

De verkoop van producten voor hormonale substitutietherapie: evolutie van borstkankerincidentie tussen 1992 en 2008

P. VANKRUNKELSVEN^{1, 7}, E. KELLEN^{1, 2}, D. LOUSBERGH^{1, 2}, E. CLOES^{2, 3}, L. OP DE BEECK^{2, 4}, C. FAES⁵,
L. BRUCKERS⁵, R. MERTENS⁶, F. BUNTINX^{1, 2}

Samenvatting

In juli 2002 werden de resultaten van de „Women's Health Initiative”(WHI)-studie bekendgemaakt, waaruit bleek dat gecombineerde hormonale substitutietherapie (HST) positief geassocieerd was met het ontstaan van borstkanker. Deze informatie sijpelde langzaam door naar het Belgische publiek, met een daling van het HST-gebruik vanaf het 4e trimester van 2002 en een verdere scherpe daling in de volgende 3 jaar tot gevolg. Vanaf 2006 stabiliseerde het gebruik op ongeveer de helft van dit in 2001.

Uit de registratie van borstkanker in de provincie Limburg (LIKAR) tussen 1996 en 2005 blijkt dat de borstkankerincidentie bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar stijgt tot en met 2002, en dan scherp daalt in 2003 en 2004. In 2005 is er een niet te verklaren stijging van het aantal borstkankers. De incidentie blijft evenwel significant lager dan in 2002. Deze trend wordt alleen vastgesteld bij de vrouwen die veruit het vaakst HST gebruiken, nl. vrouwen tussen 50 en 69 jaar, maar niet in andere leeftijdscategorieën.

De WHI-studie heeft dus een aardverschuiving teweeggebracht in het HST-gebruik. De daling van HST-gebruik wordt, zoals in alle landen waar er een hoog gebruik van HST bestond, vrij snel gevolgd door een daling van het aantal borstkankers.

Inleiding

De overgang naar de menopauze begint meestal tussen 45 en 50 jaar en duurt gemiddeld ongeveer 4 jaar. De menopauze treedt in op een mediaan van 51 jaar (1). Vrouwen in de peri- en menopauze klagen over allerhande symptomen. De opvliegers, gepaard met een slecht slaappatroon, zijn een frequente indicatie tot therapie. Bij de helft van de vrouwen verbeteren de klachten evenwel na een aantal maanden spontaan en bij 85 tot 90% van de vrouwen verdwijnen de klachten binnen 4 tot 5 jaar (2). Waar sommige klachten, zoals vaginale droogte, met lokale middelen kunnen worden behandeld, blijven deze vasomotorische symptomen een indicatie tot hormonale therapie als andere maatregelen niet

helpen. Oestrogenen reduceren opvliegers met 80 tot 95% (3). Met behandelingen zonder oestrogenen zoals de antidepressiva van de selectieve serotonineheropnameremmers klasse werden wisselende resultaten bekomen (4, 5).

In juli 2002 werden de resultaten van de „Women's health initiative”(WHI)-studie bekendgemaakt. Hieruit bleek dat gecombineerde hormonale substitutietherapie (HST) positief gecorreleerd was met het ontstaan van borstkanker. Daarnaast zouden ook hart- en vaat-aandoeningen zoals coronair hartlijden, CVA en longembolie meer voorkomen; het risico op colonkanker en heupfracturen was gedaald. Deze inlichtingen sijpelden langzaam door naar het Belgische publiek. Dit gaf aanleiding tot een grote controverse. In ons land werd via informele kanalen veel moeite gedaan om deze studie onderuit te halen, met als argumenten onder meer een hogere gemiddelde leeftijd en BMI van de Amerikaanse onderzoekspopulatie in vergelijking met de gebruiksters bij ons. Deze kritiek op de WHI-studie blijkt meestal ongegrond. Er ontstaat wel evidentie dat het risico op het vlak van de cardiovasculaire morbiditeit zou toenemen met de leeftijd waarop HST wordt gestart (7).

In ons land werden zoals in de Verenigde Staten veel hormonen voorgeschreven. In de jaren negentig van de vorige eeuw gebruikte meer dan 25% van de postmenopauzale vrouwen HST (8).

¹ Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, K.U.Leuven.

² Limburgs Kankerregister (LIKAR), Limburgse Kanker Stichting, Hasselt.

³ Expertisecentrum Digitale Media (EDM), Universiteit Hasselt.

⁴ Dienst Pathologie, Mariaziekenhuis, Overpelt.

⁵ Interuniversitair Instituut voor Biostatistiek en statistische Bio-informatica, Universiteit Hasselt.

⁶ Intermutualistisch Agentschap, Brussel

⁷ Correspondentieadres: prof. dr. P. Vankrunkelsven, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, K.U.Leuven, Kapucijnenvoer 33, Blok j-bus 7001, 3000 Leuven; e-mail: patrik@vankrunkelsven.be

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen in Europa: 29% van alle kankergevallen bij vrouwen. Tot voor enkele jaren bleef de incidentie gestaag toenemen, terwijl de mortaliteit daalde (9,10). De risicofactoren voor borstkanker zijn gerelateerd aan de blootstelling van vrouwen aan oestrogenen en progestagenen in de loop van hun leven: vroege menarche, late menopauze, postmenopauzale gebruik van hormonen evenals postmenopauzale obesitas doen het risico stijgen; daarentegen doen gebeurtenissen die het aantal menstruele cycli doen dalen zoals late menarche, meerdere zwangerschappen en vroege menopauze het risico dalen (11). Borstvoeding en een vroege eerste zwangerschap beschermen tegen borstkanker. Alcoholgebruik en zwaarlijvigheid zijn risicofactoren, terwijl fysieke activiteit beschermt tegen postmenopauzale kanker (12).

De positieve relatie tussen borstkanker en HST is nu voldoende onderbouwd: onder meer door een nieuwe analyse van 51 epidemiologische studies waaruit blijkt dat het risico toeneemt naarmate HST langer wordt gebruikt. Het risico daalt snel na het stoppen en verdwijnt grotendeels na 5 jaar (13). Deze bevindingen werden na een nieuwe zorgvuldige analyse van de WHI-gegevens bevestigd in een zeer recente studie (14). In vergelijking met de placebogroep wordt borstkanker de eerste 2 jaar van HST minder vastgesteld, vermoedelijk door de interferentie van hormonen met het borstklierweefsel en de moeilijkere interpretatie van de mammografie, daarna is er een verhoging van het aantal diagnosen en bij staking van HST is er een snelle normalisatie. Daar waar de risico's in de WHI-studie vanuit Europa werden bekritiseerd, onder meer vanwege de hogere leeftijd van de vrouwen en meer zwaarlijvigheid, kon men ook in Europa niet rond de resultaten van de „Million women study” (MWS) die 1 jaar na de WHI-studie werd gepubliceerd en waarin Britse vrouwen in een cohortstudie werden gevolgd. Hier werden nog hogere stijgingen van het risico aangetoond door het gebruik van HST dan in de WHI-studie en er werd ook vastgesteld dat na het staken van de hormonale therapie het risico op borstkanker snel daalde (15). De hogere risico's in the Million Women studie zijn ondermeer te verklaren door de lagere BMI van de gebruiksters: vroegere studies toonden aan dat vooral vrouwen met een lage BMI (< 25) gevoelig zijn voor de nadelige effecten van externe HST omdat het risico van zwaardere vrouwen reeds verhoogd is onder invloed van de productie van endogene oestrogenen en de hogere insulinemie (16, 17).

Voor deze rapportage wordt de evolutie van het gebruik van HST met de evolutie van borstkankerincidentie in het Limburgse Kankerregister (LIKAR) vergeleken.

Methoden en statistische analyse

Verkoop en gebruik van hormonen

De gegevens werden bekomen uit 2 verschillende gegevensbanken. Deze werden samengesteld op basis van

gegevens voor gans België. Aangenomen wordt dat het gebruik van HST in Limburg niet significant verschilt van dat in andere provincies.

Vooreerst werd de totale verkoop van hormonen berekend uit de gegevensbanken van de International Medical Services (IMS) (18). Er werd uitgegaan van de verkoop tussen 1992 en 2008 van hormonen met oestrogene en progestagene werking, zowel oraal als transdermaal toegediend. Het betreft combinatiepreparaten van oestrogeen en progestageen, oestrogeen en progestagenen apart verkocht en tibolon. Tibolon is een synthetisch steroïde dat zowel oestrogene, progestatieve als androgene eigenschappen bezit (19). Aan de hand van het verkochte aantal doosjes wordt per product berekend hoeveel behandelingsdagen dit toelaat. De meeste preparaten bevatten 1 of meerdere strips voor 28 dagen. Dertien strips betekent 1 jaar therapie. Het totaal aantal „verkochte jaarbehandelingen” geeft bij benadering aan hoeveel vrouwen er jaarlijks worden behandeld.

De combinatiepreparaten met oestrogenen en progestagenen die niet voor anticonceptie worden gebruikt, worden quasi-uitsluitend voor HST gebruikt. Dit geldt ook voor afzonderlijk verkochte oestrogenen (oestrogenen worden immers uiterst zelden gebruikt buiten de menopauze, zoals voor hypogonadisme); oestriol werd niet in aanmerking genomen omdat het waarschijnlijk geen impact heeft op het ontstaan van borstkanker (20). Oestrogenen alléén worden gebruikt als HST bij vrouwen zonder baarmoeder. Om te weten welk aandeel van de afzonderlijk verkochte oestrogenen wordt verkocht in combinatie met progestagenen, wordt de volgende hypothese gehanteerd. Afzonderlijk verkochte progestagenen worden vaak in combinatie met oestrogenen gebruikt als HST; ze worden echter ook vaak apart gebruikt voor andere problemen dan menopauzale klachten, zoals menstruele storingen, bij dreigende miskraam, cachexie e.a. Aangenomen wordt dat de sterke daling van progestageenverkoop tussen 2001 en 2006 niet te wijten is aan een daling van deze laatste indicatiestellingen maar wel aan de daling van HST. De volgende formule stelt de daling van oestrogenenverkoop voor: $Z = (\text{„defined daily doses” (DDD) van oestrogenen in 2006}) - (\text{DDD van oestrogenen in 2001})$. De verandering van de verkoop van progestagenen op dezelfde manier berekend wordt „Y” genoemd. Het percentage van afzonderlijk verkochte oestrogenen die samen worden genomen met progestagenen wordt berekend als $(Y/Z) \cdot 100$ en bedraagt 54,1%.

Als tweede bron werd informatie van het Internationaal Agentschap (IMA) gebruikt. Dit beschikt over gegevens sinds 2002 van alle terugbetaalde medicamenten; deze gegevens worden verzameld door alle verzekeringsorganismen. IMA stelde een representatief staal samen van 2,5% van de totale Belgische bevolking, gestratificeerd naar leeftijd, geslacht, sekse en woonplaats. Voor hen werden alle terugbetaalde geneesmiddelen geregistreerd die zij zich aanschafte. IMS-cijfers geven aan dat 57% van de totale hoeveelheid verkochte HST bestaat uit terugbetaalbare medicamenten. Zo laten

TABEL 1

Lijst van producten opgenomen in de analyse

| Product | Toedieningswijze |
|---|--|
| 1) Oestrogeen–progestageencombinaties | |
| Estradiol/norethisteronacetaat | Oraal*/transdermaal |
| Estradiol/dydrogesteron | Oraal |
| Estradiolvaleraat/diënogest | Oraal |
| Estradiolvaleraat/cyproteronacetaat | Oraal |
| Estradiolvaleraat/norgestrel | Oraal* |
| Estradiolvaleraat/medroxyprogesteron acetaat | Oraal* |
| Estradiolhemihydraat/levonorgestrel | Transdermaal |
| Geconjugeerd equine oestrogeen/ medroxyprogesteron | Oraal |
| Estradiol/trimegeston | Oraal |
| 2) Oestrogeen alleen | |
| Estradiol | Oraal/transdermaal/ transnasaal/implant |
| Estradiolvaleraat | Oraal* |
| Estradiolbenzoaat | Intramusculair |
| Estradiolfenylpropriaat | Intramusculair |
| Geconjugeerd equine oestrogeen | Oraal* |
| 3) Progestagenen alleen | |
| Progesteron | Oraal/transdermaal |
| Dydrogesteron | Oraal |
| Medroxyprogesteronacetaat | Oraal |
| Nomegestrolacetaat | Oraal |
| Lynestrenol | Oraal |
| Norethisteronacetaat | Oraal |
| Medrogeston | Oraal |
| 4) Tibolon | |
| | Oraal |

* Terugbetaalde medicamenten

de IMA-cijfers, vermenigvuldigd met 1,75, toe om te weten welk deel van de vrouwen HST gebruikt. Daarenboven is de leeftijdsdistributie eruit af te leiden. Om occasionele gebruiksters uit te sluiten, werden alleen de vrouwen in aanmerking genomen die meer dan 55 DDD HST per semester gebruikten.

De lijst van alle in de analyse opgenomen producten is terug te vinden in tabel 1.

Het Limburgse Kankerregister

De registratie van borstkanker werd in Limburg gestart in 1996 en uitgevoerd door het Limburgse Kankerregister (LIKAR). In 2005 bedroeg de totale vrouwelijke bevolking 408.134 van wie 94.872 tussen 50 en 69 jaar. Door LIKAR werd de kankerincidentie op basis van histopathologisch of cytologisch bevestigde kankers opgevolgd van alle inwoners van Limburg. Zij gebruiken daarvoor de gegevens van alle laboratoria van pathologische anatomie, cytologie en hematologie. Ook laboratoria die buiten de provincie zijn gevestigd en meer dan occasioneel monsters van Limburgse inwoners analyseerden, werden geïncludeerd (<http://ecodata.mineco.fgov.be>). Alle vrouwen met een diagnose van invasieve borstkanker tussen 1 januari 1996 en 31 december 2005 werden in de analyse opgenomen.

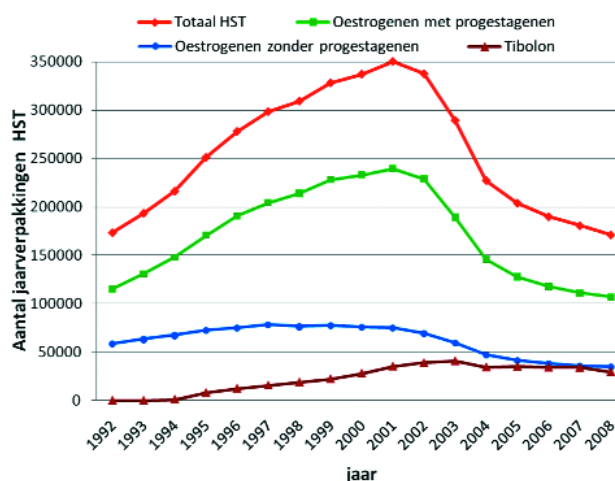


Fig. 1: De totale verkoop van hormonale substitutietherapie (HST) in België uitgedrukt in jaarequivalenten (elke eenheid is het totaal aantal pillen nodig voor een jaar behandeling) per jaar.

Dit geeft een maat voor het aantal vrouwen (alle leeftijdsklassen samen) die gedurende een jaar HST nemen.

De risicopopulatie werd berekend op basis van de bevolking bij het begin en op het einde van het jaar, daarvan werd het gemiddelde genomen (21).

Resultaten

De verkoop van hormonen gebruikt voor HST, zoals verzameld uit de IMS-gegevens wordt afgebeeld in figuur 1. Tussen 1992 en 2001 verdubbelt het totale HST-gebruik met een maximum van 349.879 verkochte jaardosissen in 2001. 43% is dan een vast combinatiepreparaat van oestrogenen en progestagenen. Van apart verkochte oestrogenen, 46% van het totaal, wordt iets meer dan de helft (berekende waarde) ingenomen samen met een progestageen. Het totaal aandeel van HST bestaande uit een oestrogeen en een progestageen bedraagt dus 68%. Oestrogenen die zonder progestageen genomen worden, maken 21% uit en tibolon 11%.

De daling van de HST zet zich in 2002 in. Gedetailleerde gegevens (hier niet getoond) geven aan dat in de eerste 3 trimesters van 2002 het gebruik van hormonale substitutie nog lichtjes toenam ten opzichte van dezelfde trimesters van 2001. Over de 3 trimesters bedroeg de toename gemiddeld nog 1,5%. In het vierde trimester is er een daling met 14% ten opzichte van het laatste trimester van 2001. Deze sterke daling gaat voort in 2003 en 2004, wordt minder scherp in 2005 en tot slot daalt de verkoop nog met enkele procenten per jaar van 2006 tot 2008. Het gebruik van HST is tussen 2001 en 2008 gehalveerd (min 51%). Het totale aantal in 2008 dosissen verkocht, bedraagt nog 171.313 jaardosissen.

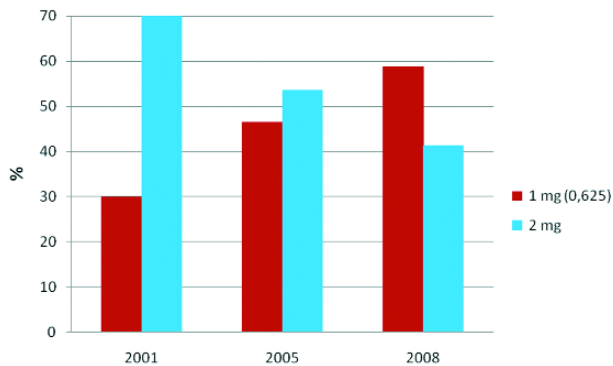


Fig. 2: Aandeel in verkoop van hormonale substitutietherapie (HST) met 1 mg estradiol (of 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen) versus 2 mg estradiol in HST-preparaten met een vaste combinatie van oestrogenen en progestagenen.

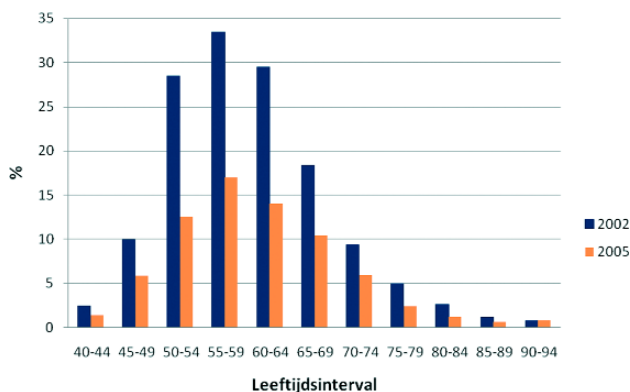


Fig. 3: Leeftijdsdistributie van het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) (Intermutualistisch Agentschap). Telkens werd het percentage vrouwen genomen die in het eerste semester van het betrokken jaar HST namen. Om occasionele gebruiksters uit te sluiten werden enkel de vrouwen geselecteerd die minstens voor 56 dagen HST kochten. De cijfers zijn gebaseerd op terugbetaalde HST. Deze waarden werden vermenigvuldigd met 1,75 om de niet-terugbetaalde HST te compenseren.

Naast de shift in het aantal verpakkingen is er ook een shift naar lagere doseringen. Daartoe werd het aantal verkochte verpakkingen met een hoge dosis oestrogenen (2 mg estradiol) vergeleken met het aantal dat laag gedoseerd was (1 mg oestradiol of 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen die ongeveer dezelfde biologische activiteit hebben) (22). In 2001 was 70% van de vaste combinatiepreparaten hooggedoseerd. In 2005 was dit aandeel gedaald tot 53%, in 2008 tot 41%. Dus los van de sterke daling van het aantal gebruiksters blijkt dat het totale gewicht aan oestrogenen in de combinatiepreparaten daalde van gemiddeld 1,71 mg estradiol per tablet in 2001 naar 1,41 mg in 2008, wat een daling met 18% betekent (fig. 2).

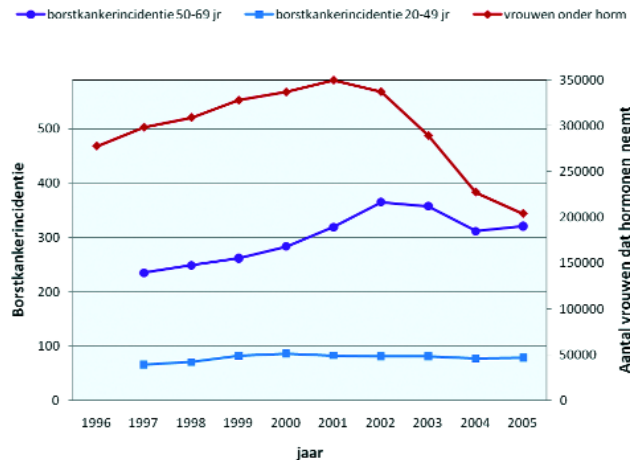


Fig. 4: Tweejaarsgemiddelden, beginnende met 1996-1997 en telkens uitgezet op het tweede jaar, van de borstkankerincidentie in Limburg (Limburgs Kankerregister) van vrouwen tussen 50 en 69 jaar en vrouwen tussen 20 en 49 jaar (linker y-as). Daarenboven wordt de totale verkoop van hormonale substitutietherapie (HST) in België (International Medical Services (IMS)) weergegeven (rechter y-as). Op basis van de verkoopcijfers van IMS werd het aantal equivalenten van een jaar HST-behandeling berekend, dit is een maat voor het aantal vrouwen dat jaarlijks HST neemt.

Uit de gegevens van IMA kan de verkoop per leeftijdscategorie afgeleid worden. Drie vierde van het HST-gebruik situeert zich in de leeftijdsgroep van 50 tot 69 jaar. In 2002 nam 28% van de vrouwen tussen 50 en 69 meer dan occasioneel HST, in 2005 was dat nog 14%. Binnen deze leeftijdsgroepen was de daling vrij homogeen (fig. 3).

In Limburg nam tussen 1996 en 2005 de geregistreerde borstkankerincidentie in de leeftijdscategorie van 50 tot 69 jaar toe vanaf het begin van de registratie tot in 2002: de stijging was toen ongeveer 5% per jaar en de incidentie in 2002 bedroeg 392 per 100.000 vrouwen. In 2003 en 2004 daalde de incidentie tot respectievelijk 324 en 299. In 2005 steeg deze terug tot 342. Gezien de eerder kleine regio kunnen kleine variaties optreden, maar het is evident dat de progressieve stijging van de borstkankerincidentie een halt toegeroepen is en dat een daling van ongeveer 15% wordt vastgesteld in een „tweejaarsgemiddelde“-model (tussen 2001-2002 en 2004-2005) (fig. 4). Voor borstkanker bij vrouwen onder de leeftijd van 50 jaar wordt dit tijdsverloop niet vastgesteld.

Bespreking

Daar waar de resultaten van de WHI-studie gepubliceerd werden in juli 2002, geraakten ze in ons land pas publiekelijk bekend na een persconferentie op 17 september

2002, waarna het debat intens werd gevoerd. In het laatste trimester van 2002 begon het HST-gebruik te dalen. Deze trend werd de volgende jaren versneld verdergezet. Deze daling situeerde zich in alle leeftijdsklassen op een vergelijkbare manier. Zij was echter minder uitgesproken dan in een aantal andere landen, waar hormonale substitutie veelvuldig gebruikt werd, zoals in de Verenigde Staten waar het aantal voorschriften tussen 2001 en 2004 daalde tot 1/3 (23).

Als bij de daling van het aantal jaarbehandelingen ook de daling van de dosering van oestrogenen in rekening gebracht wordt dan daalt de blootstelling van de bevolking aan oestrogenen iets meer, namelijk met meer dan 60%.

Zoals in verschillende andere landen tredt parallel met de daling van de verkoop en het gebruik van HST na 2002 ook een daling van het aantal borstkankers op. In dezelfde periode en op dergelijke korte tijd werd geen verandering vastgesteld van andere risicofactoren die het voorkomen van borstkanker beïnvloeden. Er is ook geen reden om aan te nemen dat de dalende trend werd beïnvloed door effecten van de vroegtijdige opsporing van borstkanker via mammografie. Tussen 1995 en 2000 waren de screeningscijfers redelijk stabiel en bedroeg de combinatie van georganiseerde opsporing en diagnostische mammografie ongeveer 50% in de risicopopulatie. In juli 2001 startte de overheid een meer systematische screening waardoor de cijfers stijgen naar 58% in 2002-2003 en 64% in 2004-2005 (www.nic-ima.be). Op basis van deze cijfers zou eerder een stijging van de borstkankerincidentie kunnen verwacht worden. Bijgevolg lijkt het waarschijnlijk dat de sterke daling van HST-gebruik er de enige verklarende factor voor is dat vrij kort na dit fenomeen de incidentie van borstkanker begon te dalen. Eerder werd aangetoond dat er een significant verband is tussen borstkankerincidentie bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar en het HST-gebruik 1 jaar voor de diagnose (24).

Het verband tussen het dalend HST-gebruik en de daling van de borstkankerincidentie werd ook al gezien in andere landen met een hoog HST-gebruik, zoals in de Verenigde Staten, Duitsland en Zwitserland (23, 25, 26). Dit is niet het geval in landen waar steeds weinig HST werd voorgeschreven en waar dan ook nauwelijks sprake was van een belangrijke daling in HST-gebruik, zoals in Nederland (27). Op individueel vlak toonde onder meer de MWS en recenter ook een heranalyse van de WHI-studie aan dat het gestegen risico op borstkanker zeer snel afnam na het staken van HST (14, 15). Deze waarnemingen zijn ook biologisch verklaarbaar. HST-hormonen bevorderen de groei van reeds bestaande, klinisch latente tumoren die hormoonafhankelijk zijn en die anders mogelijk niet klinisch aan de oppervlakte zouden gekomen zijn (28). Dit suggereert dat exogene hormonen de groei van occulte tumoren stimuleren eerder dan ze te initiëren en daarenboven kunnen ze ook de groei versnellen van al bestaande tumoren (29, 30).

De door LIKAR vastgestelde daling van het aantal geregistreerde nieuwe borstkankers in Limburg is hoog

en de impact van hormoongebruik is dus belangrijk. Een verdere daling is mogelijk als vergeleken wordt met het buitenland (31). De aanbevelingen van verschillende organisaties blijven dan ook een goede strategie: bij menopauzale klachten dient men eerst te opteren voor alternatieven zoals voldoende lichaamsbeweging en lokale hormonale therapie; bij blijvende klachten kan HST slechts gebruikt worden aan de laagst werkzame dosis en voor de kortst mogelijke tijd (32, 33).

Besluit

De publicatie van de WHI-studieresultaten veroorzaakte een sterke daling in het gebruik van postmenopauzale hormoontherapie. Deze daling werd vrij snel gevolgd door een daling in de borstkankerincidentie.

Mededeling

Geen belangenconflict gemeld. Deze studie werd gefinancierd door de Vlaamse Overheid, de Provincie Limburg en het Limburgs Kankerfonds.

Abstract

The selling of products for hormone replacement therapy between 1992 and 2008 and its impact on breast cancer incidence

The results of the early terminated women's health initiative (WHI) trial revealing an increased breast cancer risk in hormone replacement therapy (HRT) users, were published in July 2002. These findings were followed by a strong decline in HRT use as well worldwide as some months later in Belgium, when the information became public. Thus, the sales of HRT (about 75% in women aged 50-69 years) were reduced by 51% between 2002 and 2008.

We investigated whether the reduction of HRT sales affected breast cancer incidence in the Belgian province Limburg. All women registered in the Limburg Cancer Registry with an invasive breast cancer diagnosed between 1/1/1996 and 31/12/2005 were included in the study. In 2003 and 2004, the breast cancer incidence rate of women aged between 50 and 69 years decreased significantly in comparison to 2002. This sudden drop interrupted the markedly increasing trend until 2002. It was followed again by an increased incidence in 2005, though still lower than in 2002.

The decrease of breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg may be related largely to the fall of the HRT use following the data and early termination of the WHI trial. It harmonized with the alleged biological mechanism of a HRT stimulation of the growth of pre-existing and clinically latent tumours that may otherwise not become clinically apparent.

Literatuur

1. GRADY D. Management of Menopausal Symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338-2347.
2. KRONENBERG F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52-86; 123-133.
3. NELSON HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.
4. LOPRINZI CL, SLOAN JA, PEREZ EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
5. 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.
6. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, et al. 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: 321-333
7. MENDELSON ME, KARAS RH. HRT and the young at heart. *N Engl J Med* 2007; 365: 2639-2641.
8. LUNDBERG V, TOLONEN H, STEGMAYR B, KUULASMAA K, ASPLUND K. Use of oral contraceptives and hormone replacement therapy in the WHO MONICA project. *Maturitas* 2004; 48: 39-49.
9. KARIM-KOS HE, DE VRIES E, SOERJOMATARAM I, LEMMENS V, SIESLING S, COEBERGH JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345-1389.
10. HÉRY C, FERLAY J, BONIOL M, AUTIER P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19: 1009-1018.
11. KEY TJ, VERKASALO PK, BANKS E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-140.
12. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC, AICR, 2007.
13. 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. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
14. CHLEBOWSKI RT, KULLER LH, PRENTICE RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. WHI investigators. *N Engl J Med* 2009; 360: 573-587.
15. BERAL V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
16. SCHAIRER C, LUBIN J, TROISI R, STURGEON S, BRINTON L, HOOVER R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
17. KUHL H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83-97.
18. Drug sales in Belgium per three months. Brussels: IMS Health Belgium, 2008.
19. ALBERTAZZI P, DI MICCO R, ZANARDI E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30: 295-305.
20. LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-1360.
21. LOUSBERGH D, BUNTINX F, OP DE BEECK L, et al. Tien jaar kanker in de provincie Limburg (1996-2005): de belangrijkste individuele lokalisaties. *Tijdschr Geneesk* 2010; 66: 11-18.
22. ETTINGER B, BAINTON L, UPMALIS DH, CITRON JT, VAN GESSEL A. Comparison of endometrial growth produced by unopposed conjugated estrogens or by micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(1 Pt 1): 112-117.
23. RAVDIN PM, CRONIN KA, HOWLADER N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
24. VANKRUNKELSVEN P, KELLEN E, LOUSBERGH D, et al. Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 425-432.
25. KATALINIC A, RAWAL R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 427-430.
26. VERKOOIJEN HM, KOOT VC, FIORETTA G, et al. Hormone replacement therapy, mammography screening and changing age-specific incidence rates of breast cancer: an ecological study comparing two European populations. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 389-395.
27. SOERJOMATARAM I, COEBERGH JW, LOUWMAN MW, VISSER O, VAN LEEUWEN FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5038-5039.
28. KERLIKOWSKE K, MIGLIORETTI DL, BALLARD-BARBASH R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4314-4321.
29. GARCIA-CLOSAS M, SHERMAN ME, BRINTON LA. Clarifying breast cancer risks associated with menopausal hormone therapy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 885-886.
30. DIETEL M, LEWIS MA, SHAPIRO S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2052-2060.
31. KATALINIC A, LEMMER A, ZAWINELL A, RAWAL R, WALDMANN A. Trends in hormone therapy and breast cancer incidence – results from the German Network of Cancer Registries. *Pathobiology* 2009; 76: 90-97.
32. STEPHENSON J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA* 2003; 289: 537-538.
33. North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(6 Pt 1): 589-600.