

ORIGINELE STUDIE

Gebruik van menopauzale hormoontherapie na de leeftijd van 65 jaar en de effecten ervan op de gezondheidsresultaten van vrouwen per type, route en dosis

Seo H. Baik, PhD, Fitsum Baye, MS, en Clement J. McDonald, MD

Abstract

Doelstellingen: Het onderzoek heeft tot doel het gebruik van hormoontherapie voor de menopauze na de leeftijd van 65 jaar en de gevolgen daarvan voor de gezondheid te beoordelen per type oestrogeen/progestageen, toedieningsweg en dosissterkte.

Methoden: Met behulp van receptgeneesmiddelen en gegevens van 10 miljoen oudere Medicare-vrouwen uit de periode 2007-2020 en Cox-regressieanalyses aangepast voor tijdsvariërende kenmerken van de vrouwen, onderzochten we de effecten van verschillende preparaten van menopauzale hormoontherapie op sterfte door alle oorzaken, vijf vormen van kanker, zes hart- en vaatziekten en dementie.

Resultaten: Vergeleken met nooit gebruiken of staken van menopauzale hormoontherapie na de leeftijd van 65 jaar, was het gebruik van oestrogeenmonotherapie na de leeftijd van 65 jaar geassocieerd met significante risicovermindering van sterfte (19% of adjusted hazards ratio, 0,81; 95% CI, 0,79-0,82), borstkanker (16%), longkanker (13%), colorectale kanker (12%), congestief hartfalen (CHF) (5%), veneuze trombo-embolie (3%), atriumfibrilleren (4%), acuut myocardinfarct (11%) en dementie (2%). Voor het gebruik van oestrogeen en progestageen combo-therapie werden zowel E+ progestageen als E+ progesteron in verband gebracht met een verhoogd risico op borstkanker van 10%-19%, maar dit risico kan worden beperkt met behulp van een lage dosis transdermaal of vaginaal E+ progestageen. Bovendien vertoonde E+ progesteron significante risicovermindering bij endometriumkanker (45% of aangepaste hazard ratio, 0,55; 95% CI, 0,50-0,60), eierstokkanker (21%), ischemische hartziekte (5%), hartinsufficiëntie (5%) en veneuze trombo-embolie (5%), terwijl E+ progesteron alleen risicovermindering vertoonde bij hartinsufficiëntie (4%).

Conclusies: Bij oudere Medicare-vrouwen variëren de gevolgen van het gebruik van hormoontherapie voor de menopauze na de leeftijd van 65 jaar per type, route en sterkte. In het algemeen lijken de risicoverlagingen groter te zijn bij lage dan bij hoge doses, bij vaginale of transdermale dan bij orale preparaten en bij E2 dan bij geconjugeerd oestrogeen.

Trefwoorden: Kanker - Hart- en vaatziekten - Dementie - Menopauzale hormoontherapie - Overleving.

In 2002 rapporteerde het onderzoek van het Women's Health Initiative (WHI) dat menopauzale oestrogeen + progestageentherapie (EPT) bij vrouwen in de menopauze met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar het risico op invasieve borstkanker, beroertes en coronaire hartziekten deed toenemen,¹ hoewel het fractures verminderde. De pers presenteerde de negatieve resultaten op een dramatische manier die door sommigen als misleidend werd omschreven.^{2,3} De meeste van deze negatieve resultaten verloren echter

significant wanneer gecorrigeerd werd voor meervoudige testen.¹ De tweede WHI-studie in 2004 onderzocht het effect van oestrogeentherapie (ET) op dezelfde resultaten bij vrouwen van dezelfde leeftijd maar met hysterectomie en rapporteerde een bijna significante afname van borstkanker,⁴ die een significante afname van 22% werd in de langetermijnfollow-up van die studie door de WHI.⁵ Deze positieve resultaten kregen echter weinig aandacht in de pers en droegen niet bij aan het verminderen van de angst voor borstkanker.

Van het Lister Hill National Center for Biomedical Communications, National Library of Medicine, US National Institutes of Health, Bethesda, MD.
Financiering/ondersteuning: Dit onderzoek werd ondersteund door het Intramural Research Program van de National Library of Medicine, National Institutes of Health.

Financiële informatie/belangenverstrengeling: Geen gemeld.

Disclaimers: Drie eerdere edities van het artikel zijn gepubliceerd op twee preprint servers, Authorea (<https://doi.org/10.22541/au.167895234.48153899/v1>), <https://doi.org/10.22541/au.161873076.60547427/v1>) en MedRxiv (<https://doi.org/10.1101/2022.05.25.22275595>). Eerdere edities bevatten een verschillend aantal vrouwen en/of een verschillend aantal verschillende hormoontherapiepreparaten.

Voor dit artikel is aanvullende digitale inhoud beschikbaar. Directe URL-citaten zijn te vinden in de HTML- en PDF-versies van dit artikel op de website van het tijdschrift (www.menopause.org).

Correspondentie richten aan: Seo H. Baik, PhD, Lister Hill National Center for Biomedical Communications, National Library of Medicine, US National Institutes of Health, Room 10SN1010, 8600 Rockville Pike Building 38A, Bethesda, MD 20894. E-mail: baiksh@nih.gov

Dit is een open-access artikel gedistribueerd onder de voorwaarden van de Creative Commons Naamsvermelding-Niet-Commercieel-GeenAfgeleideWerken Licentie 4.0 (CCBY-NC-ND), waarbij het is toegestaan om het werk te downloaden en te delen op voorwaarde dat het correct wordt geciteerd. Het werk mag op geen enkele manier worden veranderd of commercieel worden gebruikt zonder toestemming van het tijdschrift.

hormoontherapie (HT) die al in de hoofden van het publiek was gepland. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft geëist dat alle oestrogenbevattende producten een black-box waarschuwing bevatten voor ernstige bijwerkingen in verband met het gebruik ervan, ook al bestudeerden de WHI-studies slechts één type (geconjugeerd oestrogeen), dosering (0,625 mg) en route (oraal) van oestrogeen alleen en in combinatie met één type progestageen (medroxyprogesteronacetaat 2,5 mg). Verder wordt het voortzetten of starten van HT na 65 jaar zelden aanbevolen. Tot voor kort werd vaak gedacht dat vrouwen na de menopauze geen hormoontherapie nodig hadden omdat er geen ernstige menopauzale symptomen meer waren bij vrouwen van 65 jaar of ouder. Studies meldden echter dat menopauzale vasomotorische symptomen bij veel vrouwen 7-12 jaar aanhielden,⁶ en dat sommige vasomotorische symptomen bij 42,1% van de vrouwen tussen 60-65 jaar aanhielden,⁷ wat suggereert dat niet weinig vrouwen ook na hun 65e nog last hebben van vasomotorische symptomen. Volgens de 2022 HT position statement van de North American Menopause Society (NAMS),⁸ is er geen algemene regel voor het stoppen met HT bij een vrouw van 65 jaar. Voor gezonde vrouwen met aanhoudende vasomotorische symptomen is het voortzetten van HT na de leeftijd van 65 jaar een redelijke optie met de juiste begeleiding en regelmatige beoordeling van risico's en voordelen. Bovendien wordt de beperking van risico's door de keuze van een lage dosis, niet-oraal, en verschillend oestrogeen en progestageen steeds belangrijker naarmate vrouwen ouder worden. Informatie over de effecten van verschillende HT-formules, dosering en toedieningsweg ontbreekt echter.

Het Virtual Research Data Center (VRDC) van de Amerikaanse Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS),⁹ bevat 14 jaar claims voor receptgeneesmiddelen en 21 jaar claims voor ontmoetingen, evenals de vitale status voor bijna alle Amerikaanse vrouwen van 65 jaar of ouder, en dus menopauzaal. Het VRDC biedt dus gegevens over blootstelling aan HT en uitkomsten over overlijden, dementie, cardiovasculaire aandoeningen (CV) en kanker, zoals die zijn onderzocht in de WHI-studies. Gezien het feit dat ten minste 2%-7% van de oudere vrouwen na hun 65e nog steeds HT gebruikt, zijn de gegevens van¹⁰ VRDC groot genoeg om licht te werpen op de gevolgen van HT-gebruik na 65 jaar per dosis, route en type. We voerden uitgebreide Cox-regressieanalyses uit op^{11,12} om de associatie van deze factoren met overlijden, dementie, CV en kanker te beoordelen. Hier rapporteren we de resultaten van deze analyses.

METHODEN

Populatie

De CMS verschafte ons toegang tot alle beschikbare records van Medicare Parts A (ziekenhuisverzekering, 1999-2020), B (ziektelastkostenverzekering, 1999-2020), C (Medicare Advantage [MA], 2015-2020), en D (medicijnen op recept, 2007-2020) claimgegevens voor 100% Medicare ingeschrevenen. We beperkten onze studie tot vrouwen die voor het eerst recht hadden op Medicare rond hun 65e (± 1

maand) en tijdens de volledige jaren van de voordelen van Deel D (d.w.z. 2007-2020) - in totaal 14 jaar. We namen alleen deelnemers op met ten minste 6 maanden gegevens om voldoende follow-up tijd te garanderen.

We rapporteren gebruikstrends uitgesplitst naar jaar, HT-type en route, met het aantal vrouwelijke deelnemers aan Deel D in elk jaar als noemer. We rapporteren beschrijvende statistieken die de demografische gegevens, sociaaleconomische status, de prevalentie van 49

chronische aandoeningen bij vrouwen in het onderzoek en de bijbehorende ruwe percentages van de uitkomsten.

HT-blootstellingen

We classificeerden HT naar type, route en dosering, zoals van toepassing. We omvatten drie typen oestrogeen (estradiol [E2], geconjugeerd oestrogeen [CEE] en ethinyloestradiol [EE]), twee typen progestageen (progesteron [natuurlijk] of progestageen [synthetisch]) en in totaal negen verschillende oestrogeen-progestageencombinaties (E2 alleen, E2+progesteron, E2+progestageen, E2+progestageen), en in totaal negen verschillende oestrogeen-progestageencombinaties (alleen E2, E2+progesteron, E2+progestageen, alleen CEE, CEE+progesteron, CEE+progestageen, EE+progestageen, alleen progesteron en alleen progestageen). EE werd nooit alleen voorgeschreven en altijd gecombineerd met progestageen. Wijzen en doseringen waren uitsluitend gebaseerd op het oestrogeenaandeel van de preparaten. De routes waren oraal, transdermaal, vaginaal en injecteerbaar. We ontwikkelden een gemiddelde dagelijkse oestrogeendosis op basis van DailyMed¹³ doseringsinstructies voor elk van 138 individuele HT-producten (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/MENO/B236>), die intermitterende regimes (bijv. 21 dagen op en 7 dagen af) accepteerden. We definieerden een "standaard" dosis voor oestrogeentype en -route op basis van de literatuur en de verdeling van dagelijkse oestrogeendoses als respectievelijk 0,625 mg, 1 mg en 5 µg voor orale CEE, E2 en EE, en 200 µg en 50 µg voor niet-orale CEE en E2. Voor elk type geneesmiddel categoriseerden we de gemiddelde dagelijkse oestrogeendoses in hoog, meer dan 1,45 maal de norm; laag, minder dan 1,45 maal de norm.

0,45 maal de standaard; en gemiddeld, tussen de ondergrens van de hoge en de bovengrens van de lage grens. We beschouwden elke combinatie van oestrogeen-progestageenpreparaat, doseringssterkte en -route als afzonderlijke covariaten (totaal 40; 16 ET- en 24 EPT-preparaten). We beschouwden vrouwen als blootgesteld aan een studiegeneesmiddel als ze ooit een recept hadden voor dat geneesmiddel voorafgaand aan een uitkomstgebeurtenis. We namen alleen HT-medicijnen op met indicaties voor menstruatieverschijnselen en sloten middelen uit die waren geïndiceerd voor geboortebepanking, trol of voor vaginaal bloedverlies.

Uitkomsten

Onze doelen waren het beschrijven van het gebruik van HT bij vrouwen in de leeftijd ≥65 jaar en om de invloed van dergelijk gebruik op de overleving en op het optreden van WHI-achtige uitkomsten (vijf vormen van kanker, zes CV-aandoeningen en dementie) te bepalen.¹⁴ De vijf kankeruitkomsten omvatten borstkanker, longkanker, endometriumkanker, colorectale kanker en eierstokkanker. De zes CV-uitkomsten waren ischemische hartaandoeningen (IHD), hartfalen (HF), veneuze tromboembolie (VTE), beroerte, atriumfibrilleren (AF) en acuut

BAIK ET AL myocardinfarct (AMI). Het optreden en de aanvangsdatum voor alle aandoeningen behalve eierstokkanker en VTE werden vooraf bepaald door een algoritme in Medicare's CCW (Chronic Condition Data Warehouse).¹⁴ We genereerden vergelijkbare voorvalgegevens door ICD-9/ICD-10-CM-codes te gebruiken voor respectievelijk eierstokkanker (183.0 en C56) en VTE (415.1, 451, 453, I26, I80, I82).

Statistische analyse

We onderzochten het onafhankelijke effect van elk HT-geneesmiddel op de 13 bovengenoemde uitkomsten met behulp van afzonderlijke uitgebreide Cox-regressieanalyses. Om mogelijke versturende factoren die van invloed zijn op 13 gezondheidsuitkomsten te beperken, namen we een uitgebreide set aanpassingen op. Deze omvatten 40 combinaties van oestrogeen-progestageentype, -routes en -doseringbereiken, samen met aandacht voor ras,

EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZALE
HORMOONTHERAPIE

TABEL 1. Basislijkenmerken

	Elke	HTGeen HT
mate van lage-inkomenssubsidie (LIS) als surrogaat voor inkomen, landelijke verblijfsindicator, kalenderjaar van Medicare Part D-inschrijving, en de 49 CCW chronische aandoeningen ¹⁴ met >1% prevalentie, - mate van lage-inkomenssubsidie (LIS) als surrogaat voor inkomen, landelijke verblijfsindicator, kalenderjaar van Medicare Part D-inschrijving		
interacties tussen deze variabelen op te nemen. We behandelden alle covariaten als tijdsvariabelen totdat schendingen van de veronderstelling van proportionele gevaren. ^{11,12} Wanneer kanker, CV of dementie de uitkomst was, sloten we alle andere vormen van kanker en CV uit.		
Vrouwen kwamen in aanmerking voor het onderzoek op het moment dat hun Recht op Medicare, maar receptenregistratie was niet beschikbaar tot hun Deel D-inschrijving. Veel deelnemers schreven zich uit voor Medicare of overgestapt van Medicare Fee-For-Service (FFS) naar MA, en we hadden alleen MA-gegevens na 2015. We volgden vrouwen vanaf hun intrede in Deel D (terwijl ze rekening hielden met voor linker truncatie ¹⁵) totdat zij (1) een niet-dood-uitkomen, (2) overleden, (3) vóór 2015 overgestapt naar een MA-plan, (4) zich heeft uitgeschreven uit Medicare, of (5) 31 december 2020 heeft bereikt.	Leeftijd bij toetreding tot Deel D, median (IQR) Wit Hispanisch Aziatisch Andere (Amerikaans-Indiëns/Alaska Inheems/ander/onbekend)	1,222,714 (1.8) 65.1 (1.8) 7,190,911 (76.3) 7,421,414 (79.0) 65.2 (2.0) 354,405 (3.8) 29,115 (1.9) 42,683 (2.8) 269,320 (2.9)
(het einde van de beschikbaarheid van onze gegevens), afhankelijk van wat het eerst kwam. In volgorde om (1) selectiebias in de richting van HTuse te verminderen en (2) te corrigeren voor mogelijke vertekening door informatieve censuur, ontwikkelden we twee tijdsvariërende propensity scores (PS) met behulp van logistische regressies. ^{16,17} De eerste was voor de waarschijnlijkheid van het nemen van een HT en de tweede voor de waarschijnlijkheid van overstappen van Medicare FFS naar MA of zich helemaal afmelden voor Medicare en dus uitvallen van het onderzoek. Beide PS waren voorwaardelijke waarschijnlijkheden gebaseerd op kenmerken van vrouwen en werden iteratief geschat elke 6 maanden bij vrouwen die in de follow-up bleven. alle covariate waarden in een bepaalde cyclus van 6 maanden. ¹⁷ We hebben alle Cox regressieanalyses met deze tijdsafhankelijke PS als additionele aanpassingen.	Altruïstisch Nonduaal LIS Nonduaal Geen LIS Wonen in landelijk gebied Longembolie Diep-veneuze trombose AMI Atriumfibrillatie Hartfalen Ischemische hartziekte Beroerte/transient ischemic attack Cataract Chronische nierziekte COPD Diabetes Glaucoom Heup-/dekkenfractuur Depressie Ziekte van Alzheimer of seniele dementie Osteoporose Reumatoïde artritis/osteoartritis Borstkanker Darmkanker Longkanker Endometriumkanker Baarmoederhalskanker Eierstokkanker Bloeddarm Hyperlipidemie Hypertensie	1,212,272 (1.4) 1,243,114 (13.6) 1,363,671 (89.5) 376,104 (24.7) 2,250,675 (23.9) 344,888 34,123 (2.2) 214,810 (2.3) 108,464 (7.1) 567,378 (6.0) 31,057 (2.0) 230,171 (2.4) 119,019 (7.8) 673,930 (7.2) 10,022 (11.0) 415,086 (27.3) 1,079,308 (11.5) 2,155,496 (22.9) 117,021 (7.7) 648,402 (6.9) 1,034,191 (6.1) 367,841 (24.2) 2,413,925 (25.6) 275,100 (18.1) 1,652,633 (17.5) 360,825 (23.7) 2,768,069 (29.4) 322,074 23,222 (1.1) 607,150 (39.9) 2,850,648 (30.3) 94,770 (6.2) 497,831 (5.3) 587,930 (19.3) 436,920 969,801 (63.7) 4,527,781 (48.1) 100,093 (6.6) 848,430 (9.0) 23,260 (1.5) 160,717 (1.7) 22,412 (1.5) 173,300 (1.8) 21,590 (1.4) 154,919 (1.6) 7,564 (0.5) 40,027 (0.4) 14,785 (1.0) 85,744 (0.9) 587,930 (19.3) 3,027,275 (32.8) 1,181,576 (77.6) 6,729,384 (71.4) 1,029,579 (67.6) 6,348,246 (67.4)
Dit onderzoek is door de		
de CMS Privacy Board.	Hypothyreoïdie Stoornissen in alcoholgebruik Angststoornissen Bipolaire stoornis Grote depressieve affectieve stoornis Stoornis in drugsgebruik Persoonlijkheidsstoornissen Schizofrenie en andere psychotische aandoeningen Epilepsie	349,974 (35.2) 4,869,881 (51.9) 33,192 (2.2) 226,301 (2.4) 551,258 (36.2) 2,493,674 (26.5) 61,278 (4.0) 288,021 (3.1) 495,299 (32.5) 2,344,371 (24.9) 74,027 (4.9) 408,375 (4.3) 46,934 (3.1) 185,116 (2.0) 26,984 (1.8) 168,373 (1.8) 30,689 (2.0) 186,948 (2.0)
Sturopolitatie en seculiere trends		
Van 100% senior Medicare-vrouwen, meer dan 19 miljoen zat-voldeed aan onze selectiecriteria. Het overlijdenscohort, ons grootste cohort, omvatte 10.944.328 vrouwen met ten minste 6 maanden follow-up, en een bescheiden 14% van hen gebruikte ooit een vorm van HT tijdens	onze studieperiode (tabel 1). De ziektespecifieke	cohorten waren iets kleiner in aantal, maar Menopauze, Vol. 00, Nr. 00, 2 0 2 4

EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZE
HORMOONTHERAPIE

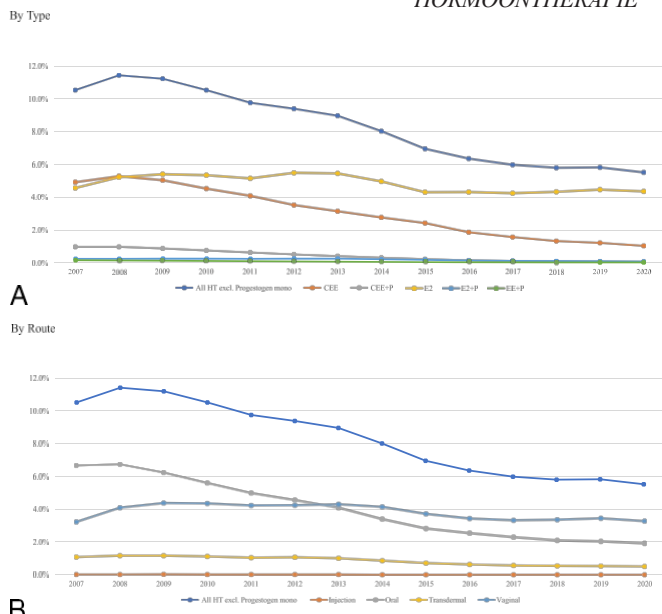


FIG. 1. Trend in het gebruik van hormoontherapie (HT) per type en route. (A) Naar type. (B) Naar route.

en 3, <http://links.lww.com/MENO/B236>). Alle EE+ progestinepreparaten waren een combinatie van EE en norethindrone, en we hebben omwille van de consistentie 4% van de EE+ progestinepreparaten die waren geïndiceerd voor anticonceptie niet meegenomen, hoewel die indicatie niet relevant was voor onze oudere vrouwen.

Vanaf Deel D-inschrijving was de mediane follow-up in het sterfgevallencohort 4,1 jaar (totaal 51.813.776 persoonsjaren); deze was langer onder alle HT-gebruikers (5,7 jaar) dan onder geen HT-gebruikers (4,0 jaar) (tabel 1). In totaal overleden 595.929 vrouwen (5,4% of 11,5 per 1.000 persoonsjaren). De incidentie van overlijden was lager onder gebruiksters van HT dan zonder gebruiksters van HT (6,3 versus 12,6 per 1.000 persoonsjaren) (tabel 2). Het aantal vrouwen en de duur van de follow-up varieerde enigszins tussen de ziektespecifieke cohorten vanwege verschillende eindpunten en censuurpercentages per uitkomst.

Het in aanmerking komen voor speciale toeslagen was onze maatstaf voor het inkomensniveau. Dienovereenkomstig waren er drie inkomensgroepen: duaal (15,2%) met inkomens onder 135% van de Federal Poverty Line (FPL); niet-duaal LIS (2,4%) tussen 135% en 150% FPL; en niet-duaal geen LIS (82,4%) boven 150% FPL.²⁰ De percentages niet-Hispanic White en plattelandsbewoners waren respectievelijk 77,7% en 24,0%. Van de chronische aandoeningen kwamen hyperlipidemie (72,3%), hypertensie (67,4%) en staar (54,3%) het meest voor. HT-gebruikers waren vaker blank (86,6% vs 76,6%), hadden geen LIS-inschrijving (dus rijker, 89,5% vs 81,2%), kwamen vaker uit landelijke gebieden (24,7% vs 23,9%) en hadden vaker hyperlipidemie (77,6% vs 71,4%), hoge bloeddruk (67,6% vs 67,4%), staar (67,9% vs 52,1%) en meer (tabel 1). Omdat we geen claimgegevens hadden over

hysterectomieën die voor de leeftijd van 65 jaar waren uitgevoerd, waren hysterectomiegegevens slechts beschikbaar voor 12,8% van de vrouwen in de studie, en de meeste gegevens waren afkomstig van de ICD-diagnosecodes voor "verworven afwezigheid van baarmoeder/baarmoederhals" (Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Primaire analyses

In tabellen 3 en 4 presenteren we de marginale risico's van 13 studie-uitkomsten geassocieerd met het gebruik van elke HT na controle voor alle tijdsafhankelijke en tijdsvast covariaten, inclusief het gebruik van een andere HT dan de index HT, namelijk aangepaste risico's (aHR). We rapporteren aHR als het percentage van het risico boven (verhoogd) of onder (verlaagd) één met een bedrag van $100 \times (aHR - 1)\%$. We presenteren marginale aHR om de gemiddelde verschillen per type, route en dosisniveau te benadrukken. We presenteren ook aHR voor elk van de 40 combinaties van type, route en dosisniveau in aanvullende digitale inhoudsopgave 5 en 6, <http://links.lww.com/MENO/B236>, waarbij orale CEE met gemiddelde dosis en CEE+progestageen vergelijkbare geneesmiddelen zijn die in de WHI-onderzoeken zijn onderzocht.

Het risico op sterfte door alle oorzaken in verband met HT

Gemiddeld werd ET-gebruik na de leeftijd van 65 jaar in verband gebracht met een significante verlaging van het sterfterisico met 19% ten opzichte van geen ET-gebruik (tabel 3A), wat zich vertaalde in 113.226 minder verwachte sterfgevallen in onze grote populatie. Alle combinaties van ET type, route en dosis werden ook in verband gebracht met een lager sterfterisico. De marginale verlaging van het sterfterisico van E2 was significant groter dan die van CEE (21% vs 13%). Vaginale, transdermale en orale ET werden respectievelijk in verband gebracht met 30%, 20% en 11% vermindering van het sterfterisico. De sterfterisico's geassocieerd met een lage en gemiddelde dosis ET waren significant lager dan die van een hoge dosis, maar verschilden niet van elkaar. Over het geheel genomen had EPT, ongeacht het type progestageen, geen significant verband met sterfte. Orale, gemiddelde dosis of EE-preparaten van E+ progestageen vertoonden 7%-17% reductie in sterfterisico. Progesteron monotherapie werd geassocieerd met een 22% verlaagd sterfterisico, terwijl progestageen monotherapie geassocieerd werd met een 11% verhoogd risico. Interessant is dat orale CEE medium dosis, een preparaat dat qua sterkte vergelijkbaar is met de dosis onderzocht in de WHI trial, een 9% reductie in mortaliteit vertoonde, een kleinere reductie dan die van overall ET in onze analyse (Supplemental Digital Content 5A, <http://links.lww.com/MENO/B236>), hoewel de WHI trial van ET een niet-significante 4% reductie in mortaliteitsrisico rapporteerde. Zowel de dosis EPT uit de WHI-studie als de vergelijkbare orale gemiddelde dosis CEE+progestine in onze analyse vertoonden geen significante associatie.

Het risico op borst-, long-, endometrium-, colorectale en ovariumkanker in verband met HT

Tijdens onze onderzoeksperiode was de incidentie van borstkanker ten minste drie keer zo hoog als die van andere vormen van kanker (tabel 2). ET-gebruik na de leeftijd van 65 jaar werd in verband gebracht met een significante verlaging van het marginale risico op borstkanker, 16% in totaal en in elke combinatie van ET-type, -route en -dosisgrootte (tabel 3B). Orale ET gaf een significant grotere risicovermindering te zien

BAIK ET dan transdermale en vaginale ET. Bovendien werd CEE in verband gebracht met een grotere (23%) verlaging van het risico op borstkanker dan E2 (12%). Het WHI-onderzoek van 13 jaar na de interventie meldde een significante risicovermindering van borstkanker van 21% in verband met orale CEE 0,625 mg.⁵ Ongeveer 70% van de gemiddelde orale doses CEE in ons onderzoek waren 0,625 mg en het gebruik ervan werd in verband gebracht met een significante risicovermindering van borstkanker van 26%. In negatieve zin werden zowel oestrogeen+progesteron als oestrogeen+progesteron in verband gebracht met een significante in- creatie van het risico op borstkanker met respectievelijk 19% en 10%.

EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZALE
HORMOONTHERAPIE

TABEL 2. Gebeurtenis/censuurpunten en percentages voorvallen/overlijden per studiecohort

Resultaat	n	Eindpunten PY					Percentage per 1.000	
		Gebeurtenis, n (%)	Dood	MA toegang	Uitschrijving	12/31/2020	Evenement	Dood
Dood								
Elke HT	1,522,914	N.V.T.	58,952 (3.9)	44,670 (2.9)	49,601 (3.3)	1,369,691 (89.9)	N.V.T.	6.32
Geen HT	9,421,414	N.V.T.	536,977 (5.7)	327,489 (3.5)	422,451 (4.5)	8,134,497 (86.3)	N.V.T.	12.64
Borstkanker								
Elke HT	1,479,715	56,894 (3.8)	52,836 (3.6)	43,427 (2.9)	47,422 (3.2)	1,279,136 (86.4)	6.44	5.98
Geen HT	8,998,173	425,189 (4.7)	455,477 (5.1)	310,523 (3.5)	396,275 (4.4)	7,410,709 (82.4)	10.87	11.65
Longkanker								
Elke HT	1,516,490	15,988 (1.1)	49,973 (3.3)	44,471 (2.9)	49,272 (3.2)	1,356,786 (89.5)	1.73	5.4
Geen HT	9,375,994	127,880 (1.4)	451,813 (4.8)	325,721 (3.5)	419,164 (4.5)	8,051,416 (85.9)	3.04	10.73
Endometriumkanker								
Elke HT	1,514,965	13,641 (0.9)	56,442 (3.7)	44,444 (2.9)	49,128 (3.2)	1,351,310 (89.2)	1.48	6.11
Geen HT	9,369,958	103,463 (1.1)	511,688 (5.5)	325,383 (3.5)	418,096 (4.5)	8,011,328 (85.5)	2.46	12.19
Darmkanker								
Elke HT	1,512,516	12,862 (0.9)	55,738 (3.7)	44,347 (2.9)	49,052 (3.2)	1,350,517 (89.3)	1.39	6.04
Geen HT	9,364,136	103,439 (1.1)	503,313 (5.4)	324,535 (3.5)	417,694 (4.5)	8,015,155 (85.6)	2.46	11.99
Eierstokkanker								
Elke HT	1,517,113	8,984 (0.6)	55,931 (3.7)	44,460 (2.9)	49,271 (3.2)	1,358,467 (89.5)	0.97	6.04
Geen HT	9,389,848	54,178 (0.6)	510,350 (5.4)	326,018 (3.5)	420,059 (4.5)	8,079,243 (86.0)	1.28	12.09
IHD								
Elke HT	1,340,868	233,040 (17.4)	26,133 (1.9)	36,347 (2.7)	39,091 (2.9)	1,006,257 (75.0)	32.22	3.61
Geen HT	8,687,408	1,421,490 (16.4)	251,496 (2.9)	266,052 (3.1)	347,347 (4.0)	6,401,023 (73.7)	40.9	7.24
CHF								
Elke HT	1,466,865	110,976 (7.6)	33,318 (2.3)	41,880 (2.9)	45,639 (3.1)	1,235,052 (84.2)	12.89	3.87
Geen HT	9,141,585	799,539 (8.7)	293,609 (3.2)	302,168 (3.3)	387,965 (4.2)	7,358,304 (80.5)	20.38	7.49
VTE								
Elke HT	1,481,007	83,297 (5.6)	40,959 (2.8)	42,760 (2.9)	46,725 (3.2)	1,267,266 (85.6)	9.53	4.68
Geen HT	9,261,200	509,703 (5.5)	381,443 (4.1)	313,880 (3.4)	401,838 (4.3)	7,654,336 (82.6)	12.63	9.45
Beroerte								
Elke HT	1,487,749	81,856 (5.5)	44,340 (3.0)	43,119 (2.9)	46,737 (3.1)	1,271,697 (85.5)	9.27	5.02
Geen HT	9,283,342	510,330 (5.5)	411,426 (4.4)	314,944 (3.4)	400,471 (4.3)	7,646,171 (82.4)	12.58	10.14
AF								
Elke HT	1,478,512	74,617 (5.0)	45,393 (3.1)	43,411 (2.9)	47,260 (3.2)	1,267,831 (85.8)	8.47	5.15
Geen HT	9,227,222	479,738 (5.2)	415,247 (4.5)	317,504 (3.4)	404,976 (4.4)	7,609,757 (82.5)	11.87	10.28
AMI								
Elke HT	1,515,118	23,261 (1.5)	53,245 (3.5)	44,375 (2.9)	49,054 (3.2)	1,345,183 (88.8)	2.52	5.78
Geen HT	9,383,235	191,992 (2.0)	476,113 (5.1)	324,540 (3.5)	416,234 (4.4)	7,974,356 (85.0)	4.58	11.36
Dementie								
Elke HT	1,500,513	72,369 (4.8)	41,445 (2.8)	43,586 (2.9)	46,968 (3.1)	1,296,145 (86.4)	8.05	4.61
Geen HT	9,333,629	410,046 (4.4)	399,835 (4.3)	318,965 (3.4)	404,698 (4.3)	7,800,085 (83.6)	9.94	9.7

AF, atriumfibrillatie; AMI, acuut myocardinfarct; HF, hartfalen; HT, hormoontherapie; IHD, ischemische hartziekte; MA, Medicare Advantage; PY, persoonsjaar; VTE, veneuze trombo-embolie.

Een dergelijk verhoogd risico werd echter niet waargenomen bij vaginale en transdermale E2+ progestin met lage dosering. Progesteron, wanneer alleen gebruikt, werd in verband gebracht met een verlaging van 10% van het risico op borstkanker, maar progestin verhoogde het risico met 21% (tabel 3B en aanvullende Digi-ital Inhoud 5B, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Over het geheel genomen werd ET in verband gebracht met een vermindering van 13% en 12% van respectievelijk het risico op longkanker en colorectale kanker. Zowel oestrogeen+pro-ogestine als oestrogeen+progesteron vertoonden een marginaal nulrisico voor deze twee kankers. Van 24 verschillende EPT-preparaten vertoonde orale E2+progestine met een gemiddelde dosis een significante risicoreductie van 16% voor longkanker, en orale CEE/E2+progestine met een lage dosis vertoonde een risicoreductie van 17%-20% voor colorectale kanker. Van de twee monotherapieën met progestageen werd progesteron geassocieerd met een 19% verlaagd risico op longkanker, progestine daarentegen werd geassocieerd met een 14% risico op deze vorm van kanker

(Tabel 3C en E en Supplemental Digital Content 5C en E, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Meer dan de helft van de gehysterectomeerde vrouwen had waarschijnlijk ook een dubbele oophorectomie ondergaan.²¹ De waargenomen vermindering van endometrium- en eierstokkanker als gevolg van ET-gebruik kan dus een artefact zijn van de selectieve behandeling.

gebruik van ET bij vrouwen met hysterectomie die ^{BAIK ET AL} geen organen hebben waar dergelijke kankers zouden kunnen ontstaan. Aan de andere kant is het risico op endometriumkanker bij gebruik van EPT waarschijnlijk zinvol omdat het meestal wordt voorgeschreven aan vrouwen met een intacte baarmoeder. Alleen bij gebruik van E+ progestageen nam het risico op endometriumkanker significant af met 45%, terwijl E+ progestageen een significante toename van 33% van dat risico liet zien (tabel 3D en F).

Het risico op IHD, HF, VTE, beroerte, AF, AMI en dementie, geassocieerd met HT

IHD kwam voor bij meer dan 1,6 miljoen vrouwen in het onderzoek, bijna twee keer zoveel als de op één na meest voorkomende CV-aandoening, HF. Daarom kan een toename van 4% in het risico op IHD in verband met ET mogelijk leiden tot 64.000 extra gevallen van IHD. De meeste types, routes en dosisniveaus van ET werden ook geassocieerd met een verhoogd risico op IHD, tot 17% met injectables, maar veel minder (3%-4%) met andere types, routes en doses. Belangrijk is dat het gebruik van een lage dosis orale CEE/E2 werd geassocieerd met een significante, maar zeer kleine, 1%-2% risicovermindering voor IHD. Progestageenmonotherapie vertoonde geen risico op IHD, terwijl progesteron

*EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZALE
HORMOONTHERAPIE*

TABEL 3. Marginale effecten van HT-regimes op all-cause sterfte en kankeruitkomsten

Marginaal HT	(a) Overlijden	(b) Borst	(c) Long	(d) Endometrium	(e) Colorectaal	(f) Eierstok
Oestrogeen zonder progestageen	0.81 (0.79-0.82) ↓	0.84 (0.83-0.86) ↓	0.87 (0.84-0.90) ↓	0.73 (0.70-0.76) ↓	0.88 (0.84-0.91) ↓	0.87 (0.83-0.91) ↓
Per type						
COE	0.87 (0.85-0.88) ↓	0.77 (0.75-0.78) ↓	0.90 (0.87-0.93) ↓	0.69 (0.66-0.73) ↓	0.89 (0.86-0.93) ↓	0.82 (0.78-0.87) ↓
E2	0.79 (0.77-0.81) ↓	0.88 (0.86-0.90) ↓	0.86 (0.82-0.90) ↓	0.75 (0.71-0.79) ↓	0.87 (0.83-0.91) ↓	0.89 (0.83-0.95) ↓
Via de route						
Mondel	0.89 (0.88-0.90) ↓	0.77 (0.76-0.78) ↓	0.91 (0.89-0.94) ↓	0.62 (0.59-0.65) ↓	0.87 (0.84-0.90) ↓	0.81 (0.77-0.84) ↓
ing						
Transdermaal	0.80 (0.77-0.82) ↓	0.86 (0.84-0.88) ↓	0.86 (0.82-0.91) ↓	0.78 (0.73-0.83) ↓	0.87 (0.82-0.92) ↓	0.87 (0.81-0.94) ↓
Vaginaal	0.70 (0.67-0.74) ↓	0.95 (0.92-0.99) ↓	0.79 (0.72-0.86) ↓	0.89 (0.82-0.98) ↓	0.84 (0.76-0.92) ↓	1.02 (0.93-1.12)
Injectie	0.85 (0.76-0.94) ↓	0.85 (0.73-0.99) ↓	0.97 (0.79-1.18)	0.71 (0.51-1.00)	1.11 (0.85-1.44)	0.69 (0.44-1.07)
Door dosering	0.80 (0.78-0.82) ↓	0.88 (0.86-0.90) ↓	0.85 (0.81-0.88) ↓	0.77 (0.74-0.81) ↓	0.85 (0.82-0.89) ↓	0.87 (0.82-0.91) ↓
Laag						
Medium	0.77 (0.74-0.81) ↓	0.85 (0.83-0.88) ↓	0.84 (0.78-0.91) ↓	0.75 (0.70-0.81) ↓	0.86 (0.79-0.93) ↓	0.92 (0.85-0.99) ↓
Hoog	0.85 (0.83-0.88) ↓	0.81 (0.78-0.84) ↓	0.92 (0.87-0.96) ↓	0.68 (0.62-0.74) ↓	0.91 (0.85-0.98) ↓	0.82 (0.74-0.91) ↓
Progestageen zonder oestrogeen	1.11 (1.07-1.16) †	1.21 (1.16-1.26) †	0.95 (0.87-1.03)	5.07 (4.82-5.34) †	1.15 (1.05-1.26) †	2.27 (2.08-2.48) †
Oestrogeen + progestageen	0.97 (0.92-1.02)	1.10 (1.06-1.15) †	1.02 (0.93-1.11)	0.55 (0.50-0.60) ↓	0.93 (0.84-1.03)	0.79 (0.71-0.89) ↓
Op type						
CEE	1.03 (0.97-1.09)	1.12 (1.06-1.19) †	0.91 (0.79-1.05)	0.65 (0.58-0.72) ↓	0.81 (0.69-0.96) ↓	0.89 (0.76-1.04)
E2	0.98 (0.91-1.06)	1.09 (1.03-1.16) †	1.07 (0.94-1.23)	0.52 (0.46-0.60) ↓	0.99 (0.85-1.15)	0.73 (0.61-0.87) ↓
EE	0.83 (0.76-0.90) ↓	1.13 (1.06-1.20) †	0.96 (0.83-1.11)	0.52 (0.41-0.66) ↓	0.91 (0.76-1.08)	0.94 (0.77-1.14)
Via de route						
Mondel	0.90 (0.86-0.93) ↓	1.15 (1.11-1.19) †	0.96 (0.89-1.03)	0.50 (0.46-0.56) ↓	0.91 (0.84-0.99) ↓	0.78 (0.68-0.89) ↓
ing						
Transdermaal	0.88 (0.75-1.04)	1.09 (0.96-1.23)	1.07 (0.80-1.42)	0.54 (0.42-0.70) ↓	0.99 (0.73-1.35)	1.01 (0.76-1.34)
Vaginaal	1.26 (1.12-1.41) †	1.02 (0.92-1.12)	1.10 (0.88-1.37)	0.68 (0.57-0.82) ↓	0.92 (0.71-1.19)	0.65 (0.49-0.86) ↓
Door dosering						
Laag	0.96 (0.88-1.04)	1.00 (0.94-1.07)	1.06 (0.91-1.22)	0.51 (0.44-0.59) ↓	0.88 (0.74-1.05)	0.83 (0.69-0.99) ↓
Medium	0.93 (0.88-0.97) ↓	1.16 (1.11-1.20) †	0.92 (0.84-1.02)	0.57 (0.52-0.63) ↓	0.90 (0.80-1.01)	0.87 (0.77-0.98) ↓
Hoog	1.06 (0.91-1.23)	1.20 (1.06-1.36) †	1.12 (0.85-1.48)	0.59 (0.45-0.76) ↓	1.09 (0.80-1.48)	0.64 (0.44-0.93) ↓
Progesteron zonder oestrogeen	0.78 (0.73-0.82) ↓	0.90 (0.86-0.94) ↓	0.81 (0.73-0.90) ↓	1.38 (1.28-1.50) †	0.90 (0.81-1.00)	1.23 (1.10-1.37) †
Oestrogeen + progesteron	0.98 (0.93-1.03)	1.19 (1.14-1.24) †	1.05 (0.96-1.16)	1.33 (1.23-1.44) †	0.97 (0.87-1.08)	1.19 (1.08-1.31) †
Per type						
COE	0.92 (0.81-1.05)	1.23 (1.11-1.35) †	1.25 (1.02-1.52) †	1.62 (1.37-1.91) †	1.09 (0.86-1.38)	1.28 (1.02-1.59) †
E2	1.00 (0.95-1.06)	1.17 (1.12-1.23) †	0.99 (0.89-1.10)	1.24 (1.14-1.35) †	0.93 (0.83-1.05)	1.16 (1.04-1.29) †
Via de route						
Mondel	0.87 (0.80-0.95) ↓	1.24 (1.16-1.33) †	1.12 (0.97-1.29)	1.64 (1.46-1.85) †	0.98 (0.83-1.17)	1.32 (1.13-1.55) †
ing						
Transdermaal	1.01 (0.92-1.11)	1.16 (1.08-1.23) †	0.79 (0.66-0.95) ↓	1.22 (1.07-1.39) †	0.90 (0.75-1.08)	1.11 (0.94-1.31)
Vaginaal	1.14 (1.02-1.28) †	1.13 (1.04-1.23) †	1.27 (1.06-1.52) †	1.03 (0.88-1.20)	1.03 (0.83-1.27)	1.07 (0.89-1.29)
Door dosering						
Laag	0.96 (0.87-1.06)	1.17 (1.10-1.25) †	1.07 (0.91-1.25)	1.39 (1.23-1.58) †	0.90 (0.75-1.08)	1.27 (1.09-1.48) †
Medium	1.01 (0.93-1.11)	1.19 (1.11-1.28) †	1.10 (0.95-1.28)	1.44 (1.28-1.62) †	1.07 (0.91-1.27)	1.18 (1.00-1.40) †
Hoog	0.96 (0.85-1.08)	1.21 (1.10-1.32) †	0.97 (0.78-1.21)	1.14 (0.95-1.36)	0.95 (0.74-1.20)	1.10 (0.88-1.37)

Opmerkingen: Gegevens worden gepresenteerd als aangepaste hazard ratio (aHR) en 95% CI.

↓ = zeer significant laag met P-waarde < 0,001, ↓ = significant laag met 0,001 ≤ P-waarde < 0,05.

† = zeer significant hoog met P-waarde < 0,001, † = significant hoog met 0,001 ≤ P-waarde < 0,05.

monotherapie werd geassocieerd met een verhoogd risico (8%) op IHD. Evenzo was E+ progestageen in het algemeen geassocieerd met een significante risicoreductie van 5% op IHD, terwijl E+ progesteron geen associatie had met IHD (tabel 4A en aanvullende Digitaal Inhoud 6A, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Positief is dat ET-gebruik in het algemeen geassocieerd was met 5% risicovermindering van HF, maar hoge dosis en injecteerbare ET verhoogden het risico met 5%-17%. Beide formuleringen van EPT werden marginaal geassocieerd met een 4%-5% lager risico op HF, maar deze verlagingen waren geconcentreerd bij E+ progestageen (tabel 4B en aanvullende Digitaal Inhoud 6B, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

ET-gebruik had over het algemeen geen associatie of kleine

verlagingen van het risico op beroerte en dementie. Transdermale en vaginale ET-preparaten vertoonden kleine (<10%) maar significante risicoverminderingen voor deze twee aandoeningen, terwijl hooggedoseerde ET het risico op beide aandoeningen met respectievelijk 8% en 3% verhoogde. Gemiddeld genomen had het gebruik van EPT geen dergelijke associaties. Lage doses orale CEE/E2+ progestin en E2+ progesteron werden in verband gebracht met respectievelijk 6%-10% en 10% verlaging van het risico op beroerte en dementie. Bovendien,

lage dosis orale CEE+ progestine vertoonden een 5%-13%^{BAIK ET AL} verlaagd risico op alle zes CV-aandoeningen (Tabel 4D en G en Supplemental Digital Content 6D en G, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

DISCUSSIE

Tientallen jaren lang werd HT na de leeftijd van 65 jaar als onnodig beschouwd omdat symptomen als gevolg van oestrogenontwenning zelden aanhielden na de leeftijd van 65 jaar. Er is echter steeds meer bewijs dat sommige vasomotorische symptomen bij veel oudere vrouwen aanhouden,⁷ en dus kunnen ze baat hebben bij HT. Deze realiteit erkennend, veranderde de Menopause Society in 2022 haar standpunt over het gebruik van HT bij vrouwen van 65 jaar en ouder,⁸ suggererend dat de beslissing om HT te starten of voort te zetten na de leeftijd van 65 jaar geïndividualiseerd moet worden (dat wil zeggen, gebaseerd op de specifieke behoeften van de persoon, de algehele gezondheid en de medische voorgeschiedenis) en benadrukte het gebruik van lagere doses en niet-orale bereiding om de risico's van bijwerkingen te minimaliseren. In deze studie onderzochten we het starten/beëindigen van menopauzale HT na de leeftijd van 65 jaar en de effecten van 40 verschillende HT-preparaten op 13 gezondheidsuitkomsten.

*EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZALE
HORMOONTHERAPIE
TABEL 4. Marginale effecten van HT-regimes op CV-uitkomsten en dementie*

Marginaal HT	(a) IHD	(b) CHF	(c) VTE	(d) Beroerte	(e) AF	(f) AMI	(g) Dementie
Oestrogeen zonder progestageen	1.04 (1.03-1.05) †	0.95 (0.94-0.96) ‡	0.97 (0.96-0.98) ‡	1.01 (0.99-1.02) 0	0.96 (0.95-0.98) ‡	0.89 (0.87-0.92) ‡	0.98 (0.97-1.00) ‡
Op type							
CEE	1.04 (1.03-1.05) †	0.99 (0.98-1.01) 0	0.98 (0.97-1.00) ‡	1.05 (1.04-1.07) †	1.00 (0.98-1.01) 0	0.94 (0.91-0.96) ‡	1.01 (1.00-1.03)
E2	1.03 (1.02-1.05) †	0.94 (0.92-0.95) ‡	0.97 (0.95-0.99) ‡	0.99 (0.97-1.01) 0	0.95 (0.93-0.97) ‡	0.88 (0.85-0.91) ‡	0.97 (0.95-0.99) ‡
Via de route							
Mondeling	1.04 (1.03-1.04) †	1.01 (1.00-1.02) 0	0.98 (0.97-1.00) ‡	1.06 (1.05-1.07) †	1.00 (0.99-1.02) 0	0.93 (0.91-0.95) ‡	1.02 (1.01-1.03) †
Transdermaal	1.01 (1.00-1.03) 0	0.90 (0.88-0.91) ‡	0.94 (0.92-0.97) ‡	0.95 (0.93-0.97) ‡	0.93 (0.90-0.95) ‡	0.86 (0.82-0.90) ‡	0.92 (0.89-0.94) ‡
Vaginaal	1.03 (1.00-1.05) †	0.87 (0.84-0.90) ‡	0.96 (0.93-0.99) ‡	0.96 (0.93-0.99) ‡	0.93 (0.90-0.97) ‡	0.83 (0.77-0.89) ‡	0.95 (0.92-0.99) ‡
Injectie	1.17 (1.10-1.25) †	1.17 (1.07-1.27) †	1.02 (0.91-1.13)	1.06 (0.96-1.18) 0	0.94 (0.84-1.05)	1.05 (0.89-1.25)	1.08 (0.97-1.19)
Door dosering							
Laag	0.99 (0.98-1.00) ‡	0.87 (0.86-0.88) ‡	0.93 (0.92-0.95) ‡	0.94 (0.92-0.95) ‡	0.94 (0.92-0.95) ‡	0.82 (0.79-0.85) ‡	0.92 (0.90-0.94) ‡
Medium	1.02 (1.01-1.04) †	0.93 (0.90-0.95) ‡	0.96 (0.94-0.99) ‡	0.99 (0.96-1.02) 0	0.96 (0.93-0.99) ‡	0.89 (0.84-0.95) ‡	0.98 (0.95-1.02)
Hoog	1.09 (1.08-1.11) †	1.05 (1.03-1.07) †	1.01 (0.98-1.04)	1.08 (1.05-1.11) †	0.99 (0.96-1.01)	0.96 (0.92-1.00)	1.03 (1.00-1.06) †
Progesterone zonder oestrogeen	1.00 (0.98-1.02)	1.08 (1.05-1.11) †	1.12 (1.08-1.16) †	0.97 (0.94-1.01)	1.08 (1.04-1.13) †	1.00 (0.93-1.07)	1.00 (0.96-1.04)
Oestrogeen + progesterone	0.95 (0.93-0.97) ‡	0.95 (0.91-0.98) ‡	0.95 (0.91-0.99) ‡	0.98 (0.94-1.02) 0	0.98 (0.94-1.02) 0	0.97 (0.89-1.05)	1.03 (0.98-1.07)
Op type							
CEE	0.98 (0.95-1.01) 0	0.96 (0.91-1.01) 0	0.94 (0.89-0.99) ‡	0.91 (0.86-0.97) ‡	0.93 (0.87-0.98) ‡	0.92 (0.83-1.03)	1.00 (0.94-1.06)
E2	0.94 (0.90-0.97) ‡	0.96 (0.91-1.01) 0	0.94 (0.89-1.00)	1.02 (0.96-1.08)	1.00 (0.94-1.06)	1.03 (0.91-1.16)	1.03 (0.97-1.10)
EE	0.96 (0.92-1.00) 0	0.88 (0.83-0.94) ‡	0.98 (0.92-1.05) 0	0.92 (0.86-0.99) ‡	0.96 (0.90-1.04) 0	0.81 (0.70-0.94) ‡	1.04 (0.97-1.12)
Via de route							
Mondeling	0.96 (0.94-0.98) ‡	0.91 (0.88-0.93) ‡	0.95 (0.92-0.98) ‡	0.94 (0.90-0.97) ‡	0.93 (0.90-0.96) ‡	0.89 (0.83-0.95) ‡	1.07 (1.03-1.10) †
Transdermaal	0.90 (0.83-0.97) ‡	0.97 (0.86-1.09) 0	0.94 (0.83-1.07)	1.15 (1.02-1.29) †	1.04 (0.92-1.18)	1.13 (0.88-1.44)	1.00 (0.87-1.14)
Vaginaal	0.99 (0.93-1.05)	1.02 (0.94-1.12) 0	0.96 (0.87-1.05)	0.91 (0.82-1.02)	1.03 (0.93-1.14)	1.01 (0.82-1.24)	0.96 (0.87-1.07)
Door dosering							
Laag	0.93 (0.89-0.97) ‡	0.96 (0.90-1.02) 0	0.95 (0.89-1.02)	0.96 (0.90-1.04)	0.97 (0.90-1.04)	0.95 (0.82-1.09)	0.92 (0.85-0.99) ‡
Medium	0.98 (0.96-1.01) 0	0.93 (0.90-0.97) ‡	0.95 (0.92-0.99) ‡	0.93 (0.89-0.97) ‡	0.93 (0.89-0.97) ‡	0.96 (0.88-1.04)	1.05 (1.01-1.10) †
Hoog	0.93 (0.86-1.01) 0	0.95 (0.85-1.07) 0	0.93 (0.82-1.06)	1.07 (0.95-1.21)	1.07 (0.94-1.22)	1.02 (0.80-1.31)	1.19 (1.05-1.35) †
Progesterone zonder oestrogeen	1.08 (1.06-1.11) †	0.94 (0.90-0.97) ‡	0.94 (0.90-0.98) ‡	1.01 (0.97-1.05)	0.98 (0.94-1.03)	0.79 (0.72-0.86) ‡	0.95 (0.91-1.00)
Oestrogeen + progesterone	0.98 (0.96-1.01)	0.96 (0.92-1.00) ‡	1.02 (0.98-1.06)	0.97 (0.93-1.01)	0.98 (0.94-1.03)	0.96 (0.88-1.05)	1.01 (0.97-1.06)
Op type							
COE	0.98 (0.93-1.03)	0.91 (0.83-1.00) ‡	1.02 (0.93-1.12)	0.91 (0.82-1.00)	0.96 (0.86-1.06)	0.98 (0.80-1.21)	1.07 (0.97-1.18)
E2	0.99 (0.96-1.01)	0.98 (0.94-1.02)	1.02 (0.98-1.06)	0.99 (0.95-1.03)	0.99 (0.95-1.04)	0.95 (0.87-1.05)	0.99 (0.95-1.04)
Via de route							
Mondeling	0.97 (0.93-1.01)	0.90 (0.84-0.95) ‡	1.01 (0.94-1.08)	0.95 (0.89-1.01)	0.92 (0.86-0.99) ‡	0.95 (0.82-1.09)	1.01 (0.94-1.08)
Transdermaal	1.00 (0.96-1.03)	1.01 (0.95-1.07)	1.02 (0.96-1.09)	0.95 (0.89-1.02)	1.01 (0.94-1.08)	0.88 (0.75-1.02)	0.98 (0.91-1.05)
Vaginaal	1.00 (0.96-1.05)	1.03 (0.96-1.11)	1.04 (0.96-1.12)	1.02 (0.94-1.11)	1.06 (0.98-1.15)	1.09 (0.91-1.30)	1.06 (0.98-1.15)
Door dosering							
Laag	0.98 (0.94-1.02)	0.94 (0.88-1.01)	0.95 (0.89-1.02)	0.97 (0.90-1.04)	0.98 (0.91-1.05)	0.99 (0.85-1.16)	0.99 (0.92-1.06)
Medium	0.97 (0.94-1.01)	0.95 (0.90-1.02)	1.06 (0.99-1.13)	0.91 (0.85-0.98) ‡	0.97 (0.90-1.04)	0.91 (0.78-1.05)	1.07 (1.00-1.14)
Hoog	1.00 (0.95-1.05)	0.99 (0.92-1.08)	1.06 (0.97-1.15)	1.05 (0.97-1.14)	1.01 (0.92-1.11)	1.00 (0.82-1.21)	0.98 (0.89-1.08)

Opmerkingen: Gegevens worden gepresenteerd als aangepaste hazard ratio (aHR) en 95% CI.
 AF, atriumfibrillatie; AMI, acuut myocardinfarct; HF, hartfalen; IHD, ischemische hartziekten; VTE, veneuze trombo-embolie.
 ‡ = zeer significant laag met P-waarde < 0,001, † = significant laag met 0,001 ≤ P-waarde < 0,05.
 † = zeer significant hoog met P-waarde < 0,001, ‡ = significant hoog met 0,001 ≤ P-waarde < 0,05.

We vonden belangrijke variaties in de verschillende typen, routes en sterke punten van HT.

Vergeleken met nooit gebruiken of stoppen met HT na 65 jaar, werd ET-gebruik na de leeftijd van 65 jaar in het algemeen in verband gebracht met significante verlaging van het sterfterisico. Het werd ook in verband gebracht met een verminderd risico op drie vormen van kanker (borstkanker, longkanker en colorectale kanker), vier CV-aandoeningen (congestief hartfalen [CHF], VTE, AF en AMI) en dementie. Over het algemeen was de risicovermindering groter voor E2 (vs CEE), vaginaal en transdermaal (vs oraal), en lage of gemiddelde (vs hoge dosis). Voor EPT-gebruik vertoonde E+ progestine marginale risicovermindering bij endometriaal en ovariumkanker, IHD, hart- en vaatziekten en VTE, terwijl E+ progesterone alleen risicovermindering vertoonde bij hart- en vaatziekten.

Oraal CEE 0,625 mg, het enige preparaat dat in de WHI-onderzoeken werd onderzocht, vertoonde een bijna significante sterftereductie van 6% in de 18-jaars cumulatieve follow-up van de WHI-onderzoeken,²² die aannemelijk maakt dat de WHI-onderzoeken een significante sterftereductie van 6% te zien geven.

Associatie met sterfte door alle oorzaken

de 9% mortaliteitsvermindering die we waarnamen bij het gebruik van ^{BAIK ET AL} orale CEE met een gemiddelde dosis. De sterftereductie van 19% die we waarnamen met ET als geheel is consistent met de resultaten van een meta-analyse van 31 observationele en RCT-studies die een verlaagde sterfte rapporteerden onder HT-gebruikers²³ en met de heranalyses van de Prostaat-, Long-, Colorectaal- en Ovariumkanker Screening RTC, die een afname van 23% rapporteerden in sterfte door alle oorzaken onder huidige gebruikers van HT. Een gemiddelde (of 0,625 mg) dosis orale CEE+progestine vertoonde zowel in onze studie als in de 18-jaars cumulatieve follow-up van de WHI-studies geen verlaging van het sterfterisico.²² In onze studie werd echter een significante verlaging van het sterfterisico gevonden in verband met verschillende EPT-voorbereidingen: lage dosis orale CEE+progestine, CEE+progesteron, E2 + progestageen, en een gemiddelde dosis orale en transdermale E2+ pro- gestageen, waarmee het advies van de Menopause Society van 2022 over risicobeperking door het gebruik van een lage dosis, een niet-orale toedieningsweg en verschillende soorten oestrogeen en progestageen wordt bevestigd.⁸

Associaties met kanker

Over het geheel genomen werden ET en de gemiddelde dosis orale CEE in ons onderzoek in verband gebracht met een verlaging van het risico op borstkanker van respectievelijk 16% en 26%. Over het geheel genomen werden EPT en de gemiddelde dosis orale CEE+progestine in verband gebracht met het tegenovergestelde: een toename van het risico op borstkanker van 10%-19%. De postinterventiestudie van de WHI meldde een significante en even grote afname van 21% van het risico op borstkanker met alleen CEE en een toename van 28% met CEE + medroxyprogesteron,⁵ die onze resultaten bevestigt. Belangrijk is dat in onze studie een onbeduidend maar numeriek verlaagd risico op borstkanker werd gevonden in verband met twee EPT (lage dosis transdermale en vaginale E2+ progestin). Gemiddeld werd ET-gebruik ook in verband gebracht met significante risicoreducties van 13% en 12% voor long- en colorectale kankers, maar EPT had geen verband met deze twee kankers. Het WHI-onderzoek na de interventie meldde daarentegen alleen niet-significante verbanden voor long- en colorectale kanker. Onze resultaten waren echter gebaseerd op ten minste 100.000 gevallen van elke vorm van kanker, 1000 keer meer gevallen dan in het WHI-onderzoek na de interventie, waardoor de statistische kracht om associaties te zien veel groter was. Een paar observationele onderzoeken ondersteunen onze bevindingen van een verminderd risico op longkanker in verband met HT-gebruik.^{24,25} Twee observationele onderzoeken^{26,27} en een heranalyse van de gegevens van de Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian trial²⁸ ondersteunen onze beschermende associaties tussen HT-gebruik en colorectale kanker. De hogere incidentie van colorectale kanker (79%)²⁹ en longkanker (26%)³⁰ bij vrouwen met lagere niveaus van oestrogeen als gevolg van oophorectomie als onderdeel van hun hysterectomie in vergelijking met hysterectomie vrouwen zonder verwijdering van de eierstokken ondersteunt ook onze resultaten van ET-gebruik door te impliceren dat oestrogeen beschermt tegen deze twee kankers.

Associaties met CV-ziekten en dementie

Vergelijkbaar met de resultaten van orale CEE 0,625 mg in de WHI post-interventie studie,⁵ vertoonde onze gemiddelde dosis orale CEE geen risicovermindering in zes CV-aandoeningen of dementie. Onze resultaten suggereren ook significante risicoverhogingen voor IHD en beroerte geassocieerd met een gemiddelde dosis orale CEE. Lage dosis ET was echter wel geassocieerd met significante risicovermindering voor alle CV-aandoeningen en dementie. Transdermale en vaginale ET, die de procoagulerende en ontstekingsbevorderende effecten van leverpassage^{31,32} zouden moeten vermijden, vertoonden een verlaagd risico op zowel dementie als beroerte, in overeenstemming met de resultaten van andere onderzoeken.³³ Bij afzonderlijk gebruik werd progesteron geassocieerd met een significant verlaagd risico van drie CV-aandoeningen (CHF, VTE en AMI), terwijl progestin helemaal geen risicovermindering liet zien. In combinatie met oestrogeen zorgde E+ progesteron echter wel voor significante risicovermindering bij IHD, CHF en VTE, terwijl progesteron geen enkele

risicovermindering liet zien.

E+ progesteron vertoonde risicovermindering voor CHF alleen.

Sterke punten en beperkingen

Onze beschikbare gegevens begonnen pas op 65-jarige leeftijd en informatie over hysterectomie en andere aandoeningen vóór het Medicare-jaar was niet beschikbaar, dus we hadden geen manier om hiervoor te corrigeren. We waren afhankelijk van declaraties voor diagnoseontmoetingen en konden deze niet valideren door kaartonderzoek. Zoals waar is voor alle observationele studies, kunnen er differentiële invloeden van ongemeten constructies aanwezig zijn geweest, zoals het volgen van gezond gedrag onder HT-gebruikers.

Een sterk punt was het gebruik van receptgegevens in plaats van herinneringen om HT-gebruik vast te stellen. Een ander sterk punt was de steekproefomvang (> 10 miljoen), waaronder bijna alle vrouwen in de menopauze in de leeftijd ≥65 jaar en de incidentie van elke uitkomst (tot 1,6 miljoen) bijna een orde van grootte groter dan elke eerdere HT-studie.³⁴ De enorme steekproefomvang en incidentie stelden ons in staat om de differentiële effecten van 40 verschillende HT-type, -route en -dosiscombinaties op de studie-uitkomsten te schatten.

CONCLUSIES

Onze studie suggereert de mogelijkheid van belangrijke gezondheidsvoordelen bij gebruik van menopauzale HT na de leeftijd van 65 jaar. Het gebruik van ET, meestal voorgeschreven aan vrouwen zonder intacte baarmoeder, kan beschermen tegen het risico van sterfte door alle oorzaken, het ontwikkelen van kanker (borst-, long- en colorectale kanker), hartinsufficiëntie, VTE, AF, AMI en dementie. De implicaties van EPT voor vrouwen die hun baarmoeder nog hebben, zijn minder duidelijk. Het gebruik van EPT verhoogt de risico's voor bijna alle aandoeningen niet, maar verhoogt wel het risico op borstkanker. Een lage dosis transdermale en vaginale EPT (vooral E+ progestageen) kan het risico op borstkanker echter verminderen. In het algemeen lijken de risicoverlagenen groter te zijn bij lage dan bij gemiddelde of hoge doses, bij vaginale of transdermale in plaats van orale preparaten en bij E2 in plaats van CEE, zoals anderen benadrukken.³⁵

Onze follow-up begon toen vrouwen in Medicare kwamen op ongeveer 65-jarige leeftijd, maar het is waarschijnlijk dat velen van hen HT begonnen te nemen dicht bij het moment van hun menopauzale symptomen en hiermee doorgingen tot in hun Medicare-jaren. Als dat zo is, komen onze positieve resultaten overeen met de timinghypothese³⁶ die stelt dat HT-gebruik vroeg in de menopauze beter is dan later, maar breiden deze uit door positieve effecten te rapporteren bij gebruik dat wordt voortgezet tot in de Medicare-jaren. Onze bevindingen bieden belangrijke inzichten in de variaties tussen verschillende menopauzale hormoontherapieën, wat zou kunnen helpen bij het afstemmen van HT na de menopauze op individuele basis.

REFERENTIES

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogeen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2002;288:321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321
2. Brown S. Shock, terror and controversy: how the media reacted to the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2012;15:275-80. doi: 10.3109/13697137.2012.660048
3. Langer RD. De evidence base voor HRT: wat kunnen we geloven? *Climacteric* 2017;20:91-96. doi: 10.1080/13697137.2017.1280251
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Stuurgroep Women's Health Initiative. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712. doi: 10.1001/jama.291.14.1701.
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopauzale

6. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duur van menopauzale vasomotorische symptomen tijdens de overgang naar de menopauze. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
7. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Matige tot ernstige vasomotorische en seksuele symptomen blijven problematisch voor vrouwen van 60 tot 65 jaar. *Menopause* 2015;22:694-6701. doi: 10.1097/GME.0000000000000383
8. Het standpunt voor 2022 over hormoontherapie van het adviespanel van de North American Menopause Society. De 2022 hormoontherapie standpuntverklaring van The North American Menopause Society. *Menopause* 2022; 29:767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028

EFFECTEN VAN POSTMENOPAUAZALE
HORMOONTHERAPIE

9. De Centra voor Medicare & Medicaid Services. CMS kondigt nieuwe tool voor gegevensdeling aan CMS [Internet]. 2013. Beschikbaar op: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-announces-new-data-sharing-tool>. Beschikbaar op: [newsroom/press-releases/cms-announces-new-data-sharing-tool](https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-announces-new-data-sharing-tool).
10. Shreibati JB, Manson JAE, Margolis KL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Hlatky MA. Impact van hormoontherapie op Medicare-uitgaven in de gerandomiseerde klinische onderzoeken van het Women's Health Initiative. *Am Heart J* 2018;198: 108-114. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.016
11. Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KGM, Ely EW. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies. *Crit Care Med* 2009;37: 2939-2945. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b7fbb
12. Husain H, Thamrin SA, Tahir S, Mukhlisin A, Apriani M. De toepassing van extended cox proportional hazard methode voor het schatten van de overlevingstijd van borstkanker. *IOP Conf Ser J Phys Conf Ser* 2018;979:12087. doi: 10.1088/1742-6596/979/1/012087
13. Nationale Bibliotheek voor Geneeskunde. DailyMed. Beschikbaar op: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>. Geraadpleegd op 29 oktober 2020.
14. Het magazijn voor chronische aandoeningen. Chronische aandoeningen data warehouse: CCW Chronic Condition Algorithms [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.ccwdata.org/web/guest/condition-categories>. Geraadpleegd op 23 januari 2017.
15. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Handboek biostatistiek: competing risks en multi-state modellen. *Stat Med* 2007;26:2389-2430. doi: 10.1002/sim.2712.
16. Willems SJW, Schat A, van Noorden MS, Fiocco M. Correcting for dependent censoring in routine outcome monitoring data by applying the inverse probability censoring weighted estimator. *Stat Methods Med Res* 2018;27: 323-335. doi: 10.1177/0962280216628900
17. Wyss R, Gagne JJ, Zhao Y, et al. Use of time-dependent propensity scores to adjust hazard ratio estimates in cohort studies with differential depletion of susceptibles. *Epidemiology* 2020;31:82-89. doi: 10.1097/EDE.0000000000001107
18. Spreeuwenberg MD, Bartak A, Croon MA, et al. The multiple propensity score as control for bias in the comparison of more than two treatment arms: an introduction from a case study in mental health. *Med Care* 2010; 48:166-174. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181c1328f
19. Adams H, Adams HHH, Jackson C, Rincon-Torroella J, Jallo GI, Quiñones-Hinojosa A. Evaluating extent of resection in pediatric glioblastoma: a multiple propensity score-adjusted population-based analysis. *Childs Nerv Syst* 2016;32:493-503. doi: 10.1007/s00381-015-3006-x
20. Samson LW, Finegold K, Ahmed A, Jensen M, Filice CE, Joynt KE. Examining measures of income and poverty in medicare administrative data. *Med Care* 2017;55:e158-e163. doi: 10.1097/MLR.0000000000000606
21. Parker WH. Bilaterale oophorectomie versus behoud van de eierstokken: effecten op de gezondheid van vrouwen op de lange termijn. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:161-166. doi: 10.1016/j.jmig.2009.12.016
22. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopauzale hormoontherapie en all-cause en cause-specific mortaliteit op lange termijn: de gerandomiseerde onderzoeken van het Women's Health Initiative. *JAMA* 2017;318:927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217
23. Stute P, Stadler A, Heufelder A. The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality-a comprehensive review. *J Climacteric* 2020;23:447-459. doi: 10.1080/13697137.2020.1767568
24. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductieve factoren, hormoongebruik, expressie van de oestrogenreceptor en het risico van niet-kleincellige longkanker bij vrouwen. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792. doi: 10.1200/JCO.2007.13.3975
25. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormoongebruik en risico op longkanker: een gepoolde analyse van het International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer* 2013;109:1954-1964. doi: 10.1038/bjc.2013.506
26. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, et al. Oestrogeen plus progestageengebruik, microsatellietinstabiliteit en het risico op colorectale kanker bij vrouwen. *Cancer Res* 2007;67:7534-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4275
27. Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, et al. Gebruik van hormoontherapie in de menopauze en risico op invasieve darmkanker: de California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-25. doi: 10.1093/aje/kwp434
28. Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone replacement therapy and colorectal cancer incidence and mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e281-e288. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.003
29. Koch T, Thering Jørgensen J, Christensen J, et al. Bilaterale oophorectomie en het percentage darmkanker: een prospectieve cohortstudie. *Int J Cancer* 2022; 150:38-46. doi: 10.1002/ijc.33776.
30. Parker WH. Ovariumconservatie versus bilaterale oophorectomie ten tijde van hysterectomie voor goedaardige aandoening. *Menopauze* 2014;21:192-194. doi: 10.1097/GME.0b013e31829be0a0
31. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effecten van orale en transdermale oestrogenvervangingstherapie op markers van stolling, fibrinolyse, ontsteking en serumlipiden en lipoproteïnen bij postmenopauzale vrouwen. *Tromb Haemost* 2001;85:619-625.
32. Luyer MDP, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed oestrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3629-3634. doi: 10.1210/jcem.86.8.7768
33. Mohammed K, Dabrh AMA, Benkhadra K, et al. Orale vs transdermale oestrogeentherapie en vasculaire events: een systematische review en meta-analyse. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4012-4020. doi: 10.1210/jc.2015-2237
34. Beral V; Million Women Study-samenwerkers. Borstkanker en hormoonvervangingstherapie in de Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2
35. Speth RC, D'ambra M, Ji H, Sandberg K. A heartfelt message, oestrogenvervangingstherapie: use it or lose it. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;315:H1765-H1778. doi: 10.1152/ajpheart.00041.2018
36. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217-228. doi: 10.3109/13697137.2012.656401