

7.1.2. Medicatie tegen opvliegers

Literatuurbespreking:

Niet-hormonale therapie

Studies naar de invloed van niet-hormonale therapie voor de behandeling van climacteriele klachten bij vrouwen na een RRSO ontbreken. Wel is er een aantal studies gedaan naar de effectiviteit van niet-hormonale behandeling van opvliegers bij (ook jonge) vrouwen met een contra-indicatie voor hormonale substitutie (na mammacarcinoom) [Loprinzi 2000, Loprinzi 2001, Buijs 2009, Mom 2006, Nelson 2006, Cheema 2007]. De verschillende, niet-hormonale medicamenteuze regimes die onderzocht zijn voor behandeling van climacteriele klachten zijn:

- clonidine,
- selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's, zoals paroxetine, venlafaxine, fluoxetine),
- gabapentine
- diverse homeopathische preparaten.

Van alle preparaten is een effectiviteit van 30% als placebo-effect te verwachten [Mom 2006]. Er is één meta-analyse [Nelson 2006] verricht naar de effectiviteit van niet-hormonale behandeling van opvliegers en één review waarbij de auteurs specifiek vermeldden dat zij geen meta-analyse konden verrichten i.v.m. heterogeniteit van de beschikbare studies [Cheema 2007]. In het algemeen is de duur van het gebruik in de studies beperkt (meestal 1 tot 3 maanden) en staakt 20-30% van de vrouwen de medicatie (ook de placebo) vroegtijdig vanwege bijwerkingen [Nelson 2006]. In de meta-analyse van Nelson zijn alleen placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies geselecteerd en wordt het effect van de behandeling weergegeven in een gemiddeld verschil in aantal opvliegers per dag. In het algemeen geldt dat de niet-hormonale behandelingen matig effectief zijn, met ten opzichte van placebo een afname van het aantal opvliegers met één of twee per dag. Of dit significante effect ook klinisch relevant is en opweegt tegen het gebruik van de preparaten, is ter beoordeling aan de vrouw.

Clonidine

Clonidine is een centraal werkend antihypertensivum dat ook het effect van vaatvernauwende en vaatverwijdende stimuli vermindert, met hierdoor mogelijks het effect op de opvliegers. De dosis die bij behandeling van opvliegers wordt gebruikt is veel lager dan bij gebruik als antihypertensivum en bedraagt 2 dd 50-75 mcg. In de meta-analyse wordt een afname van het aantal opvliegers per dag van -1.63 (95%CI -2.76 tot -0.50) ten opzichte van placebo gemeld. Er zijn geen gegevens over het effect van langdurig gebruik van clonidine op aantal en intensiteit van de flushes [Nelson 2006, Cheema 2007].

SSRI's

Van de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) lijkt paroxetine effectief. In een studie van goede kwaliteit waarbij paroxetine (12.5 mg/d of 25 mg/d) werd vergeleken met placebo ervoeren de vrouwen met paroxetine minder opvliegers (3.2-3.3 vs 1.8 minder opvliegers) [Stearns 2003]. In de meta-analyse werd een gunstig effect gevonden ten opzichte van placebo, waarbij paroxetine een grotere afname van het aantal opvliegers per dag liet zien (-1.66 (95%CI -2.43 tot -0.89)). Geadviseerd wordt de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken om bijwerkingen te minimaliseren, bijvoorbeeld paroxetine 1dd 20 mg [Nelson 2006, Cheema 2007]. In combinatie met tamoxifen moet het gebruik van paroxetine en fluoxetine vermeden worden in verband met een krachtige remming van Cyp2D6 (enzym dat nodig is voor tamoxifen metabolisering). Het effect op het aantal

opvliegers per dag, zoals aangegeven in het artikel van Nelson, bedroeg voor venlafaxine (dosering 37.5-75 mg) -0.49 (-2.40 tot 1.41), voor fluoxetine -1.37 (-3.03 tot 0.29) en voor Citalopram -0.20 (-1.45 tot 1.05), en was dus niet significant beter dan placebo in het verminderen van het aantal opvliegers per dag [Nelson 2006]. In een Nederlandse dubbelblinde cross-over studie bij patiënten met mammacarcinoom en flushes werden venlafaxine en clonidine getest. De effectiviteit van beide middelen verschilde niet, met een reductie van de opvliegers van 55% voor clonidine en 49% voor venlafaxine. Meer vrouwen stopten de medicatie vanwege bijwerkingen tijdens venlafaxine (14/59) dan tijdens clonidine gebruik (5/53) [Buijs 2009].

Gabapentine

Over het gebruik van gabapentine (GABA) werden meerdere artikelen en reviews geschreven [Brown 2009, Toulis 2009, Hayes 2011, Nelson 2006]. De gevonden studies rapporteren over kleine aantallen participanten, en relatief kort gebruik. Voorts laten de gerapporteerde studies een wijde spreiding zien in de afname van het aantal opvliegers met 20-30% [Toulis 2009] tot 45-71% [Hayes 2011]. De onderzochte dosering varieerde van 900 tot 2400 mg per dag (in de Nederlandse richtlijn borstkanker wordt 300 - 900mg per dag aanbevolen). In de eerste twee weken rapporteerden veel vrouwen bijwerkingen zoals duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid. In de groep vrouwen die doorging met de medicatie was het aantal bijwerkingen na 4 weken gebruik vergelijkbaar met die bij vrouwen die placebo kregen, met een positief effect op het aantal opvliegers (afname met 24% (- 16 tot -31%)). In de meta-analyse van Nelson wordt vermeld dat gabapentine leidt tot een afname van het aantal opvliegers per dag met -2,05 (95%CI: -2,08 tot -1,30) ten opzichte van placebo.

Homeopathische preparaten en fyto-oestrogenen

In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een homeopathisch product, BRN-01, (versus placebo) werd een afname gezien in de "hot flash score" (een maat voor de last van opvliegers, namelijk het product van het aantal en de ernst van de opvliegers). In beide armen verbeterde de kwaliteit van leven tijdens de 12 studieweken significant [Colau 2012]. Goed en uitgebreider onderzoek naar homeopathische middelen ontbreekt [Borrelli 2010] of toont geen hogere effectiviteit dan placebo [Rada 2010].

In een Cochrane review uit 2007 wordt geconcludeerd dat fyto-oestrogenen niet effectief zijn voor de behandeling van opvliegers [Lethaby 2007]. Wel geldt voor alle middelen een placebo-effect van ongeveer 30%. Of deze middelen veilig voorgeschreven kunnen worden bij vrouwen met mammacarcinoom is niet onderzocht [The North American Menopause Society 2011, Borrelli 2008]. Terughoudendheid in het gebruik van deze middelen bij mammacarcinoom patiënten is geboden, aangezien resultaten uit een in vitro studie laten zien dat fyto-oestrogenen een stimulerende werking hebben op mammacarcinoomcellen [Helferich 2008].

Andere middelen die zijn bestudeerd zijn de rode klaver isoflavonen, stoffen met een zwak oestrogene werking. Het effect op het aantal opvliegers per dag, zoals waargenomen bij placebo-gecontroleerd onderzoek, was niet significant: voor promensil -0.59 (-1.84 tot 0.67) en voor rimostil +0.11 (-1.51 tot 0.74). Soja isoflavonen zijn in verschillende doseringen en voor een verschillende behandelingsduur gebruikt. In de trial waarbij deze middelen gedurende 12-16 weken voorgeschreven werden, werd (net) een significant effect gezien op het aantal opvliegers per dag, nl -0.97 (-1.82 tot -0.12), terwijl bij een gebruiksduur van 6 maanden het waargenomen effect iets groter was, nl. -1.22 (-2.02 tot -0.42) [Nelson 2006].

In geval van contra-indicatie voor HST (na mammacarcinoom) zijn in geval van hinderlijke opvliegers niet-hormonale medicamenteuze middelen te overwegen.

Clonidine is middel van eerste keus, waarna SSRI (dan voorkeur voor venlafaxine, in verband met enzym-interactie in combinatie met tamoxifen) of gabapentine geprobeerd kan worden [Buijs 2009].

Hormonale suppletie therapie na RRSO

Het is bewezen dat hormonale suppletie therapie (HST) met name effectief is in de behandeling van opvliegers en 75% effectiever dan placebo [McLennan 2004, Farquhar 2009, Finch 2011]. Er bestaat in het algemeen terughoudendheid in het voorschrijven van HST bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom. Argumenten voor HST na RRSO zijn:

- Niet alleen kwantiteit van leven maar ook kwaliteit van leven is doel van de counseling en zorg;
- De normale dosering van HST is aanzienlijk lager dan de fysiologische concentraties oestradiol bij premenopauzale vrouwen [Ibeanu 2011];
- De sterk verhoogde kans op mammacarcinoom bij *BRCA1/2*-mutatiedraagsters zou bijna niet verder verhoogd kunnen worden met het gebruik van hormonale substitutie (ten opzichte van de eigen cyclus);
- Mammacarcinomen bij vrouwen met een *BRCA1*-mutatie zijn meestal oestrogenen- en/of progesteronreceptor-negatief, en bij *BRCA2*-mutatiedraagsters meestal hormoonreceptor-positief (75%). Boven de 60 jaar daalt de incidentie van ER-negatieve tumoren bij *BRCA1*, terwijl dit stijgt bij *BRCA2*-mutatiedraagsters [Mavaddat 2012].

Bij het voorschrijven van HST dient kwaliteit van leven en bijwerkingen op de langere termijn te worden meegewogen. Studies in de algemene populatie hebben aangetoond dat de leeftijdsspecifieke mortaliteit hoger is bij vrouwen na een vroege (iatrogene) menopauze, vooral als ze geen HST krijgen [Shuster 2008]. Er zijn geen duidelijke redenen om ervan uit te gaan dat dit niet zou gelden voor *BRCA*-draagsters. Een Deense studie liet een reductie in cardiovasculaire events zien, zonder toename van kankerincidentie bij een groep gezonde vrouwen van 45-58 jaar die kort na de menopauze (< 7 maanden) waren gestart met HST [Schierbeck 2012]. Bij vrouwen met een *BRCA*-mutatie is dit niet onderzocht. Wel is bekend dat de leeftijdsspecifieke mortaliteit afneemt na RRSO, ook als er geen HST wordt voorgeschreven, hetgeen wordt toegeschreven aan de reductie van het risico op ovariumcarcinoom [Domchek 2010].

In het algemeen wordt wel HST voorgeschreven na RRSO beneden de leeftijd van 45-50 jaar, vanwege bovengenoemde effecten, maar niet aan vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van mammacarcinoom. De voor- en nadelen van HST en de duur van het gebruik is een onderwerp dat door de artsen met de betreffende vrouwen dient te worden besproken, waarbij onderscheid gemaakt dient te worden tussen vrouwen met en vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Een deel van de vrouwen voelt zich bij het nemen van een beslissing over HST gesteund door interactie met specifieke 'peer'groepen op internet, te vinden via www.oncogen.nl [Kenen 2007].

Bij het voorschrijven van HST na RRSO op premenopauzale leeftijd zijn er met betrekking tot het risico op (recidief) mammacarcinoom drie verschillende groepen te onderscheiden:

- vrouwen met doorgemaakt mammacarcinoom
- vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, zonder risico-reducerende mastectomie

- vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, die wel een risico reducerende mastectomie hebben ondergaan.

Daarnaast moet bij de keuze van het HST-preparaat rekening gehouden worden met het aan- of afwezig zijn van de uterus. In geval van afwezige uterus wordt oestrogeen-only (zonder progestageen) voorgeschreven, omdat dit een minder groot risico geeft op mammacarcinoom. Voor vrouwen die in verband met Lynch syndroom uterus en adnexa laten verwijderen bestaat geen contra-indicatie voor HST-gebruik, en wordt dit aanbevolen in principe tot de leeftijd van ongeveer 50 jaar.

Vrouwen met doorgemaakt mammacarcinoom

Er zijn geen studies beschikbaar naar de effecten van HST op recidief mammacarcinoom specifiek bij de groep *BRCA*-mutatiedraagsters met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Alle vrouwen die eerder een mammacarcinoom doormaakten, wordt het gebruik van HST afgeraden Zie richtlijn Borstkanker - Richtlijndatabase. In een meta-analyse betreffende het effect van HST na mammacarcinoom [Col 2005] werd een tegengesteld effect gevonden tussen observationele studies en gerandomiseerde studies, namelijk een afname van recidief ziekte bij het gebruik van HST in de observationele studies (RR 0.64, 95%CI:0.50-0.82) en een toename van de recidiefkans in de gerandomiseerde onderzoeken (RR 3.41, 95%CI:1.59-7.33). De verklaring voor deze discrepantie is gelegen in de selectiebias in de observationele studies, waarbij patiënten met een hoge recidiefkans minder vaak HST voorgeschreven kregen of zelf niet kozen voor HST. De auteurs zelf geven aan dat enkel resultaten uit gerandomiseerde studies valide zijn. Een Scandinavische gerandomiseerde studie naar het gebruik van HST bij vrouwen met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis werd in 2003 voortijdig gestopt in verband met een onacceptabel hoge incidentie van recidief mammacarcinoom bij vrouwen die HST gebruikten [Holmberg 2004]. In de gerandomiseerde LIBERATE studie werd aangetoond dat de kans op recidief mammacarcinoom (met name metastasen op afstand) significant toenam bij gebruik van tibolon versus placebo. Ook deze studie werd om die reden voortijdig gestopt [Kenemans 2009]. Pogingen om een subgroep van patiënten te identificeren die zonder risico HST zou kunnen gebruiken (bv. hormoonreceptor-negatief, okselklier negatief) werden niet valide bevonden in verband met de grootte van de subgroepen en onvoldoende statistische power [Kenemans 2009].

Een aparte groep vrouwen zijn de vrouwen met een doorgemaakt ER negatief mammacarcinoom en status na risico reducerende salpingo-oöphorectomie en bilaterale mastectomie. Vrouwen die vanwege een *BRCA1*-mutatie een indicatie hebben voor een RRSO beneden de 40 jaar, hebben vaak veel klachten van oestrogeenderving in de vorm van psychoseksuele gevolgen, opvliegers en gewrichtsklachten [Madalinska 2005]. Na mammacarcinoom (ongeacht hormoonreceptorstatus) bestaat er in principe een contra indicatie voor HRT. Er zijn geen literatuurdata over het effect van HST bij deze kleine subgroep. In geval van grote effecten op de kwaliteit van leven is het aan de patiënte om samen met haar arts(en) een afweging te maken van de risico's (meer kans op uitzaaiingen mammacarcinoom) en de baten (kwaliteit van leven). Het verdient in alle situaties aanbeveling om eerst te zoeken naar niet-hormonale beïnvloeding van de klachten [Buijs 2009, Duijts 2012].

In geval van seksuele problemen (vaginale pijn of droogheid en libidoverlies) kan gestart worden met lubricantia of glijmiddelen, en in geval van onvoldoende resultaat bij vaginale klachten, voor een korte kuur lokale oestriol voor de duur van 6 weken, Hoewel er geen studies zijn die veiligheid van lokale oestriol aantonen, is op grond van de lage potentie van E3, de lokale applicatie en het kortdurend gebruik, geen (groot) effect op het risico op (recidief) mammacarcinoom te verwachten [Lammerink 2012, Hickey 2008]

Vanaf deze paragraaf tot einde paragraaf graag een watermerk met de tekst: 'niet meer up to date'

Vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom, zonder risico reducerende mastectomie in de voorgeschiedenis

De beschikbare literatuur voor deze groep betreft een prospectieve cohort studie [Rebbeck 2005] en een risicomodelling studie [Armstrong 2004]. In de prospectieve cohort studie met 462

BRCA-mutatiedraagsters werd na de RRSO een vermindering van het risico op mammacarcinoom gezien (HR 0,40, 95%CI, 0,18- 0,92), en het gebruik van HST na RRSO had geen significant effect op het mammacarcinoom risico (HR 0,37, 95%CI: 0,14- 0,96) [Rebbeck 2005]. Armstrong verrichtte een modelmatige decision analysis studie (Markov model, op basis van epidemiologische data) naar het effect van RRSO en HST gebruik bij *BRCA*-mutatiedraagsters ten aanzien van mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, coronaire aandoeningen, veneuze trombose en osteoporose (CVA was geen eindpunt). RRSO was geassocieerd met overlevingswinst (range 3,34-4,65 jaar, groter in geval van jongere leeftijd RRSO), ongeacht wel/niet gebruik van HST. HST-gebruik gaf kleine veranderingen in levensverlenging (+0.17 tot -0.34 jaar) in het geval van gebruik tot het 50e levensjaar, en was geassocieerd met vermindering van overlevingswinst bij langduriger gebruik (-0.79 tot -1.09 jaar). In een andere matched case-control studie [Eisen 2008] bij 472 postmenopauzale *BRCA1*-mutatiedraagsters werd gevonden dat gebruik van HST het risico op mammacarcinoom niet negatief beïnvloedde ten opzichte van geen gebruik van HST (OR 0.58, 95%CI:0.35-0.96). Bij de kleine groep vrouwen met een *BRCA1*-mutatie met een chirurgisch geïnduceerde menopauze (na RRSO, n=62) was de OR voor mammacarcinoomrisico bij gebruik van HST 0.48 (95%CI: 0.19-1.21), en dus niet significant anders dan voor de vrouwen die een natuurlijke menopauze hadden ervaren [Eisen 2008]. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies.

De nog lopende Nederlandse HIRISE studie hoopt in 2015 antwoord te geven op de vraag of HST na RRSO een verandering geeft van de densiteit van het borstklierweefsel (als surrogaat voor borstkankerrisico) en kwaliteit van leven, bij hoog risico vrouwen met intact borstklierweefsel.

Vrouwen met een initieel verhoogd risico op mammacarcinoom, die een risicoreducerende mastectomie hebben ondergaan.

Studies die specifiek kijken naar mammacarcinoom risico bij gezonde mutatie-draagsters die kozen voor een profylactische mastectomie en het gebruik van HST zijn niet beschikbaar. De kans op een primair mammacarcinoom na profylactische mastectomie is sterk verlaagd met 90-100% afhankelijk van de leeftijd ten tijde van de operatie [Salhab 2010, Skytte 2011, Heemskerk 2013], en dus lager dan het populatierisico. In de Nederlandse studie werd bij een follow-up van 6.3 jaar na preventieve mastectomie geen primair mammacarcinoom gevonden (incidentie 0 versus 28 per 1000 PYO), met een trend voor een verbeterde overleving [Heemskerk 2013]. Rekening houdende met de data over de invloed van HST bij mutatie-draagsters met intact borstklierweefsel en de resultaten over het risico op borstkanker na preventieve mastectomie is er derhalve geen contra-indicatie voor gebruik van HST bij deze groep vrouwen (in principe niet langer dan tot de leeftijd van 50 jaar).

Keuze van hormonale preparaat

Verschillende preparaten en toedieningswegen van HST zijn beschikbaar; oraal, transdermaal, een combinatie van orale oestrogenen met lokaal progestagenen (via een IUD), en overige preparaten zoals tibolon. Wanneer de uterus nog in situ is, dienen oestrogenen in combinatie met progestagenen, sequentieel of cyclisch, gegeven te worden omdat anders het risico op endometriumcarcinoom toeneemt. Het lijkt erop dat juist de progestagenen verantwoordelijk zijn voor een verhoging van het risico op mammacarcinoom [Chebowski 2003 Beral 2003, Anderson 2004]. Een mogelijkheid is

om naast orale of transdermale oestrogenen een levonorgestrelhoudend spiraal te gebruiken om het baarmoederslijmvlies te beschermen. Het is niet bekend wat het effect is van dit spiraaltje op het risico op mammacarcinoom, maar gezien de lage serumspiegel van progestageen bij gebruik van levonorgestrelhoudend IUD is geen groot effect te verwachten.

Het steroid tibolon heeft oestrogene, progestagene en androgene activiteit. Het stimuleert het endometrium niet en kan daarom zonder progestativum gegeven worden. Tibolon 2.5 mg/dag geeft vooral in het eerste jaar minder doorbraakbloedingen dan sequentieel gecombineerde oestrogenen met progestagenen [Formoso 2012, Hammar 2007, Al-Azzawi 1999]. In een review werd gesuggereerd dat tibolon mogelijk minder effectief is in het verlichten van de climacteriële klachten dan de combinatiepreparaten [Formoso 2012], terwijl anderen dit niet vonden [Hammar 2007, Al-Azzawi 1999]. Tibolon heeft door de androgene component mogelijk een gunstiger effect op het libido [Ziaei 2010, Wu 2001, Nijland 2009]. Een ander voordeel van tibolon is dat het de densiteit van het borstweefsel niet verhoogt, waardoor de beoordeelbaarheid van het mammogram niet verandert [Valdivia 2004, Lundstrom 2002, Colacurci 2001]. De actuele beschikbaarheid van preparaten is te vinden in het <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>.

Duur van HST-gebruik na RRSO

Als postmenopauzale vrouwen boven de 50 jaar na een natuurlijke menopauze HST gebruiken vanwege climacteriele klachten, verhogen zij hun relatief risico op mammacarcinoom en wordt geadviseerd om het gebruik te herevalueren na één jaar, om te bepalen of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is [Sturdee 2011, Mijatovic 2012]. Vrouwen die HST gebruiken omdat zij al op jonge leeftijd in de overgang zijn gekomen (POF, prematuur ovarieel falen), wordt over het algemeen geadviseerd om HST te gebruiken om de oestrogeendering op te vangen en pas te stoppen rond de leeftijd waarop vrouwen normaliter in de overgang komen (omstreeks 50 jaar) [NVOG [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn POF 2001](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn_POF_2001), Eisen 2008]. Voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters met een (initieel) verhoogd risico op mammacarcinoom die als gevolg van een RRSO vroegtijdig, acuut in de overgang komen, is er weinig onderzoek gedaan naar de duur van HST-gebruik. Indien HST gebruikt wordt in verband met menopauzale klachten en ter preventie van lange termijn effecten, is het rationeel om bij vrouwen na een risico reducerende mastectomie tot de leeftijd van 45-50 jaar door te gaan, hetgeen ook overeenkomt met de literatuurgegevens en de adviezen van andere onderzoeksgroepen. Waarschijnlijk wegen bij de meeste vrouwen de voordelen van HST op tegen de effecten van een acute, voortijdige overgang, maar precieze data ontbreken. Langer doorgaan dan tot de leeftijd van de natuurlijke menopauze wordt afgeraden, in verband met dan een toename van het relatieve risico op mammacarcinoom ten opzichte van leeftijdsgenoten in een zelfde situatie.

Contra-indicaties voor HST

Trombo-embolische processen in de anamnese, oestrogeenafhankelijke tumoren (lever-, endometrium-, mammacarcinoom), acute leveraandoeningen en porfyrie vormen een contra-indicatie voor HST met oestrogenen. In geval van een voorgeschiedenis met een oestrogeengevoelige maligniteit (endometriumcarcinoom) kan overwogen worden HST in de vorm van progestagenen voor te schrijven.

Conclusies:

Vroegtijdige of vroege menopauze gaat gepaard met een verhoogde kans op mortaliteit. Shuster 2008

Het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) vermindert de ernst en frequentie van climacteriele klachten, maar neemt niet altijd alle symptomen weg.

Santen 2010, Shuster 2008, Madalinska 2006

Het is aannemelijk dat verschillende leefstijlfactoren (roken, alcoholgebruik, beweging, verhoogde BMI) een effect hebben op het aantal en de ernst van opvliegers.
Daley 2007, Ziv-Gal 2009, Sturdee 2011

Het is niet duidelijk in hoeverre interventie op de genoemde leefstijlfactoren effect heeft op het aantal en de hinder van opvliegers.
Schilling 2009, Ziv-Gal 2009, Sturdee 2011, Mijatovic 2012

HST gebruik na mammacarcinoom wordt ontraden in verband met een verhoogd risico op recidief mammacarcinoom (met name metastasen).
Holmberg 2004, Kenemans 2009, Richtlijn Borstkanker - Richtlijndatabase

Alternatieve therapieën (acupunctuur, homeopathie, isoflavonen, fyto-oestrogenen) zijn niet bewezen effectief.
Armody 2011, Maki 2011, Vaze 2010, Colau 2012, Nelson 2006, Cheema 2007, Lethaby 2007

Het placebo-effect van alle preparaten tegen opvliegers is ongeveer 30%.

In het algemeen geldt dat niet-hormonale behandelingen (clonidine, gabapentine, venlafaxine) tegen opvliegers matig effectief zijn (reductie van 40-50%), ten opzichte van placebo.
Mom 2006, Nelson 2006, Cheema 2007, Toulis 2009, Hayes 2011, Brown 2009, Nelson 2006, Buijs 2009

Het is aangetoond dat Serotonine heropnameremmers (SSRI's) het aantal en de ernst van opvliegers verminderen met 40-50%.
Buijs 2009; Loprinzi 2011, Boekhout 2011; Nelson 2006

De werkgroep is van mening dat de veiligheid van isoflavonen en fyto-oestrogenen niet voldoende is onderzocht bij vrouwen met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis.

Het is aangetoond dat HST met gecombineerd oestrogenen en progestagenen 75% effectiever is in de behandeling van opvliegers en nachtelijk zweten dan placebo.
Maclennan 2004, Farquhar 2009, Finch 2011

Er zijn aanwijzingen dat tibolon minder effectief is in het verlichten van de climacteriele klachten dan oestrogeenbevattende schema's.
Formoso 2012, Hammar 2007, Al-Azzawi 1999

Bij *BRCA*-mutatiedraagsters zonder mammacarcinoom is er geen contra-indicatie voor gebruik van HST na RRSO.

Het is aannemelijk dat kortdurend HST-gebruik na RRSO het risico op het ontstaan van primair mammacarcinoom bij vrouwen met een *BRCA1/2*-mutatie niet verandert ten opzichte van haar eigen cyclus.
Rebbeck 2005

De duur van HST-gebruik is een keuze van de patiënte en haar arts.

Gezien de conversie van androgenen naar oestrogenen worden androgenen afgeraden bij de behandeling van seksuele problemen bij vrouwen die eerder voor mammacarcinoom zijn behandeld.

Mindfulness en cognitieve gedragstherapie kan voor sommige vrouwen verbetering geven van (het omgaan met) climacteriele klachten [Duijts 2012, van Driel, 2018].

Tibolon heeft weinig stimulerend effect op borstklierweefsel en verhoogt de mammografische densiteit niet. Tibolon is effectiever op libidoverlies dan combinatiepreparaten [Nijland 2009], maar daarentegen mogelijk minder effectief op de climacteriele klachten en is duurder.

In geval van status na mastectomie is een combinatiepreparaat middel van eerste keuze (oestradiol/progesteron).

Referenties

Al-Azawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol.* 1999Feb;93(2):258-64.

Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1045-54.

Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427 38 - Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1701-12.

Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3862-8.

Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010;66(4):333-43.

Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):455-66.

Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy.* 2009 Jan;29(1):74-81.

Buijs C, Mom CH, Willemse PH, Marika Boez en H, Maurer JM, Wymenga AN, de Jong RS, Nieboer P, de Vries EG, Mourits MJ. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):573-80

Colau JC, Vincent S, Marijnen P, Allaert FA. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs R D.* 2012;12(3):107-19.

Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause.* 2011 Jun;18(6):611-20.

Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 43-469

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2002 Jun 25;289(24):3243-53

Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas*. 2001 Nov 30;40(2):159-64.

Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006108. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD006108.

Domchek SM. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75

Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4124-33.

Eisen A et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 23: 7491-7496, 2005

Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *JNCI* 2008; 100: 1361-67

Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, et al. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Nov;5(11):1291-7.

Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004143. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004143.

Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*, 2011 Apr;121(1):163-8.

Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-92.

Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008536.

Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1522-9.

Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MBE, Jager A et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals Oncology* 2013; 24: 2029-35.

Helferich, W.G., J.E. Andrade, M.S. Hoagland, Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology*. 2008 Oct;16(5):219-26

Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):453-5.

Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):447-54.

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46.

Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6890-8.

Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal- Loprinz i CL, Barton DL, Rhodes D: Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2001; 2:199- 204

Loprinz i CL, Kugler JW, Sloan JA, et al: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2059-2063

Loprinz i CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3842-6. 61 –

Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4):717-22

M. Hickey, C. Saunders, A. Partridge et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*, 19 (2008), pp. 1669–1680.

Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*.2004 Oct 18;(4):CD002978.

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo- oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-82.

Maki PM. New data on mindfulness-based stress reduction for hot flashes: how do alternative therapies compare with selective serotonin reuptake inhibitors? *Menopause*. 2011 Jun;18(6):596-8.

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Consortium of

Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21: 134-47

Mijatovic v, Vries H de, Slikke JW van der. Overgangsklachten: evidence-based behandelopties anno 2012. *Tijd voor nuancering. Ned T voor Obst Gynecol* 2012;125:12-17

Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jan;57(1):63-77.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2057-71.

Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC; LISA study investigators group. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric*. 2009 Apr;12(2):114-21.

North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*. 2011 Jul;18(7):732-53. doi: 10.1097/gme.0b013e31821fc8e0.

Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923.

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810

Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health*. 2010 Oct 20;10:28

Santen RJ, Allred C, Ardoin SP, et al. Executive summary: postmenopausal hormonotherapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):S1–S66

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012 Oct 9;345:e6409.

Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Current alcohol use, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Fertil Steril*. 2007 Jun;87(6):1483-6.

Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause International* 2008; 14: 111–116

Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, Andersen MK, Sunde L, Kølvrå S, Gerdes AM. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet*. 2011 May;79(5):431-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01604.x. Epub 2011 Jan 4.

Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-2834.

Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011 Jun;14(3):302-20.

Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):221-35.

Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavin P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:617-23.

Vaze N, Joshi S. Yoga and menopausal transition. *J Midlife Health*. 2010 Jul;1(2):56-8.
- Ziaei S, Moghassemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric*. 2010 Apr;13(2):147-56. 43 –

Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric*. 2001;4:314-9.

Ziv-Gal A, Flaws JA. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010 Oct;19(10):1905-14.