

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI
2020

Focus

Reactie van de Belgian Menopause Society op het artikel "Hormonale substitutietherapie en verhoogd risico van invasieve borstkanker" verschenen in Folia november 2019

In de Folia van november 2019 bespreken we een meta-analyse, verschenen in *The Lancet*, over het risico van borstkanker bij vrouwen op hormonale substitutietherapie (HST).

De *Belgian Menopause Society* (BMS) heeft in een brief aan de BCFI-redactie (zie '+ meer info') een aantal bezwaren en kritische bedenkingen geuit.

Lezersbrief ontvangen van de Belgian Menopause Society

"Voor de redactie.

- We hebben kennis genomen van het artikel in Folia van november betreffende het gebruik van hormoontherapie in de menopauze (MHT). CBIP rapporteert uitsluitend de resultaten en conclusies van een meta-analyse die onlangs in de Lancet is gepubliceerd (1). Dit artikel is hoofdzakelijk gebaseerd op de Million Women Study die in 2003 verscheen (2).
- Om onduidelijke redenen zijn in deze meta-analyse onderzoeken die geen - of lage risico's voor sommige behandelingsregimes melden, niet geselecteerd (3-6). Drie studies rapporteerden bijvoorbeeld een 'lager' risico onder MHT en aldus een 'beschermend' effect: de gerandomiseerde WHI-studie waarbij gebruik van enkel oestrogenen werd vergeleken met placebo (3), een prospectieve Deense gerandomiseerde studie (4), evenals de observationele studie van de WHI waarbij oestrogeen monotherapie wordt vergeleken met een controlegroep (5). Bovendien melden verschillende observationele studies, waaronder de E3N-studie, dat sommige regimes veiliger zijn, zonder blijvend verhoogd risico na stopzetting van MHT (inclusief oestrogeen alleen of oestrogeen-progestageen-combinaties met gemiconiseerd progesteron of dydrogesteron). Ook deze studies werden niet geselecteerd in de meta-analyse (6, 7). Andere studies melden ook een verminderd risico op borstkanker met Tibolone (8), of een afwezigheid van een verhoogd risico met een combinatie van paardenoestrogenen en bazedoxifen (9). Deze recente meta-analyse is bovendien het onderwerp geweest van veel kritiek van onder meer verschillende internationale wetenschappelijke verenigingen zoals: IMS (International Menopause Society), EMAS (European Menopause society), NAMS (North American Menopause Society), GEMVI (Groupe (Français) d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal) (10-12). Ten slotte zijn de risico's die door deze meta-analyse worden gerapporteerd, veel hoger dan de risico's uit verschillende andere studies, waaronder gerandomiseerde WHI-onderzoeken. Deze laatste schat het 'extra' risico dat kan worden toegeschreven aan de behandeling met oestrogeen-progestageen; met gebruik van het progestageen 'medroxyprogesteron', als 'drie' patiënten per vijfduizend vrouwen per jaar HST gebruik in de leeftijdscategorie van 50 tot 60 jaar (de leeftijd waar in het algemeen een HRT wordt voorgeschreven). Bij behandeling met enkel oestrogenen zou dit risico zelfs -2,5 minder zijn in de behandelde groep (13), dat wil zeggen dat oestrogeen monotherapie zou leiden tot een vermindering van 2,5 gevallen van borstkanker. De Belgische Menopause Vereniging deelt echter de algemene conclusies van het BCFI: het voorschrijven van HST dient te gebeuren volgens indicatie (aanwezigheid van matig- tot ernstige climacterische klachten of hoog osteoporose risico) en in overleg met de patiënte. Contra-indicaties (bijv. trombofilie of verhoogd trombotisch risico, coronaire voorgeschiedenis, beroerte, borstkanker en trombo-embolie) dienen in acht genomen te worden en een baten - risico verhouding dient te worden opgemaakt. Jaarlijkse evaluatie van de patiënte is noodzakelijk. Momenteel echter hebben de in de WHI-onderzoeken geschatte toerekenbare risico's de hoogste bewijsgraad gezien het gaat om een grote gerandomiseerde gecontroleerde studie (13). "Dit" zijn de risico's die aan patiënten moeten worden uitgelegd. Bovendien genieten de behandelingsregimes die geassocieerd zijn met de laagste risico's de absolute voorkeur (d.w.z. het voorschrijven van enkel oestrogenen voor patiënten met hysterectomie; voor andere patiënten een combinatie van oestrogenen met een progestageen). Gebruik van neutralere progestagenen zoals 'progesteron' of 'dydrogesteron' is aan te bevelen boven de synthetische progestagenen. Andere veilige alternatieven zijn tibolone of de combinatie van oestrogenen en

de symmetrische progestagenen. Andere veilige alternatieven zijn tibolon of de combinatie van oestrogenen en bazedoxifeen.

Namens Het bestuur van de Belgische Menopause vereniging Ameryckx Linda, Depypere Herman, Firquet Anne, Hendrickx Mieke, Leclercq Vincent, L'hermite Marc, Markowicz Eveline, Marième Sy, Pintiaux Axelle en Rozenberg Serge."

Referenties:

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; published online Aug 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
2. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
3. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb JD, Howard BV, Lewis CE, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012 Oct 9;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
5. Shufelt C¹, Bairey Merz CN¹, Pettinger MB², Choi L³, Chlebowski R⁴, Crandall CJ⁵, Liu S⁶, Lane D⁷, Prentice R², Manson JE⁸; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause*. 2018 Sep;25(9):985-991. doi: 10.1097/GME.0000000000001115.
6. Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Postmenopausal breast cancer risk and interactions between body mass index, menopausal hormone therapy use, and vitamin D supplementation: Evidence from the E3N cohort. *Int J Cancer*. 2016 Nov 15;139(10):2193-200. doi: 10.1002/ijc.30282. Epub 2016 Jul 30.
7. Gompel A¹, Plu-Bureau G¹. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):326-332. doi: 10.1080/13697137.2018.1476483. Epub 2018 Jun 1.
8. Cummings SR¹, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
9. Mirkin S¹, Pinkerton JV², Kagan R^{3,4}, Thompson JR⁵, Pan K¹, Pickar JH⁶, Komm BS¹, Archer DF⁷. Gynecologic Safety of Conjugated Estrogens Plus Bazedoxifene: Pooled Analysis of Five Phase 3 Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 May;25(5):431-42. doi: 10.1089/jwh.2015.5351. Epub 2016 Apr 8.
10. Davis SR. Menopausal hormone therapy: is there cause for concern? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Nov;7(11):825-827. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30317-1. <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/5054afeb9b1bc763032333443f1c0bed.pdf>.
11. <https://www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/2019-08-30-lancet-article-on-timing-of-ht-and-breast-cancer.pdf>
12. <http://www.cngof.fr/actualites/668-gemvi-cngof-thm-2>
13. 8 Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):803-6. doi: 10.1056/NEJMp1514242. No abstract available.

De belangrijkste discussiepunten zijn de volgende.

- In deze meta-analyse wegen de resultaten van de *Million Women Study*, een zeer grote observationele studie, zeer sterk door.
- In de meta-analyse wegen de resultaten van de gerandomiseerde studies zoals de *Women's Health Initiative (WHI)* met enkel oestrogenen, en studies met tibolon, te weinig door in het geheel van geïncludeerde studies; ook een aantal observationele studies die geen toename van het risico van borstkanker tonen, worden niet geïncludeerd.
- De HST-producten toegepast in de geïncludeerde studies zijn niet meer diegene die vandaag in België gebruikt worden in het kader van HST.
- Globaal is de zorg van de BMS dat vrouwen die wel degelijk baat hebben van HST, door onze publicatie afgeschrikt worden en hierdoor inboeten op hun levenskwaliteit.

Overigens is de BMS het wel eens met onze stelling dat het voorschrijven van HST dient te gebeuren volgens indicatie (aanwezigheid van matig ernstige tot ernstige menopauzale klachten) en in overleg met de patiënte.

De BCFI-redactie selecteerde deze meta-analyse omdat ze aansluit bij een reële bezorgdheid die leeft bij het grote publiek en de medische wereld. Het feit dat de meta-analyse gepubliceerd werd in een toptijdschrift en door een groep met grote expertise zonder bekende belangenconflicten, steunde ons hierbij.

Het doel van de meta-analyse was vooral de langetermijneffecten van HST proberen te objectiveren, d.w.z. de effecten bij gebruik gedurende meerdere jaren, maar ook de effecten in de jaren na stoppen van de HST (risicoberekening gebeurde over een periode van 20 jaar). Gerandomiseerde studies zijn hiervoor niet het meest geschikt. Gerandomiseerde studies leveren de beste evidentie over werkzaamheid, maar hun belangrijkste zwaktes zijn hun relatief korte duur, de vaak geselecteerde patiëntenpopulatie en beperkte patiëntenaantallen. Om langtermijn ongewenste effecten, zeldzame ongewenste effecten en gebruik in *real life*-omstandigheden te bestuderen wordt beroep gedaan op observationele studies zoals de *Million Women Study*. Ook opvolgstudies van gerandomiseerde studies (patiënten uit de WHI-studie werden bijvoorbeeld nog opgevolgd na afsluiten van de studie) moeten beschouwd worden als observationele studies, en kregen in de meta-analyse logischerwijs geen groter gewicht. Observationele studies hebben uiteraard specifieke potentiële zwaktes (risico van *bias* en verstorende variabelen). Groeperen van studies in een meta-analyse kan dan ook interessant zijn: geven de verschillende studies analoge signalen?

Zoals we aangeven in ons Folia-artikel geeft de meta-analyse twee belangrijke boodschappen, een positieve en een minder positieve. De positieve boodschap is dat er bij vaginaal gebruik van oestrogenen geen signaal is van een verhoogd kankerrisico. Ook kortetermijngebruik (minder dan 1 jaar) van HST (oraal of transdermaal) geeft geen verhoogd kankerrisico. De minder positieve boodschap is dat langetermijngebruik van HST (oraal of transdermaal), zeker bij gebruik gedurende 5 jaar of meer, een lichte stijging geeft van invasieve borstkankers. De cijfers staan in ons artikel en kunnen met de patiënte besproken worden.

De boodschap van ons Folia-artikel is niet dat HST in alle gevallen te mijden is: HST blijft de meest efficiënte aanpak van de menopauzale klachten wanneer ze interfereren met de levenskwaliteit. Regelmatige herevaluatie van de klachten en van de risico-batenverhouding is aan de orde. Langetermijntoediening van HST (gedurende 5 à 10 jaar) bij bepaalde risicogroepen voor andere doeleinden, zoals osteoporosepreventie, is van een heel andere orde. Zeker bij dit langetermijngebruik moeten de mogelijke voordelen goed afgewogen worden ten opzichte van de mogelijke risico's, in samenspraak met de patiënte.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.