moet worden gecontinueerd. De gebruikelijke behandeling is de orale toedieningswijze, waarbij de dosis zo laag mogelijk moet zijn. Zo nodig kan gebruik worden gemaakt van de niet-orale toedieningswijzen.

OESTROGEEN EN PROGESTAGEEN BEVATTENDE PREPARATEN TE GEBRUIKEN IN DE
POSTMENOPAUZE EN DE BESCHIKBARE DOSEERENHEDEN

<i>Orale preparaten</i>	
geconjugeerde oestrogenen	Premarin® 0,625 en 1,25 mg Dagynil® 0,3, 0,625 en 1,25 mg
ethinylestradiol	Ethinylestradiol (div. fabr.) tabl. 0,05 mg
estradiol (valeraat)	Progynova® 1 en 2 mg
estriol (succinaat)	Ovestin® 0,25, 1 en 2 mg, Synapause- E3® 2 mg, Synapause® 2 mg Estriol (div. fabr.) tabl. 0,05 en 0,25 mg
estradiol/norgestrel- combinatiepreparaat	Cyclocur® : 11 tabl. à 2 mg estradiolvaleraat met daarnaast 10 tabl. à 2 mg estradiol- valeraat + 0,5 mg norgestrel
<i>Vaginale crèmes/ovulae</i>	
estriol	Synapause-E3® crème 1 mg/g, ovule 0,5 mg Ortho-Gynest® crème 0,1 mg/g, ovule 0,5 mg
diënestrol	Ortho-Dienoestrol® crème 0,1 mg/g
<i>Depotpreparaten</i>	
estradiol-implantatie- tabletten	Dimenformon® 20 mg
estradiol-depotinjecties	Progynon-depot® 10 mg Dimenformon prolongatum® 12,5 mg
estradiol/testosteron- combinatiepreparaat	Estandron-prolongatum® 5, resp. 100 mg esters
<i>Progestativa</i>	
medroxyprogesteron	Farlutal® 10 mg Provera® 5 en 10 mg
lynestrenol	Orgametril® 5 mg
norethisteron	Primolut-N® 5 mg (met breekgleuf) Norethisteron (div. fabr.) tabl. 5 mg
dydrogesteron	Duphaston® 10 mg

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Trefwoorden: postmenopauze, oestrogenen, progestatieve stoffen, 'opvliegingen', atrofie vagina- en urethra-epitheel, osteoporose

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flkweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bithoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629