

# Hormoontherapie voor vrouwen in de postmenopauze

Nr. 2017/06A, Den Haag 21 juni 2017

Achtergronddocument bij:

Maat houden met medisch handelen

Nr. 2017/06, Den Haag 21 juni 2017

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Casus in het kort</b>	<b>3</b>
<b>01 Hormoontherapie voor vrouwen in de overgang: historisch overzicht</b>	<b>5</b>
<b>02 Beantwoording vragen minister van VWS</b>	<b>9</b>
2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?	9
2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?	9
2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?	11
<b>03 Conclusie</b>	<b>12</b>
<b>Literatuur</b>	<b>13</b>



## casus in het kort

**In deze casus draait het om het voorschrijven van hormoonpreparaten aan vrouwen in de fysiologische postmenopauze oftewel ‘de overgang’ en de periode daarna.<sup>a</sup>**

### **Hormoontherapie als middel tot behoud van ‘feminine youthfulness’**

In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw kregen in Nederland vrouwen in de overgang het advies om systematisch het hormoon oestrogeen (soms in combinatie met progestageen) te gebruiken.

De ‘mode’ van oestrogeensuppletie therapie is in de jaren tachtig naar Nederland overgewaaid vanuit de Verenigde Staten, waar al in de jaren zeventig hormoonproducten werden aangeprezen als middel tot behoud van *feminine youthfulness*. Gevolg: het gebruik van ‘hormonale suppletie therapie’ nam vanaf eind jaren tachtig sterk toe. In Nederland steeg in de periode 1994-2001 het aantal afgeleverde dagdoseringen hormoontherapie van ruim 66 miljoen tot ruim 84 miljoen.

### **Claims deels onbewezen; wel aantoonbare bijwerkingen**

De hormoontherapie zou werken tegen opvliegers, slapeloosheid en leef-

<sup>a</sup> ‘Postmenopauze’ is de periode in het leven van een vrouw die aanvangt één jaar na de laatste menstruatie. Bij Nederlandse vrouwen begint de postmenopauze gemiddeld in het 50e of 51e levensjaar. In het dagelijks spraakgebruik heet dit ‘de overgang’ en hiervoor wordt ook wel de term ‘menopauze’ gebruikt. Strikt genomen is de menopauze echter iets anders, namelijk de laatste menstruatie in het leven van een vrouw. Zie ook: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-de-overgang>

tijdgerelateerd verlies van botmassa (osteoporose). Deze claim klopte maar heel gedeeltelijk. De medicatie verminderde de frequentie van opvliegers met 77%, maar dat er daarnaast uit onderzoek een placebo-effect was gebleken van 51%, werd door de farmaceutische industrie veelal niet vermeld. Ook de ‘aangetoonde’ effectiviteit van systemische oestrogeensuppletie therapie ter voorkoming van osteoporose, hart- en vaatziekten en de ziekte van Alzheimer bleek minder hard dan werd gesuggereerd. In gerandomiseerd onderzoek van begin deze eeuw kon deze claim niet worden bevestigd. Integendeel: er kwamen ernstige bijwerkingen van hormoonsuppletie aan het licht, zoals een verhoogd risico op hartinfarct, beroerte en borstkanker.

### **Twee decennia lang nauwelijks kritisch tegengeluid**

De trend om hormoonpreparaten aan vrouwen voor te schrijven werd in de jaren tachtig en negentig in stand gehouden door uiteenlopende factoren. Zo werd met succes een appèl gedaan op de hoop van veel vrouwen dat het optreden van bepaalde tekenen van veroudering wellicht kon worden uitgesteld. De rol van de marketing door de farmaceutische industrie moet ook hier niet worden onderschat. Tegelijkertijd moet worden vastgesteld dat er maar weinig kritische tegengeluiden waren: niet bij artsen en ook niet in de maatschappij. De bijwerkingen van hormoonpreparaten zijn lange tijd gebagatelliseerd door zowel media, autoriteiten, ziektekostenverzekeraars als wetenschappelijke verenigingen.



Slechts enkele wetenschappers en instituten zoals het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en het Geneesmiddelenbulletin zijn voortdurend kritisch gebleven.

Na 2003 is het aantal uitgeschreven recepten voor hormoontherapie sterk afgenomen. Deze ontwikkeling was waarschijnlijk het gevolg van kritische wetenschappelijke publicaties over de bijwerkingen.

### Kenmerken van ongewenste medicalisering in deze casus

Deze casus vertoont één duidelijk kenmerk van ongewenste medicalisering. Het advies om systematisch oestrogeen (al dan niet gecombineerd met progestageen) te gebruiken was gericht aan in beginsel gezonde vrouwen die in de overgang waren. Deze fysiologische postmenopauze, een fase die de meeste vrouwen doormaken en kan worden gezien als een natuurlijk proces, werd daarmee geëtiketteerd als een afwijking. Dit verschijnsel wordt aangeduid als *disease mongering*. Een natuurlijk fenomeen wordt dan gedefinieerd als een ziekte die ‘behandelbaar’ is met – in dit geval – medicatie. Een volumegroei in het gebruik van medicatie is het gevolg, zonder dat daarvoor een objectieve medische noodzaak bestaat.

Tabel 1 vermeldt de vormen van ongewenste medicalisering die in deze casus aan de orde zijn.

**Tabel 1.** Vormen van ongewenste medicalisering

Kenmerken van ongewenste medicalisering	Casus hormoontherapie voor vrouwen in de postmenopauze
Definiëren van nieuwe ziektes of uitbreiding van bestaande ziekte-definities	●
Bijstellen van afkapwaarden	
Overtesten	
Overdiagnose	x
Overbehandeling	x

In de tabel is met een ● weergegeven welke (hoofd)vorm van medicalisering (al dan niet gewenst) de betreffende casus illustreert, en met een x welke overige vormen er verder een rol in spelen.

### Leeswijzer

Voor de beschrijving van deze casus vormen de vragen in de adviesvraag van de minister van VWS de leidraad:

#### 1. *Wat zijn de oorzaken van volumegroei?*

Bij de beantwoording van deze vraag belichten we om te beginnen de verruiming van de indicatie voor het voorschrijven van hormoontherapie aan vrouwen in de overgang. Ook kijken we naar sociologische factoren die mogelijk een rol hebben gespeeld in het toenemende gebruik van hormoontherapie, en naar de invloed van de marketing door de farmaceutische industrie.

#### 2. *Wat zijn de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?*

Bij deze vraag gaat het om de mechanismen die de indicatieverruiming voor hormoontherapie in de hand hebben gewerkt. We bespreken in dat verband niet alleen de totstandkoming van medische richtlijnen, maar kijken ook naar de rol van de farmaceutische industrie, van artsen, van regulerende instanties en van de wetenschap.



### 3. Wat zijn de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?

Om een indruk te geven van de kosten die in de jaren tachtig en negentig gemoeid zijn geweest met de ongewenste medicalisering van de postmenopauze bij vrouwen, kijken we in hoeverre de gevolgen van volumeafname die zich de afgelopen jaren heeft afgetekend, kwantitatief kunnen worden bepaald.

Om de vragen van de minister van VWS in context te plaatsen, volgt eerst een historisch overzicht.

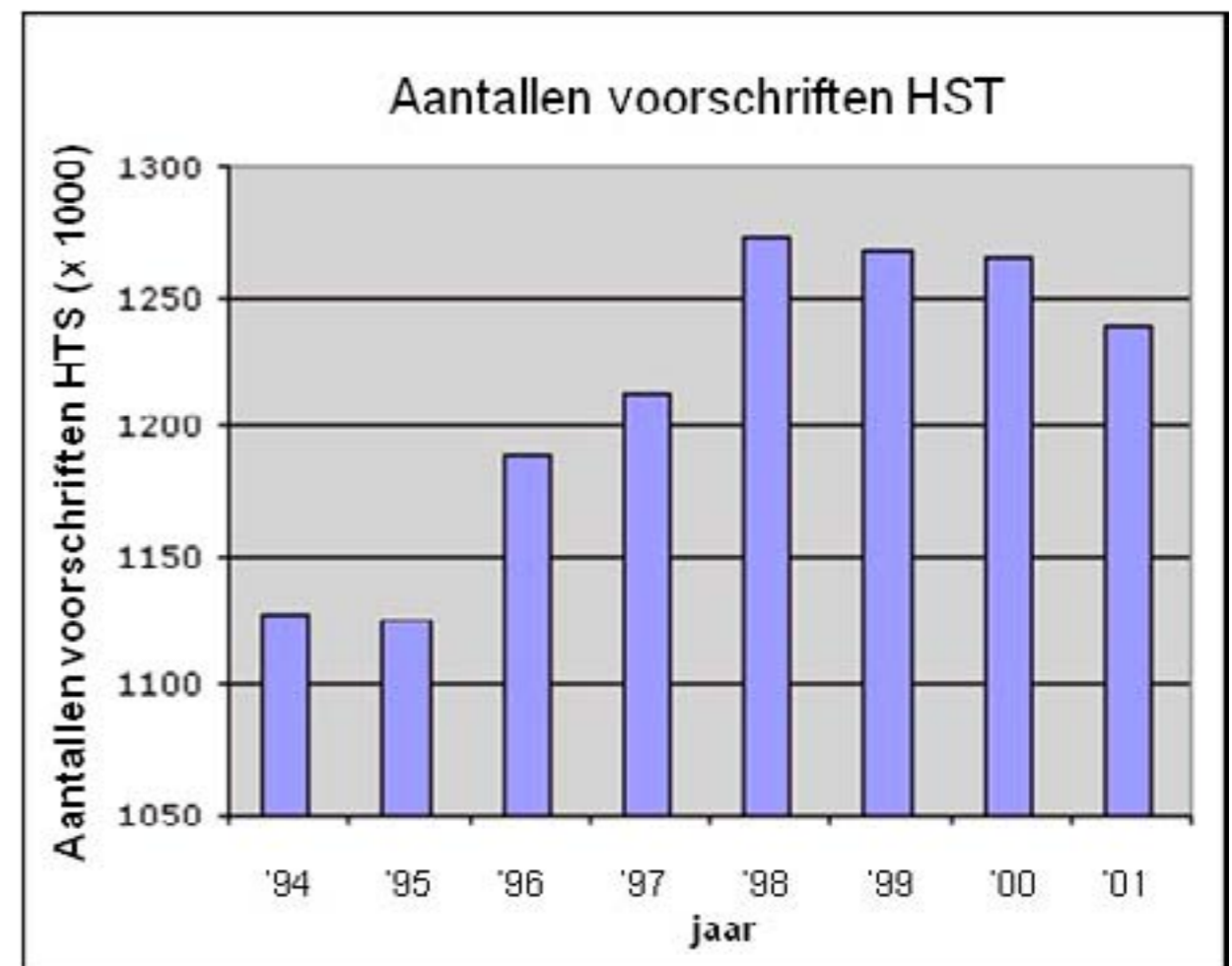
## 01 hormoontherapie voor vrouwen in de overgang: historisch overzicht<sup>a</sup>

### 1963-2005: effectieve promotie van een 'ziekte' en de behandeling ervan

In 1963 hield de Amerikaanse gynaecoloog Robert Wilson een pleidooi voor het welzijn van de menopauzale vrouw. Onbehandelde overgangsklachten zouden vrouwen beroven van hun vrouwelijkheid en de kwaliteit

<sup>a</sup> Dit historisch overzicht is grotendeels gebaseerd op de inaugurele rede van F.M. Helmerhorst in 2005.

van hun levens ruïneren.<sup>1</sup> Enkele jaren later, in 1966, publiceerde Wilson het boek *Feminine Forever*, waarin hij voor de behandeling van het probleem het gebruik van oestrogenen adviseerde. Het boek werd een bestseller en had een groot effect: gedurende de jaren zeventig is de verkoop van 'hormonale suppletietherapie' in de Verenigde Staten verviervoudigd.



**Figuur 1.** Aantal afgeleverde doseringen (x 1.000) hormoontherapie aan vrouwen van 45-64 jaar in de periode 1994-2001 (Bron: raming GIP, CVZ)



In Nederland stelden artsen zich aanvankelijk terughoudend op. Ook hier zien we echter het gebruik van hormonen bij vrouwen in de overgang eind jaren tachtig toenemen. In het decennium daarna werd de hormoontherapie nog populairder. Het aantal afgeleverde standaard dagdoseringen hormoontherapie steeg toen van ruim 66 miljoen in 1994 tot ruim 84 miljoen in 2001. Veel gebruiksters slikten de hormonen langer dan een jaar.<sup>a</sup>

De hormoontherapie (suggestief ‘hormonale suppletie therapie’ genoemd) zou werken tegen opvliegers. De behandeling werd daarnaast ook gezien als een gunstige interventie bij de preventie van hart- en vaatziekten en bij de behandeling van osteoporose bij vrouwen in de fysiologische postmenopauze. Deze conclusies waren gebaseerd op *observationale* studies. Uit een systematische review van 2003 bleek dat de afname van de frequentie van opvliegers bij gebruik van hormoonsuppletie 77% bedroeg, maar dat deze hoge mate van effectiviteit wel met een korreltje zout moest worden genomen. Bij toediening van een placebo werd namelijk eveneens een opmerkelijk hoog responspercentage behaald: 51%.<sup>5b</sup> Ook uit gerandomiseerde, langlopende studies die in de jaren negentig en daarna in de VS werden verricht, kwam een minder positief beeld van de hormoontherapie naar voren. Het Women’s Health Initiative (WHI)

<sup>a</sup> Dit valt af te leiden uit medicatiegegevens in Noord-Nederland. In 2002 bleek meer dan de helft van de gebruikers de hormonen langer dan een jaar te hebben ingenomen (Helmerhorst, 2002<sup>2</sup>; Vandenbroucke, 2003<sup>3</sup>).

<sup>b</sup> Dit placebo-effect is in recent onderzoek (Gaudard, 2016) bevestigd.<sup>4</sup>

bijvoorbeeld,<sup>c</sup> dat 161.808 vrouwen in de leeftijd 50 tot 79 jaar includeerde, toonde in 2002 aan dat hormoontherapie een verhoogd risico met zich meebracht op ischemische hartziekten, beroerte, veneuze trombose en borstkanker.<sup>6</sup> Veel vrouwen stopten na deze berichten met de hormoontherapie of begonnen er niet mee.

### Onderzoek naar bijwerkingen van hormoontherapie

#### Arteriële ziekten

Boardman e.a. (2015) vonden in hun review sterk bewijs dat hormoontherapie hooguit een gering beschermend effect heeft in de preventie van cardiovasculaire ziektes, maar dat daar tegenover een toename van het risico op beroerte en veneuze trombose staat.<sup>7</sup> Formoso e.a. (2012) vonden aanwijzingen dat gecombineerde hormoontherapie effectiever was dan monotherapie met tibolon in het onderdrukken van menopauzale symptomen, maar observeerden ook een mogelijk hoger risico op beroerte bij vrouwen ouder dan 60 jaar.<sup>8</sup>

#### Borstkanker

Marjoribanks e.a. (2012) analyseerden 23 studies en berekenden absolute risico's als volgt: coronaire ziekten 4 per 1.000 (95% BI 3-7) na 1 jaar gebruik, veneuze trombose 7 per 1.000 (95% BI 4-11) na één jaar gebruik; beroerte 18 per 1.000 (95% BI 14-23) na drie jaar gebruik; borstkanker 23 per 1.000 (95% BI 19-29) na vijf tot zes jaar gebruik.<sup>9</sup>

#### Ziekte van Alzheimer

Lethaby e.a. (2008) concludeerden dat er robuust bewijs is dat hormoontherapie cognitieve achteruitgang niet voorkomt. Er waren zelfs aanwijzingen dat gecombineerde therapie een negatief effect had op een aantal verbale geheugentests, tegenover een kleine verbetering in figuratief geheugen.<sup>10</sup>

Hendrix (2005) concludeert op grond van het hierboven geschetste onderzoek dat er weinig overblijft van de werking van hormonen voor vrouwen in de fysiologische postmenopauze.<sup>11</sup> Volgens Helmerhorst (2005) zou het

<sup>c</sup> Zie <https://www.whi.org/SitePages/WHI%20Home.aspx>.



advies ten aanzien van hormoontherapie in de postmenopauze derhalve moeten luiden: toepassing in zo laag mogelijke dosering, alleen bij ernstige menopauzale klachten en dan zo kort mogelijk (enkele maanden).<sup>12</sup>

Een vraag die blijft hangen is: hoe heeft het idee dat hormoontherapie een probaat middel zou zijn voor vrouwen in de overgang, kunnen ontstaan?

Gelet op de grote belangen die op dit terrein spelen is het vermeldenswaard dat de zoon van de inmiddels overleden gynaecoloog Robert Wilson, auteur van het boek *Feminine Forever*, recent moest bekennen dat zijn vader destijds door de producent van deze hormonen financieel was ondersteund voor het schrijven van zijn boek.<sup>13</sup>

## Huidige stand van zaken

### *Ontwikkeling in het gebruik van hormoontherapie in Nederland*

Volgens gegevens van de Stichting Farmaceutische Kerngetallen gebruikten in Nederland in 2008 78.000 vrouwen in de leeftijd van 45 tot en met 60 jaar oestrogeenpreparaten. Vijf jaar later, in 2013, waren dat er 63.000, dus 20% minder. Het gaat dan nog om 3,5% van alle vrouwen in deze leeftijdscategorie. Maar omdat niet alle vrouwen tussen de 45 en 60 jaar tegelijk in de overgang zijn, was het aandeel vrouwen in de overgang dat in 2013 oestrogeenpreparaten gebruikte waarschijnlijk drie tot vier

keer hoger.<sup>a</sup>

Gegevens uit de databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) van Zorginstituut Nederland over het jaar 2014<sup>b</sup> bevestigen het beeld dat het systematische gebruik van hormonale suppletie therapie in de fysiologische postmenopauze van 2002 tot 2014 is gedaald.

### *Actuele medische richtlijnen over hormoontherapie*

In de afgelopen tien jaar zijn veel richtlijnen over de postmenopauze gereviseerd. Dat geldt ook voor de richtlijnen van het *Nederlands Huisartsen Genootschap* (NHG). Conform de vorige richtlijn adviseert de NHG op dit moment om terughoudend te zijn met het gebruik van hormoontherapie.<sup>14</sup> Vanwege het risico op veneuze trombo-embolieën, cardiovasculaire aandoeningen en mammacarcinoom wordt hormoontherapie alleen aanbevolen wanneer de vasomotorische klachten belangrijke beperkingen opleveren in het dagelijkse leven van de menopauzale vrouw. Een verwijzing naar een specialist voor behandeling wordt niet nodig geacht.

Volgens de meest recente richtlijn over de postmenopauze van de *Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie* (NVOG), opgesteld in 2005, is voorlichting een onmisbaar onderdeel van de zorg aan vrouwen in de postmenopauze.<sup>15</sup> De vrouw moet nauw worden betrokken bij de

<sup>a</sup> Zie <https://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2014/3-5-vrouwen-tussen-45-60-jaar-krijgt-hormoontherapie>

<sup>b</sup> Zie <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp>: 'Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-subgroep G03 : Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel in 2014' ( geraadpleegd 28 juli 2016).



eventuele therapiekeuze. Verder stelt de richtlijn (1) dat aanvullende diagnostiek zelden noodzakelijk is wanneer een gezonde vrouw met hormoontherapie gaat beginnen (met uitzondering van mammografie); (2) dat overgangsklachten die interfereren met de kwaliteit van leven de primaire indicatie voor hormoontherapie zijn; (3) dat hormoontherapie zo laag mogelijk moet worden gedoseerd; en (4) dat de duur van de hormoontherapie individueel moet worden vastgesteld, waarna jaarlijkse evaluatie moet voorkomen dat de behandeling onnodig lang wordt voortgezet. Opmerkelijk is dat de NVOG-richtlijn verwijst naar enkele websites die voorheen door de farmaceutische industrie werden gesponsord.

Het Britse *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) heeft in 2015 een nieuwe richtlijn over de postmenopauze uitgebracht. Net als bij het NHG speelt voorlichting over de overgang (de verschillende fasen en het algemene verloop ervan) een belangrijke rol. Het NICE is echter van mening dat vrouwen hormoontherapie niet automatisch moet worden ontraden; het instituut stelt zelfs dat het belangrijk is om de negatieve beeldvorming die is ontstaan rondom hormoontherapie in de media te corrigeren.<sup>16</sup>

In de NICE-richtlijn geven de opstellers een overzicht van langetermijnrisico's van hormonale suppletie. De richtlijnmakers concluderen dat er een verhoogd risico is op trombo-embolieën wanneer gebruik wordt gemaakt van orale hormoontherapie, maar dat dit risico wegvalt wanneer gebruik wordt gemaakt van bijvoorbeeld een pleister. Vrouwen die al een verhoogd

risico hebben op trombo-embolieën, wordt geadviseerd naar een hematoloog te gaan, alvorens hormoontherapie te gebruiken. De richtlijnmakers vonden geen overtuigend bewijs dat hormoontherapie het risico verhoogt op cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen onder de 65 jaar. Wel vonden ze een verhoogd risico op een beroerte onder vrouwen die hormoontherapie gebruiken. Het risico op borstkanker bij vrouwen op menopauzale leeftijd verschilt volgens het NICE van vrouw tot vrouw en is afhankelijk van de bij de vrouw aanwezige risicofactoren. Bij vrouwen die hormoontherapie gebruiken neemt het risico op botbreuken volgens het NICE af. Wanneer men stopt met de hormoonsuppletie valt dit voordeel weer weg.

Een recente *update* (Marjoribanks, 2017) van de hierboven genoemde review Marjoribanks e.a. (2012) concludeert dat gebruik van oestrogenen het risico verhoogt op trombo-embolieën, beroerte en aandoeningen van de galblaas, maar het risico op borstkanker verlaagt.<sup>17</sup> Gecombineerde behandeling (oestrogenen en progestagenen) verhoogt het risico op cardiovasculaire aandoeningen, trombo-embolieën, borstkanker, longkanker en aandoeningen van de galblaas. Langdurig gebruik lijkt het risico op dementie te verhogen. Daar staat een verlaging van het risico op botbreuken tegenover.<sup>17</sup>

Het is de vraag of de NICE-richtlijn de discussie over hormoontherapie weer zal doen oplaaien. *The Guardian* meldde kort na de publicatie van de richtlijn dat wetenschappers uit Oxford zorgen hebben geuit over de





nieuwe richtlijn, waarin de risico's van hormoonsuppletie toch weer lijken te worden gebagatelliseerd.

## 02 beantwoording vragen minister van VWS

### 2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?

#### *Rol van indicatieverruiming in de volumetoename*

Is het aannemelijk dat de toename in het volume van de hormoontherapie in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw gedeeltelijk werd veroorzaakt door verruiming van de indicatie voor het voorschrijven van hormoonpreparaten?

Het antwoord op deze vraag is: ja. Vrouwen in de postmenopauze hebben gedurende enkele decennia oestrogenen (en soms ook progestagenen) toegediend gekregen, niet alleen ter behandeling van overgangsklachten maar ook vanuit de overtuiging dat hart- en vaatziekten ermee konden worden voorkomen. Die overtuiging was hoofdzakelijk gebaseerd op door de farmaceutische industrie gesponsorde studies.<sup>18</sup>

Ook de vermeende gunstige effecten van hormoonsuppletie op het risico van osteoporose speelde mee bij het stellen van de indicatie. Er was weliswaar daarnaast een risicoverhogend effect ten aanzien van onder

meer borstkanker bekend, maar de berekeningen die daarover indertijd werden gepresenteerd leken erop te duiden dat dergelijke risico's in het niet vielen bij de voordelen van hormoontherapie.<sup>19</sup>

#### *Overige verklaringen voor de volumetoename*

Er spelen tegelijkertijd sociologische factoren een rol in de volumegroei die zich heeft voorgedaan rond het voorschrijven en gebruiken van hormoonsuppletie bij vrouwen in de overgang. Zo wijst historica Elizabeth Watkins (2007) op het verschijnsel dat de vrouwen om wie het ging in de jaren tachtig en negentig behoorden tot de generatie van de 'baby boomers', een generatie die voor het eerst de strijd aanbond met tekenen van veroudering. In dat verband kan ook druk van de levenspartners van gezonde vrouwen in de postmenopauze een rol hebben gespeeld bij hun beslissing om hormoonsuppletie te gaan gebruiken. Over deze factor is echter niet veel bekend.<sup>20</sup>

Een andere oorzaak die Watkins aanwijst is de doeltreffendheid van de agressieve en vaak verborgen marketing van hormoonpreparaten door de farmaceutische industrie – deels gericht op artsen maar deels ook rechtstreeks op vrouwen in de doelgroep.

### 2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?

Het belangrijkste mechanisme van ongewenste medicalisering in deze casus zoals deze zich voordeed in de jaren tachtig en negentig, is het



formuleren voor en verruimen van een indicatie voor het voorschrijven van hormoontherapie (*disease mongering*).

#### *Indicatiestelling en verruiming in richtlijnen*

De pressie die in de jaren tachtig en negentig door veel gynaecologen werd uitgeoefend op hun collega's om mee te gaan in de trend om hormoontherapie aan vrouwen in de postmenopauze voor te schrijven was groot. We zien dit terug in de meeste van de medische richtlijnen over het onderwerp. Zelfs in 2005 nog, drie jaar nadat de eerste publicatie van de WHI-studie was verschenen (waarin diverse ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd), zag in Nederland een belangrijke medische richtlijn het licht waarin van terughoudendheid ten aanzien van hormoontherapie nauwelijks sprake was. Dit betrof de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) over 'hormoontherapie van klachten'. Slechts enkele wetenschappers en instituten zoals het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en het Geneesmiddelenbulletin hebben tegen de trend in steeds terughoudendheid ten aanzien van hormoontherapie bepleit.

In antwoord op enkele specifieke vragen van de minister van VWS stellen wij voorts vast:

- Bij de indicatieverruiming in richtlijnen voor het toepassen van hormoontherapie in de postmenopauze is voor zover wij weten geen gebruikgemaakt van kosteneffectiviteitsanalyses specifiek voor de

nieuwe groep patiënten – althans niet in Nederland. Er zijn wel buitenlandse kosteneffectiviteitsstudies bekend maar in hoeverre die een rol hebben gespeeld bij het tot stand komen van richtlijnen is niet bekend.<sup>21</sup>

- Voor zover wij hebben kunnen nagaan heeft 'de premiebetaler' geen stem gehad bij de indicatieverruiming die is doorgevoerd in de richtlijnen voor het toepassen van hormoontherapie in de postmenopauze.
- Er zijn aanwijzingen dat er ook sprake is geweest van indicatieverruiming buiten de richtlijnen om.

#### *Indicatieverruiming onder invloed van farmaceutische industrie en artsen*

Zoals beschreven door onder anderen stond de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) in de jaren zeventig en tachtig farmaciebedrijven als Wyeth toe om reclame te maken voor hun hormoonproducten als middel ter behandeling van opvliegers, slapeloosheid en osteoporose.<sup>19</sup> Dat waren immers uitkomstmaten waarvoor *evidence* uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar was.

Reclame voor andere vermeende heilzame effecten van hormoontherapie was verboden. In de advertenties werd de toegestane indicatie echter door de farmaciebedrijven opgerekt tot het behoud van *feminine youthfulness*, voorzien van suggestief beeldmateriaal. Daarmee werd de wet nét niet overschreden. De aldus gecreëerde beeldvorming werd ondersteund door positieve berichtgeving over hormoontherapie in leerboeken en



nascholingsprogramma's voor artsen, bij congressen, bijeenkomsten van wetenschappelijke verenigingen enzovoort.

#### *Indicatieverruiming onder invloed van regulerende instanties*

Barbara Mintzes heeft in 2006 aandacht gevraagd voor de rol van de regulerende instanties bij de indicatieverruiming voor de toepassing van hormoontherapie. Mintzes signaleerde dat geneesmiddelenautoriteiten te weinig hebben gedaan naar aanleiding van gerapporteerde ernstige bijwerkingen. Men liet aanpassingen aanbrengen in de tekst van de bijsluiters van hormoonpreparaten, waarin moest worden gewezen op de risico's van hormoontherapie, maar daar bleef het bij.

Er werd geen verdere actie ondernomen om aandacht te geven aan de aanpassingen in de bijsluiter, als tegenhanger van de farmaceutische marketing.<sup>22</sup>

#### *Indicatieverruiming onder invloed van de wetenschap*

Net als de regulerende instanties heeft ook de wetenschap haar kritische rol niet altijd naar behoren vervuld als het gaat op de indicatieverruiming voor hormoontherapie in de postmenopauze. Er is in de loop der jaren een aanzienlijk aantal studies verschenen (vaak gesponsord door de farmaceutische industrie) waarin claims naar voren zijn gebracht die later niet bleken te kunnen worden gestaafd met *evidence*. Richard Peto, een van de grondleggers van de epidemiologie, heeft in dit verband in een interview in 2007 opgemerkt, refererend aan de resultaten van 'observationale studies'

die regelmatig in het dagelijks nieuws verschijnen: "Epidemiology is so beautiful and provides such an important perspective on human life and death, but an incredible amount of rubbish is published."<sup>23</sup>

Onder invloed van de hierboven beschreven mechanismen was de verruiming van de indicatie voor het toepassen van hormoontherapie in de jaren tachtig en negentig wijdverbreid. Er is als gevolg van deze indicatieverruiming decennialang sprake geweest van een behandeling met een negatieve balans tussen werking en bijwerking voor gezonde vrouwen in de fysiologische postmenopauze. We kunnen daarom in deze casus spreken van ongewenste medicalisering.

### **2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?**

De ongewenste medicalisering van de postmenopauze bij vrouwen heeft zich hoofdzakelijk afgespeeld in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw. Het is lastig om de kosten en baten te bepalen van een fenomeen dat al zo ver achter ons ligt. We kunnen echter wel kijken naar de situatie van de afgelopen jaren, en bezien in hoeverre de gevolgen van *volumeafname* kwantitatief kunnen worden bepaald.

De incidentie van aan de huisarts gepresenteerde overgangsklachten is in Nederland na 2003 gedaald, net als het aantal recepten voor hormoontherapie. Het is waarschijnlijk dat beide dalingen verband houden met de



eerder besproken kritische publicaties over bijwerkingen van hormoontherapie, zoals de WHI-studies. Er zijn namelijk geen demografische ontwikkelingen aanwijsbaar die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de volume-afname. Dezelfde ontwikkeling heeft zich bovendien voorgedaan in andere landen, waaronder Canada<sup>a</sup>, het Verenigd Koninkrijk.<sup>25-27</sup>

Er is in Nederland zeer waarschijnlijk tussen 2000 en 2010 een volumedaling van 30% in het voorschrijven van hormoontherapie geweest, terwijl het aantal vrouwen ouder dan 50 jaar in diezelfde periode toenam.<sup>28</sup>

Op basis van extrapolatie van resultaten van de WHI-studies is geschat dat deze volumeafname in de VS tot grote kostenbesparingen heeft geleid door het voorkomen van een aantal ziektes en aandoeningen.<sup>b,c</sup>

*Results from the WHI Hormone Trials have been estimated to have already saved \$35.2 billion in direct medical costs in the US alone. ...a net economic return on investment of \$37.1 billion for the estrogen-plus-progestin arm of the study's hormone trial alone, providing a strong case for the continued use of this variety of large, publicly funded population study.*

Wij beschikken niet over data waarmee deze kostenbesparingen specifiek voor de Nederlandse situatie zijn te kwantificeren.

<sup>a</sup> Zie <http://www.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health/hormone-replacement-therapy-navigating-the-debate/article16896421/>

<sup>b</sup> Zie <https://www.whi.org/SitePages/WHI%20Home.aspx>

<sup>c</sup> Zie [https://en.wikipedia.org/wiki/Women%27s\\_Health\\_Initiative](https://en.wikipedia.org/wiki/Women%27s_Health_Initiative).

De belangrijkste reden waarom het tij gekeerd is, is de wetenschap: voor het bepalen van de effectiviteit van een interventie is een adequate gerandomiseerde studie noodzakelijk. Bijwerkingen, die per definitie relatief laagfrequent voorkomen, kunnen veelal niet door middel van een gerandomiseerde studie worden aangetoond, wel door middel van adequaat gecontroleerde observationele studies: die vergen tijd. Als de balans tussen werking en bijwerking is gemaakt, kan eventueel een maatschappelijke kosten-batenanalyse worden ontwikkeld.

## 03 conclusie

Het advies dat in de jaren tachtig en negentig van deze eeuw werd gegeven aan in beginsel gezonde vrouwen in de postmenopauze om systematisch oestrogeen (al dan niet gecombineerd met progestageen) te gebruiken, is te beschouwen als een vorm van *disease mongering*. Een natuurlijk fenomeen werd gedefinieerd als een ziekte die 'behandelbaar' was met hormoonpreparaten. Een volumegroei in het gebruik van deze medicatie was het gevolg.

Dat er zonder medische noodzaak toch een sterke toename van het gebruik van hormonen door vrouwen in de overgang optrad, is te wijten aan verschillende factoren. Een belangrijke rol speelde de indicatieverruiming in een aantal nationale en internationale richtlijnen. Daarnaast heeft



de krachtige marketing van hormoonpreparaten door farmaceutische industrie zijn uitwerking niet gemist. Niet alleen vrouwen uit de doelgroep maar ook artsen, regulerende instanties en zelfs de wetenschap zijn hierdoor decennialang beïnvloed.

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 verschenen, 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.

## literatuur

- 1 Wilson RA, Wilson TA. *The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave.* J Am Geriatr Soc 1963; 11: 347-62.
- 2 Helmerhorst FM, Bijl D. *Behandeling van overgangsklachten.* Gebu 2002; 36: 109-15.
- 3 Vandenbroucke JP, van Leeuwen FE, Helmerhorst FM. *Borstkanker en hormoongebruik rond de menopauze.* Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147: 1829-34. Zie ook Vandenbroucke JP. *The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line.* Lancet 2009; 373: 1233-5.
- 4 Gaudard AMIS, Silva de Souza S, Puga MES, Marjoribanks J, da Silva EMK, Torloni MR. *Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD010407. DOI: 10.1002/14651858.CD010407.pub2.
- 5 MacLennan A, Lester S, Moore V. *Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes.* Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18:CD002978.
- 6 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, e.a. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002; 288: 321-33.
- 7 Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, e.a. *Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women.* Cochrane Database of Syst Rev 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- 8 Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, e.a. *Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub2.
- 9 Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women.* Cochrane



Database Syst Rev. 2012:CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.

- <sup>10</sup> Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. *Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women*. Cochrane Database of Syst Rev. 2008, Issue 1. Art. No.: CD003122. DOI: 10.1002/14651858.CD003122.pub2.
- <sup>11</sup> Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, e.a. *Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence*. JAMA 2005; 293: 935-948.
- <sup>12</sup> Helmerhorst FM. *Werking, bij werking en de balance [inaugurele rede]*. 2005. <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2005/80806091304185/>. Geraadpleegd: 07-07-2017.
- <sup>13</sup> Kolata G, Petersen M. *Hormone replacement study a shock to the medical system*. New York Times July 10, 2002. <http://www.nytimes.com/2002/07/10/us/hormone-replacement-study-a-shock-to-the-medical-system.html>. Geraadpleegd: 07-06-2017.
- <sup>14</sup> Bouma J, De Jonge M, De Laat EAT, Eekhof H, Engel HF, Groeneveld FPMJ, e.a. *NHG-Standaard De overgang*. Huisarts Wet 2012; 55: 168-72). (<https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-de-overgang#note-2%20>).
- <sup>15</sup> NVOG 2005. *Hormoontherapie van klachten in het climacterium en de postmenopauze*. <http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn/doc/download.php?id=515> Geraadpleegd: 20-06-2017.
- <sup>16</sup> NICE 2015. *Menopause: diagnosis and management*. NICE guideline [NG23] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>. Geraadpleegd: 07-06-2017.
- <sup>17</sup> Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
- <sup>18</sup> Angell, Marcia. *The truth about the drug companies; how they deceive us and what to do about it*. NY: Random House, 2014.
- <sup>19</sup> Avorn J. *Powerful medicines : the benefits, risks, and costs of prescription drugs. The estrogen debacle*. <http://catdir.loc.gov/catdir/samples/random051/2003066119.html>. Ook: [https://en.wikipedia.org/wiki/Jerry\\_Avorn](https://en.wikipedia.org/wiki/Jerry_Avorn). Geraadpleegd: 07-06-2017.
- <sup>20</sup> Watkins, Elisabeth. *The Estrogen Elixir: A History of Hormone Replacement Therapy in America*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2007.
- <sup>21</sup> Velentzis LS, Salagame U, Canfell K. *Menopausal hormone therapy: a systematic review of cost-effectiveness evaluations*. BMC Health Serv Res 2017;17(1): 326. doi 10.1186/s12913-017-2227-y.
- <sup>22</sup> Mintzes B. *Disease Mongering in Drug Promotion: Do Governments Have a Regulatory Role?* PLoS Med. 2006;3: e198. doi: 10.1371/journal.pmed.0030198. En ook: Mintzes B. *Hormone Replacement Therapy and Menopause: An Ongoing Saga*. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434509/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434509/)).



- <sup>23</sup> Taubes G. *Do We Really Know What Makes Us Healthy?* <http://www.nytimes.com/2007/09/16/magazine/16epidemiology-t.html>. Geraadpleegd: 07-06-2017.
- <sup>24</sup> Mishra G, Kok H, Ecob R, Cooper JR, Hardy R, Kuh D. *Cessation of hormone replacement therapy after reports of adverse findings from randomized controlled trials: evidence from a British birth cohort.* Am J Public Health 2006;96(7): 1219-1225.
- <sup>25</sup> Vankrunkelsven P, Kellen E, Lousbergh D, Cloes E, Op de Beeck L, Bruckers L, e.a. *Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg.* Breast Cancer Res Treat 2009;118(2): 425-432.
- <sup>26</sup> Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M, Adofsson J, Bardage C, Fornander T, e.a. *Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years.* Breast Cancer Research and Treatment 2010;121(3): 679-83.
- <sup>27</sup> Kim N, Gross C, Curtis J, Stettin G, Wogen S, Choe N, Krumholz HM. *The impact of clinical trials on the use of hormone replacement therapy. A population-based study.* J Gen Intern Med 2005;20(11): 1026-1031.
- <sup>28</sup> Lagro-Janssen e.a. *Significant fall in hormone replacement therapy prescription in general practice.* Fam Pract 2010; 27: 424-9.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Hormoontherapie voor vrouwen in de postmenopauze. Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06A.

Auteursrecht voorbehouden

