



I · N · H · O · U · D

Menopauzale hormoontherapie en
borstkanker

22

MENOPAUAZALE HORMOONTHERAPIE EN BORSTKANKER

Frans M. Helmerhorst, Jan P. Vandenbroucke,
Hein J.E.M. Janssens

In 2019 gepubliceerde onderzoeksresultaten ondersteunen de opvatting dat de risico's van hormoontherapie bij menopauzale klachten bij vrouwen mogelijk worden onderschat. Of er een verband bestaat tussen invasieve borstkanker en het gebruik van hormonen staat al jaren ter discussie. In de genoemde onderzoeksresultaten werd bewijs voor een verband gevonden voor bijna alle typen van behandeling, waaronder orale en transdermale oestrogenen, combinaties van oestrogenen met progestagenen en tibolon. Na een uitgebreide meta-analyse van individuele patiëntgegevens van meer dan 100.000 vrouwen met borstkanker uit 24 prospectieve observationele onderzoeken bleek een associatie tussen invasieve borstkanker en hormoontherapie waarschijnlijk oorzakelijk. Het is uit te rekenen dat ongeveer 5% gevallen van invasieve borstkanker bij vrouwen te verklaren is door menopauzale hormoontherapie. Het risico bleek het grootst tijdens de toepassing van combinatietherapieën van oestrogenen en progestagenen. Het risico op invasieve borstkanker neemt bovendien toe met de duur van het gebruik en blijft nog jaren aanwezig na staken van de hormoonbehandeling. Belangrijk is om in ogenschouw te nemen dat er daarnaast slechts beperkt bewijs is voor een klinisch relevant effect van hormoontherapie op overgangsklachten in vergelijking met placebobehandeling.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Artsen dienen zeer terughoudend te zijn met het voorschrijven van menopauzale hormoontherapie tegen overgangsklachten.**
- **Het, weliswaar geringe, grotere risico op invasieve borstkanker weegt vrijwel nooit op tegen de beperkte effecten.**

Associatie hormoontherapie en borstkanker aangetoond

Bijna elk type menopauzale hormoontherapie (ook wel hormoonsuppletie therapie genoemd) is geassocieerd met een verhoogd risico op invasieve borstkanker. Dit valt af te leiden uit een in 2019 in de Lancet verschenen publicatie van de 'Collaborative group on hormonal factors in breast cancer' (hierna 'Lancetstudie' te noemen).¹ De gevonden risico's blijken niet groot, maar het is de vraag of deze kleine, maar reële risico's moeten worden genomen, gezien het beperkte effect van hormoontherapie op de menopauzale klachten. De associatie van hormoontherapie met invasieve borstkanker is gevonden voor:

- orale en transdermale oestrogenen
- combinatiepreparaten van oestrogenen en progestagenen
- progestagenen, onafhankelijk of deze van testosteron of van progesteron zijn afgeleid.

Met de publicatie in de Lancet pakt de 'Collaborative group on hormonal factors in breast cancer' de wetenschappelijke discussie over menopauzale hormoontherapie in relatie tot invasieve borstkanker weer op.¹ De nieuwe bevindingen zouden erop kunnen wijzen dat bestaande richtlijnen de risico's van hormoontherapie bij menopauzale klachten, waaronder invasieve borstkanker, wellicht onderschatten. Eerder waarschuwde ook de Gezondheidsraad al voor de risico's (zie Achtergrondinformatie).²

Opnieuw bewijs verzameld

De onderzoekers verzamelden zo veel mogelijk gepubliceerde en ongepubliceerde gegevens over patiënten met en zonder borstkanker, met de bedoeling bij hen de effecten van hormoontherapie te vergelijken. Zij wilden daarmee (opnieuw) bewijs zoeken voor een associatie tussen invasieve borstkanker en hormoontherapie.

De onderzoekers verrichtten een systematisch literatuuronderzoek, zochten handmatig naar reviews en bestudeerden ook verslagen van wetenschappelijke bijeenkomsten. Zij voerden een meta-analyse uit van de individuele patiëntgegevens afkomstig van de gevonden prospectieve studies. Prospectieve studies zijn observationele studies waarbij, in dit geval, de informatie over hormoontherapie, zoals gebruik en duur, al vóór de diagnose borstkanker werd vastgelegd. Patiëntgegevens van de in de meta-analyse uitgesloten onderzoeken, waaronder ook de gerandomiseerde onderzoeken, werden aanvullend geanalyseerd en besproken in een aparte bijlage.¹

Gegevens van ruim 100.000 vrouwen met borstkanker

De Lancetstudie is een herhaling van een meta-analyse uit 1997 (51 studies, 52.705 vrouwen met en 108.411 vrouwen zonder borstkanker).³ In het vervolgonderzoek werden individuele patiëntgegevens verkregen uit 58 gecontroleerde studies (143.887 vrouwen met invasieve borstkanker en 424.972 vrouwen zonder borstkanker), waarvan 24 studies prospectief (108.647 vrouwen met borstkanker en 382.347 vrouwen zonder borstkanker, 12 onderzoeken in Noord-Amerika, 12 in Europa).¹

Hormoontherapie in de praktijk

Doel van hormoontherapie

Bij hormoontherapie wordt onderscheid gemaakt in systemische toepassing (oraal en transdermaal) of lokaal vaginale toepassing. Het doel van hormoontherapie is het voorkomen of behandelen van klachten toegeschreven aan de gedaalde oestrogeenproductie bij de ouder wordende vrouw, samenhangend met het (uiteindelijk) wegblijven van de (maandelijke) menstruatie. Klachten die kunnen optreden zijn vasomotorische klachten

(opvliegers en/of nachtelijke transpiratieaanvallen) en klachten van vaginale droogheid, jeuk en dyspareunie. Er bestaan grote interindividuele verschillen in aard, ernst en duur van de menopauzale klachten. Het aantal opvliegers kan bijvoorbeeld variëren van een paar per maand tot enkele per uur.⁴

Bewijs van werkzaamheid

Uit een systematische Cochrane-review uit 2004 bleek dat de frequentie van opvliegers afnam met 75% bij gebruik van hormoontherapie (95%BI 64,3% tot 82,3%).⁵ Bij placebogebruik werd echter eveneens een opmerkelijk hoog responspercentage behaald, te weten 58% (45,1% tot 67,7%). Bij het gebruik van hormoontherapie was het aantal wekelijkse opvliegers gemiddeld 18 lager in vergelijking met placebo (gewogen gemiddeld verschil 17,9 [13,0 tot 22,9]).⁵ Hoewel dit verschil significant is, is het onduidelijk wat hiervan de klinische relevantie is. Het verschilt namelijk aanzienlijk of het uitgangspunt meerdere opvliegers per uur is of per dag.

Risico's van hormoontherapie

Naast het risico op borstkanker wordt hormoontherapie ook in verband gebracht met andere risico's. Volgens een in 2017 gepubliceerde Cochrane-review is het risico op veneuze trombo-embolieën en beroerte verhoogd bij het gebruik van oestrogenen, al dan niet in combinatie met progestagenen.⁶ Aanvullend zijn er extra risico's op een hartinfarct en galblaaskanker bij hormoontherapie met een combinatie van oestrogenen en progestagenen. De grootte van de risico's hangt af van de duur van de hormoontherapie.⁶

Gebruikscijfers

In 2017 gebruikten in Nederland ongeveer 110.000 vrouwen hormoontherapie (<https://www.gipdatabank.nl/>). Deze cijfers betreffen alleen geneesmiddelen die onder de Zorgverzekeringswet vallen, zonder de gegevens uit de tweede lijn. In het Verenigd Koninkrijk gebruiken ongeveer 1 miljoen vrouwen hormoontherapie, in Europa 5 miljoen en in de Verenigde Staten 6 miljoen vrouwen.

Causale associatie hormoontherapie en borstkanker?

Belangrijkste conclusie Lancetstudie

In de Lancetstudie werden 24 prospectieve observationele studies geïncorporeerd met gegevens van 108.647 vrouwen met invasieve borstkanker bij wie de diagnose werd gesteld in de periode 2000 tot 2009.¹ Van hen gebruikten 55.575 vrouwen hormoontherapie. Uiteindelijk bleek bij deze vrouwen bijna elk type hormoontherapie geassocieerd met een verhoogd risico op invasieve borstkanker. Etniciteit, opleiding, leeftijd eerste menstruatie, lichaamslengte en oraal anticonceptivumgebruik waren niet of nauwelijks van invloed op de resultaten. Vrouwen die 5 tot 15 jaar hormoontherapie gebruikten, hadden een groter risico op oestrogenreceptorpositieve borstkanker dan op oestrogenreceptornegatieve borstkanker.¹

Causaliteit aannemelijk

Het is aannemelijk dat de in deze studie gevonden associatie tussen hormoontherapie en invasieve borstkanker causaal is. Argumenten hiervoor zijn de geringe kans op 'confounding by indication', de adequate correctie voor allerlei mogelijke risicofactoren voor borstkanker in het onderzoek en overeenstemming van de resultaten met die van gerandomiseerde onderzoeken. Er was een tendens naar het vaker vinden van oestrogenreceptorpositieve borstkanker, wat het mede aannemelijk maakt dat oestrogenen bij hormoontherapie een oorzakelijke rol hebben bij borstkankervorming. Voor meer uitleg over aannemelijkheid van de causaliteit van de associaties wordt verwezen naar de paragraaf met Achtergrondinformatie.

5% borstkanker door hormoontherapie

Uitgaande van een causale associatie berekenden de onderzoekers de incidentie van invasieve borstkanker bij hormoontherapiegebruik ten opzichte van de basale incidentie.¹ Zonder hormoontherapie wordt bij 6,3% van de vrouwen met een normaal BMI borstkanker gediagnosticeerd in de 20 jaar vanaf hun vijftigste levensjaar. Dit percentage gaat omhoog als zij hormoontherapie krijgen, naar:

- 8,3% als de vrouwen 5 jaar een combinatiepreparaat met dagelijks een progestageen gebruiken
- 7,7% indien cyclisch, een deel van de maand progestagenen worden gebruikt naast de dagelijkse oestrogenen
- 6,8% indien systematisch (oraal, transdermaal) oestrogenen in monotherapie worden gebruikt.

De klinische relevantie van deze stijgingspercentages is het best te zien door ook de overeenkomstige absolute getallen te presenteren. Voor 50 vrouwen die vanaf hun vijftigste jaar 5 jaar lang een combinatiepreparaat met dagelijks een progestageen gebruiken betekent dit één extra geval van invasieve borstkanker binnen 20 jaar (1 van de 50). Voor een combinatiepreparaat met cyclisch een progestageen en voor alleen oestrogenen zijn deze getallen respectievelijk 1 van de 70 en 1 van de 200 vrouwen.

De betrokken auteurs berekenden zo, op basis van hun analyses dat ongeveer 5% van de gevallen van invasieve borstkanker bij de onderzochte vrouwen is te verklaren door het gebruik van hormoontherapie.¹

Details van de Lancetstudie

Patiëntkenmerken

In het onderzoek werden vrouwen ingesloten die een fysiologische postmenopauze meemaakten of een bilaterale ovariëctomie hadden ondergaan, en vrouwen bij wie de leeftijd onbekend was, maar bij wie ten minste vanaf het vijfenvijftigste levensjaar de postmenopauze was ingetreden. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 65 jaar. De gemiddelde hormoontherapie duur was 10 jaar onder de vrouwen die hormoontherapie gebruikten ten tijde van de studie en 7 jaar onder de vrouwen die in het verleden hormoontherapie hadden gebruikt. De gemiddelde leeftijd waarop de menopauze plaatsvond was 50 jaar.

De gemiddelde leeftijd waarop de vrouwen hormoontherapie gingen gebruiken was ook 50 jaar.¹

Indeling in groepen

Studies werden in de meta-analyse opgenomen als per individu bekend was of de vrouw voor en/of tijdens het onderzoek een bepaalde hormoontherapie kreeg. Ook moest de duur van elk type hormoontherapie bekend zijn.¹

De volgende groepen worden onderscheiden op basis van het type hormoontherapie:

- Monotherapie met oestrogenen. Deze groep werd opgesplitst naar het type oestrogeen en naar transdermale of orale toepassing. De subgroep vrouwen die alleen vaginale oestrogenen gebruikten werd uitgesloten.
- Combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen. De groep werd verder opgesplitst naar dagelijks progestageengebruik en intermitterend gebruik, tijdens 10 tot 14 aaneengesloten dagen per maand.
- Monotherapie met progestagenen (met apart tibolon).¹

De resultaten in detail

Relatief risico op invasieve borstkanker

Het risico op invasieve borstkanker tijdens hormoontherapie is afhankelijk van het type hormoontherapie en neemt toe met de duur van het gebruik.¹ Het relatieve risico bereikt statistisch significante waarden van 1,33 voor vrouwen die meer dan 4 jaar alleen oestrogenen gebruiken als hormoontherapie, en waarden tot 2,08 voor hen die meer dan 4 jaar combinatiepreparaten gebruiken (tabel 1).

Het risico op invasieve borstkanker is het hoogst tijdens het gebruik van een combinatiepreparaat met dagelijks gebruik van een progestageen. Het relatieve risico ten opzichte van geen gebruik is 2,30 (95%BI 2,21 tot 2,40) bij meer dan 4 jaar gebruik. Voor combinatiepreparaten

met intermitterend maandelijks gebruik van progestagenen is het relatieve risico lager, namelijk 1,93 (1,84 tot 2,01).

Vrouwen die alleen oestrogenen gebruikten (bijvoorbeeld na een hysterectomie) en daarmee begonnen in de periode dat ze 30 tot 39 jaar oud waren, hadden gedurende de 15 jaar gebruik een relatief risico van 1,71 (1,49 tot 1,97) op het krijgen van invasieve borstkanker. Bij gebruik van een combinatiepreparaat was het relatieve risico voor deze leeftijdsgroep en gebruiksduur 2,50 (1,93 tot 3,23).

Uit gegevens van een bij deze studie gepubliceerde bijlage blijkt dat de associaties voor systemische monotherapie met estriol en voor vaginaal toegepaste oestrogenen (estriol of oestradiol) niet significant waren. Na meer dan 5 tot 14 jaar gebruik was het relatieve risico in deze groep respectievelijk 1,24 (0,89 tot 1,73) en 1,09 (0,97 tot 1,23).¹

Relatief risico na staken van hormoontherapie

Het risico op invasieve borstkanker na het staken van hormoontherapie blijft verhoogd.¹ Naast de duur van hormoontherapie en het type hormoontherapie is het risico ook afhankelijk van de tijdsduur na het laatste gebruik. Het risico op borstkanker houdt nog jaren aan na staken van de hormoontherapie. Met name bij vrouwen die 10 jaar of meer hormoontherapie hebben gebruikt, blijft het relatieve risico ongeveer 1,3. Dat geldt zowel wanneer het laatste gebruik minder dan 5 jaar geleden was, als wanneer het gebruik 10 jaar of langer geleden was. Er is bovendien nauwelijks verschil tussen monotherapie met oestrogenen en combinatiebehandeling met oestrogenen en progestagenen (tabel 2).¹

Welke betekenis hebben de resultaten?

In 2017 gebruikten 82.622 vrouwen in Nederland (www.gipdatabank.nl) estriol (Synapauze®). Dit oestrogeen wordt zowel oraal als vaginaal toegepast. Op basis van de besproken studie is voor hen geen verhoogde kans op borstkanker te verwachten bij 5 tot 14 jaar gebruik (tabel 3).¹

In 2017 zijn in Nederlandse apotheken aan 34.112 vrouwen oestrogenen voor vaginaal gebruik verstrekt. In deze verzamelde gegevens is geen precies onderscheid mogelijk tussen estriol en estradiol (merkloos, Vagifem®). Het relatieve risico op invasieve borstkanker was in de Lancetstudie niet groter na 5 tot 14 jaar vaginaal gebruik

Tabel 1. Relatieve risico's (95%BI) op invasieve borstkanker tijdens hormoontherapie, afhankelijk van duur en type.

Duur hormoontherapie	Oestrogenen als monotherapie	Combinatie van oestrogenen en progestagenen
< 1 jaar	1,08 (0,86 – 1,35) NS	1,20 (1,01 – 1,43)
1 – 4 jaar	1,17 (1,10 – 1,26)	1,60 (1,52 – 1,69)
5 – 14 jaar	1,33 (1,28 – 1,37)	2,08 (2,02 – 2,15)

95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, NS = niet-significant

Tabel 2. Relatieve risico's (95%BI) op invasieve borstkanker na stoppen hormoontherapie, afhankelijk van de tijdsduur na het laatste gebruik, en type therapie.

Tijdsduur na laatste gebruik van hormoontherapie	Duur hormoontherapie	Oestrogenen als monotherapie	Combinatie van oestrogenen en progestagenen
< 5 jaar	< 1 jaar	1,12 (0,93 – 1,36) NS	0,98 (0,85 – 1,14) NS
	1 – 4 jaar	1,03 (0,92 – 1,15) NS	1,18 (1,09 – 1,29)
	5 – 9 jaar	1,06 (0,97 – 1,16) NS	1,21 (1,14 – 1,29)
	≥ 10 jaar	1,21 (1,13 – 1,30)	1,34 (1,25 – 1,44)
≥ 10 jaar	< 1 jaar	0,99 (0,87 – 1,12) NS	1,06 (0,95 – 1,19) NS
	1 – 4 jaar	1,04 (0,95 – 1,13) NS	1,09 (1,00 – 1,18) NS
	5 – 9 jaar	1,10 (1,04 – 1,25)	1,19 (1,10 – 1,28)
	≥ 10 jaar	1,29 (1,16 – 1,42)	1,28 (1,15 – 1,43)

95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, NS = niet-significant

van oestrogenen in monotherapie ten opzichte van geen hormoontherapie.¹

De combinatie estradiol en het progestageen dydrogesteron (Femoston®) werd in 2017 door 20.970 Nederlandse vrouwen gebruikt. Uit de resultaten van de Lancetstudie bleek geen groter risico bij minder dan 5 jaar gebruik. Bij 5 tot 14 jaar gebruik werd wél een vergroot risico op invasieve borstkanker gevonden (tabel 3).¹

De combinatie estradiol en norethisteron (Kliogest®, Activelle®) werd in 2017 in Nederland door 3.192 vrouwen als hormoontherapie toegepast. Uit de cijfers van de Lancetstudie blijkt dat dit voor hen bij minder dan 5 jaar gebruik een verhoogd risico op invasieve borstkanker betekend zou hebben, en een verdubbeling van het relatieve risico bij 5 tot 14 jaar gebruik ten opzichte van geen hormoontherapie (tabel 3).¹

Het progestageen tibolon (Livial®, Tibolinia®) werd in 2017 door 10.014 Nederlandse vrouwen gebruikt. Dit progestageen heeft na metabole omzetting ook een oestrogene werking. Bij 5 tot 14 jaar gebruik blijkt ook bij dit middel het risico op invasieve borstkanker vergroot (tabel 3).¹

Achtergrondinformatie

Causaliteit nader bekeken

Uit de besproken Lancetstudie komen sterke aanwijzingen naar voren die erop duiden dat de gevonden associaties oorzakelijk zijn.¹ De onderzoeken waarop de meta-analyses van individuele patiëntgegevens zijn gebaseerd zijn echter observationeel. Het is de vraag in hoeverre dit observationele onderzoek robuust is in vergelijking met een gerandomiseerd onderzoek. Bij observationeel onderzoek moet namelijk rekening gehouden worden met mogelijke 'confounding by indication', de wel of niet adequate correctie voor andere risicofactoren voor borstkanker. Het blijft daarmee de vraag of de resultaten overeenstemmen met die van gerandomiseerde onderzoeken.

Confounding by indication niet aan de orde

In zijn algemeenheid kan een observationeel onderzoek naar een bijwerking van een geneesmiddel even goed zijn als een gerandomiseerd onderzoek. 'Confounding by indication' ontstaat omdat artsen hun therapie aanpassen aan de verwachte prognose van de patiënt. Op deze wijze wordt het voorschrift dus sterk gekoppeld aan de

verwachte uitkomst. Bij gerandomiseerde onderzoeken wordt randomisatie gebruikt om 'confounding by indication' tegen te gaan.⁷ Ook 'intractable confounding' wordt hierdoor voorkomen (het voorschrijven van een geneesmiddel bij patiënten waarbij het grootste effect wordt verwacht).⁸ Deze vormen van confounding gelden echter alleen bij de bedoelde werking van een geneesmiddel. Een bijwerking daarentegen is onbedoeld en onvoorspelbaar, en komt als het ware 'uit de lucht vallen'.⁷

Wisten de voorschrijvers van het risico op borstkanker?

Het is nu de vraag of artsen bij het voorschrijven van hormoontherapie rekening hebben kunnen houden of hebben gehouden met het risico op de bijwerking borstkanker. In zijn algemeenheid is het ontstaan van kanker niet gemakkelijk te voorspellen. Dit bijvoorbeeld in tegenstelling tot hart- en vaatziekten, waarbij het optreden te voorspellen is op basis van meetbare risicofactoren, zoals hypertensie, cholesterol, overgewicht, diabetes, roken, familieanamnese. Dergelijke 'voorbodes' zijn er niet voor borstkanker. De enige voorspelbare risicofactor zou een (sterk) positieve familieanamnese kunnen zijn.

Het is dus de vraag of artsen bij het voorschrijven van hormoontherapie voor menopauzale klachten zich hebben laten beïnvloeden door de mogelijkheid van toekomstig borstkanker. Op de eerste plaats zal dit bij een groot aantal onderzoeken niet het geval kunnen zijn geweest, omdat de mogelijkheid van een associatie met borstkanker nog niet bekend was. Als de associatie bij artsen wel bekend zou zijn geweest, dan zou dit hebben geleid tot het niet voorschrijven van hormoontherapie bij vrouwen met een (sterke) positieve familieanamnese. Dat zou in feite het risico van de totale groep vrouwen aan wie hormoontherapie wordt voorgeschreven verlagen ten opzicht van vrouwen die geen hormoontherapie krijgen. De Lancetstudie vindt echter geen dergelijk effect.¹ De risico's bij hormoontherapie zouden op basis hiervan echter wel kunnen zijn onderschat.

Correctie voor gebruikelijke confounders

Het is vervolgens de vraag of er naast 'confounding by indication' andere confounders invloed hebben gehad op de resultaten. Dit zou inhouden dat vrouwen aan wie hormoontherapie wordt voorgeschreven, ook andere karakteristieken of leefgewoonten zouden hebben die

Tabel 3. Het relatieve risico op invasieve borstkanker bij de in Nederland in 2017 toegepaste hormoontherapie, op basis van besproken studie.

	Aantal vrouwen in Nederland met hormoontherapie in 2017 ¹	RR (95%BI) bij < 5 jaar hormoontherapie	RR (95%BI) bij 5 – 14 jaar hormoontherapie
Estriol	82.622 ²		1,24 (0,89 – 1,73) ³ NS
Estradiol, vaginaal	34.112		Onbekend ⁴
Estradiol + dydrogesteron	20.970	1,21 (0,90 – 1,61) NS	1,41 (1,17 – 1,71)
Estradiol + norethisteron	3.192	1,61 (1,46 – 1,77)	2,20 (2,09 – 2,32)
Tibolon	10.014		1,57 (1,43 – 1,72)

RR = relatief risico, 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, NS = niet-significant

¹www.gipdatbank.nl, ²oraal en vaginaal, ³oraal, maar niet vaginaal, ⁴RR op invasieve borstkanker 1,09 (0,97 – 1,23) bij 5 – 14 jaar hormoontherapie met vaginale oestrogenen (50% estriol, 40% estradiol)

risicofactoren zijn voor borstkanker. In zijn algemeenheid is dergelijke confounding minder sterk verweven met het voorschrift, en kan deze opgelost worden door statistische correctie. Voor borstkanker zijn leefstijl en andere karakteristieken bekend, die elk op zich een groter risico geven, zoals pariteit. Al vanaf 1713 is bijvoorbeeld bij waarnemingen vastgesteld dat borstkanker een ziekte van nonnen is.⁹ Dankzij het feit dat de individuele patiëntgegevens bekend waren, was het bij de Lancetstudie mogelijk voor de belangrijkste bekende confounders te corrigeren. In deze meta-analyse is familiegeschiedenis voor borstkanker als confounder meegenomen, maar ook BMI, leeftijd, alcoholgebruik, leeftijd tijdens de eerste bevalling en pariteit.¹

Onbekende factoren

Bij elk onderzoek bestaat de mogelijkheid dat een onbekende factor aanwezig is die de resultaten verstoort, maar die niet als confounder in de analyses werd meegenomen. Dit geldt zowel voor observationele als voor gerandomiseerde onderzoeken. Bij een gerandomiseerd onderzoek kan door toeval een onbekende risicofactor scheef verdeeld zijn. Randomisatie garandeert niet dat alle factoren gelijk zijn, zelfs niet bij grote aantallen. Randomisatie garandeert dat de verdeling van risicofactoren gebeurt op basis van het toeval, en niet door de interpretatie van de prognose van de patiënt door de arts.

Resultaten van observationele vs. gerandomiseerde onderzoeken

De in de Lancetstudie gevonden belangrijkste associaties worden bevestigd in de samengevatte gerandomiseerde onderzoeken in de bijlage bij deze studie.¹ De resultaten uit deze gerandomiseerde onderzoeken geven aan dat anti-oestrogenen beschermen tegen invasieve borstkanker. Ook blijkt dat bij gebruik van oestrogenen in monotherapie geen groter risico bestaat op invasieve borstkanker, maar bij gebruik van combinatiepreparaten wel. Dit werd met name aangetoond in één groot gerandomiseerd onderzoek, het zogenoemde 'Women's Health Initiative' (WHI).^{10 11} Het gevonden grotere risico van de combinatiepreparaten is iets kleiner dan in de besproken observationele onderzoeken wordt gevonden. In gerandomiseerde onderzoeken gaat het echter altijd om geselecteerde patiënten. Gerandomiseerde onderzoeken kennen bovendien een minder lange follow-up dan observationeel onderzoek. Ter verduidelijking: stel dat er een gerandomiseerd onderzoek zou worden uitgevoerd naar het ontstaan van longkanker binnen 5 jaar na het starten met roken. Bij jongeren die tussen 15 en 20 jaar zijn begonnen met roken zou in dit onderzoek waarschijnlijk geen groter risico worden gevonden. Het is in zekere zin zelfs opvallend dat in gerandomiseerde onderzoeken naar de relatie tussen hormoontherapie en borstkanker al wel na enkele jaren tijd een effect wordt gezien.

Duur van de follow-up

De gemiddelde leeftijd waarop vrouwen in de 'WHI'-studie begonnen met hormoontherapie was 64 jaar. Ongeveer de helft was al 20 jaar postmenopauzaal ten tijde van de randomisatie.^{10 11} De gemiddelde leeftijd waarop de vrouwen in de Lancetstudie 'Collaborative group on hormonal

factors in breast cancer' hormoontherapie gingen gebruiken was 50 jaar.^{3 12} De auteurs van het vervolg van dit laatstgenoemde onderzoek beschouwen de duur van de follow-up als een beperking van hun studie.¹ Indien de follow-up uitgebreid wordt en het effect na stoppen van de hormoontherapie meer dan 15 jaar zou zijn, zou bij vrouwen boven de zeventig een groter risico worden gevonden. Met de huidige duur van de follow-up kan dit niet worden uitgesloten. Een tweede beperking van de studie is volgens de auteurs dat niet de mortaliteit, maar de incidentie werd onderzocht. Omdat incidentie afhankelijk is van diagnostiek, is het onderzoek gevoeliger voor bias.¹

Gezondheidsraad vreest onderschatting

In 2017 schreef de Gezondheidsraad²: "Er is als gevolg van de medicalisering van de postmenopauze sprake geweest van een negatieve balans tussen werking en bijwerking voor gezonde vrouwen in de fysiologische postmenopauze. Inmiddels is het tij gekeerd en adviseren de meeste richtlijnen om terughoudend te zijn met het gebruik van hormoontherapie vanwege het risico op veneuze trombose, hart- en vaatziekten en borstkanker. Recent is echter een NICE-richtlijn verschenen¹³, waarin de risico's van hormoonsuppletie toch weer lijken te worden gebagatelliseerd. De kans bestaat dat deze richtlijn de discussie over hormoontherapie weer zal doen oplaaien."

Wat zeggen de Nederlandse wetenschappelijke verenigingen? NVOG-Richtlijn Management rondom Menopauze

De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie meldt het volgende over hormoontherapie:¹⁴

"Het verhoogde risico van HST op mammacarcinoom wordt bepaald door het type progestageen. Er zijn aanwijzingen dat de combinatie estradiol met progesteron geen verhoogd risico op mammacarcinoom geeft. Estradiol met dydrogesteron lijkt veiliger dan andere oestrogenen en progestageen combinaties bij postmenopauzale vrouwen.^{15 16 17}

Wat betreft de bewijskracht voor de uitkomstmaat mammacarcinoom is de betrouwbaarheid van deze uitkomstmaat gegradeerd als laag, omdat de studie van Asi, 2016 een systematische review is van observationele studies, waarbij met twee van de drie geïncludeerde studies een meta-analyse is uitgevoerd. Het systematische review is goed uitgevoerd".¹⁵

NHG-Standaard De overgang

De NHG concludeert het volgende in 2012:⁴

"Conclusie: hormoontherapie verhoogt het risico op mammacarcinoom wanneer hiermee gestart wordt rond de menopauze. Dit geldt zowel voor combinatietherapie als (in mindere mate) voor oestrogeenmonotherapie. Eerder pilgebruik verhoogt het risico op mammacarcinoom extra. Na het stoppen van hormoontherapie na ruim drie jaar gebruik rond de menopauze verdwijnt het verhoogde risico op mammacarcinoom geleidelijk na ongeveer twee jaar."

NICE-richtlijn 'Menopause: diagnosis and management'

NICE-richtlijnen zijn bedoeld voor Britse zorgverleners en worden uitgegeven door de The National Institute for Health and Care Excellence, een onafhankelijk, vooraanstaand instituut in het Verenigd Koninkrijk (www.nice.org.uk). In de richtlijn voor postmenopauzale klachten staat het volgende:¹³

- "the baseline risk of breast cancer for women around menopausal age varies from one woman to another according to the presence of underlying risk factors
- HRT (red: hormonal replacement therapy) with oestrogen alone is associated with little or no change in the risk of breast cancer
- HRT with oestrogen and progestogen can be associated with an increase in the risk of breast cancer
- any increase in the risk of breast cancer is related to treatment duration and reduces after stopping HRT."

3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. [published correction appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484] *Lancet*. 1997;350(9084):1047-1059.
4. Bouma J, De Jonge M, De Laat EAT, Eekhof H, Engel HF, Groeneveld FPMJ et al. NHG-Standaard De overgang. Huisarts Wet 2012;55(4):168-72. Via: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-de-overgang>.
5. 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(4):Cd002978.
6. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd004143.
7. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA*. 2008;300(20):2417-2419.
8. Bosco JL, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DS, Prout MN, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by Mustacchi P. Ramazzini and Rigoni-Stern on parity and breast cancer. Clinical impression and statistical corroboration indication in observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):64-74.
9. Mustacchi P. Ramazzini and Rigoni-Stern on parity and breast cancer. Clinical impression and statistical corroboration. *Arch Intern Med*. 1961 Oct;108:639-42.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-1712.
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310(13):1353-68.
12. Vandenbroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *Lancet* 2009;373(9671):1233-5.
13. National Institute of Clinical Evidence (NICE). Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23] 2015. Via: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopausediagnosis-and-management-1837330217413>.
14. NVOG-richtlijn Management rondon menopauze. Utrecht 2018. Via: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/06/Inleiding-NVOG-richtlijn-Menopauze-management-def-2018.pdf>.
15. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OL, Prokop LJ, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5(1):121.
16. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013;8(11):e78016.
17. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1260-1268.

Literatuurreferenties

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.
2. Gezondheidsraad. Hormoontherapie voor vrouwen in de postmenopauze. Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag 2017. Via: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/06/21/maat-houden-met-medisch-handelen>.

PERSONELE VERANDERINGEN

Hein Janssens, hoofdredacteur van het Ge-Bu heeft per 1 maart jl afscheid van het Ge-Bu genomen. Aanleiding voor Hein is de reorganisatie van het redactieteam (RT), waarbij het bestuur van Stichting Geneesmiddelenbulletin heeft besloten tot wijziging van taken en tot een nieuwe personele invulling. Het bestuur heeft met deze nieuwe plannen de intentie de inhoudelijke kwaliteit van het Ge-Bu te continueren dan wel te optimaliseren. Hein heeft zich gedurende vele jaren, eerst als lid van de redactiecommissie en de laatste twee jaar als hoofdredacteur, ingezet om die kwaliteit mede vorm te geven. Het bestuur is Hein daarvoor zeer erkentelijk. Tevens zal Sanne van der Heijden eind maart afscheid nemen na twee jaar werkzaam te zijn geweest als redacteur, waarvoor Ge-Bu haar dankt.

Totdat de nieuwe hoofdredacteur is benoemd, zal de groep van redacteurs er als volgt uitzien: Frans Helmerhorst (interim hoofdredacteur), Marielle Nieuwhof, Leo Stolk, Sander van den Bogert en Thiemo Veneman (zie <https://www.ge-bu.nl/over-gebu/redactieteam>).

Afscheid van de

- Redactiecommissie (zie <https://www.ge-bu.nl/over-gebu/redactiecommissie>) hebben genomen: Sander van den Bogert (apotheker, is lid RT), Thijs Luchtman (huisarts) en Hajo Wildschut (gynaecoloog np).
- Wetenschappelijke Adviesraad (zie <https://www.ge-bu.nl/over-gebu/wetenschappelijke-adviesraad>) hebben genomen Fer Brandts (huisarts np), Marcoen Scholten (cardioloog) en Thiemo Veneman (internist-intensivist, is lid RT)

Het bestuur is iedereen die afscheid neemt veel dank verschuldigd.

Ge-Bu begroet de nieuwe WAR-leden, huisarts mw. drs Ariëtte Sanders-van Lennep uit Leersum, hemato-oncoloog mw. dr Bea Tanis uit Capelle a/d IJssel, psychiater mw. dr Mascha Ten Doesschate uit Groningen, psychiater dhr. dr Rob Kok uit Den Haag en de huisarts dhr. dr Peter Grootenhuis uit Hoorn.

Bestuur

Correctie

In artikel 'Antidepressiva als slaapmedicatie' in Gebu 2019;53(11-12):102-105 begint de samenvatting met: 'Ondanks het *bewijs van geen werkzaamheid* wordt het antidepressivum mirtazapine toegepast als behandeloptie bij slaapstoornissen'. Dit moet zijn 'Ondanks het *ontbreken van bewijs van werkzaamheid* wordt het antidepressivum mirtazapine toegepast als behandeloptie bij slaapstoornissen'. Op de website is het artikel inmiddels aangepast.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur a.i. | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | dr CA van den Bogert, apotheker/redacteur | dr TF Veneman internist-intensivist/redacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist | mw dr F van Stiphout, internist io

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 - 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629