

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER
2020

Focus

Hormonale substitutietherapie en het risico van borstkanker: 20-jaar follow-up van de Women's Health Initiative studies

Het is nog steeds niet duidelijk of hormonale substitutietherapie (HST) na de menopauze het risico van borstkanker verhoogt. Recent werden de resultaten gepubliceerd van een 20 jaar *follow up* analyse van 2 gerandomiseerde studies die in 2002 en 2004 vroegtijdig werden gestopt wegens een ongunstige risico-batenverhouding. Deze *follow up* analyse toont over 20 jaar bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studies oestrogeen + progestageen kregen, een verhoogd risico van borstkanker; voor oestrogeen-alleen was er daarentegen een ietwat lager risico. Niet-gerandomiseerde studies vinden in het algemeen een verhoogd risico voor zowel oestrogeen + progestageen als (zij het meer bescheiden) voor oestrogeen-alleen.

Er is nog steeds veel onzekerheid over de risico's van hormonale substitutietherapie (HST), en vooral over de mogelijke verhoging door HST van het risico van borstkanker en de daaraan gekoppelde mortaliteit. Recent werd in de JAMA (28 Juli 2020)¹ een studie gepubliceerd over deze problematiek. De JAMA-publicatie gaat over de 20 jaar *follow-up* van 2 gerandomiseerde studies bij postmenopauzale vrouwen van 50 tot 79 jaar, uitgevoerd in het kader van het *Women's Health Initiative* (WHI).

Meer info over definities en afkortingen

- **Hazard ratio (HR)**: is de verhouding van de '*hazard rate*' (risico van een ongewenst effect, bv. borstkanker, per tijdseenheid) in een behandelingsgroep (bv. HST) tot de '*hazard rate*' in de controlegroep (bv. placebo). Een *hazard ratio* van 2 bv. betekent dat je op elk tijdstip dubbel zoveel kans loopt op het ongewenst effect in de behandelingsgroep dan in de controlegroep.
- **95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI)**: geeft het gebied van waarden aan waarbinnen de werkelijke waarde van een HR ligt met een waarschijnlijkheid van 95%. Indien 1 binnen dit betrouwbaarheidsinterval ligt, is de gevonden waarde niet statistisch significant. De uiterste waarden van het betrouwbaarheidsinterval geven weer hoe nauwkeurig de schatting is van de werkelijke waarde (hoe smaller het BI hoe nauwkeuriger de schatting).

De Women's Health Initiative studies

Deze gerandomiseerde studies toonden destijds voor HST met oestrogeen + progestageen een statistisch significant verhoogd risico van borstkanker, voor HST met oestrogeen-alleen een verlaagd risico (zij het statistisch gezien net niet significant).

- **De ene WHI-studie** includeerde 16.608 vrouwen met uterus ter plaatse die gerandomiseerd werden tot hetzij geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg per dag) + medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg per dag), hetzij placebo (JAMA 2002). De analyse van deze gerandomiseerde studie toonde een verlaagd risico van heupfractuur en van colorectale kanker, maar een verhoogd cardiovasculair en cerebrovasculair risico en van longembool, en ook een verhoogd risico van invasieve borstkanker. Voor borstkanker was er een *hazard ratio* (HR) van 1,26 (95%-BI: 1,00 tot 1,59), wat neerkomt op 8 gevallen meer van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Omdat geoordeeld werd dat de risico-batenverhouding ongunstig was, werd de studie voortijdig gestopt in 2002, na gemiddeld 5,2 jaar [zie Folia november 2002 en oktober 2003].
- **De andere WHI-studie** includeerde 10.739 vrouwen bij wie vroeger hysterectomie was gebeurd. Zij werden gerandomiseerd tot hetzij geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg per dag), hetzij placebo (JAMA 2004). De studie toonde een verlaagd risico van heupfractuur, maar een verhoogd cerebrovasculair risico. Er was een reductie van de incidentie van borstkanker, met een HR van 0,77 (95%-BI: 0,59 tot 1,01), wat neerkomt op 7 gevallen minder van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Deze reductie van het risico van borstkanker was statistisch gezien net niet significant. De studie werd in 2004 om veiligheidsredenen gestopt, na gemiddeld 7 jaar [zie Folia februari 2007].
- In beide studies maakte het laag aantal borstkanker-gerelateerde sterfgevallen statistische analyse daaromtrent onmogelijk.

De follow-up analyse na 20 jaar

In de jaren na de publicatie van de gerandomiseerde gegevens van de WHI-studies en dus het stoppen van de medicatie (2002 en 2004), werden de vrouwen opgevolgd qua risico van borstkanker, en meerdere analyses bevestigden wat bij het stoppen van de gerandomiseerde studies werd gevonden. Nu werden de resultaten van een follow-up van ongeveer 20 jaar na stoppen van de gerandomiseerde studies gepubliceerd in de JAMA (28 Juli 2020)¹. Er dient opgemerkt dat ongeveer 4% van de vrouwen gedurende de jaren na het stoppen van de gerandomiseerde studies HST gebruikten. De auteurs vatten de resultaten van hun analyse samen als volgt.

- **Oestrogeen + progestageen.** De incidentie van borstkanker over 20 jaar was statistisch-significant hoger bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studie oestrogeen + progestageen hadden gekregen dan bij de vrouwen die toen tot de placebogroep behoorden. Er was geen statistisch-significant verschil in borstkanker-gerelateerde mortaliteit.
- **Oestrogeen alleen.** De incidentie van borstkanker en van borstkanker-gerelateerde mortaliteit over 20 jaar was statistisch-significant lager bij de vrouwen die tijdens de gerandomiseerde studie oestrogeen-alleen hadden gekregen, dan bij de vrouwen die toen tot de placebogroep behoorden.

- **Oestrogeen + progestageen.** Vergeleken met placebo was er na 20 jaar een statistisch-significant hogere incidentie van borstkanker: 584 gevallen/8.506 vrouwen (6,8%) tegenover 447 gevallen/8.102 vrouwen (5,5%) (HR 1,28; 95%-BI: 1,13 tot 1,45), wat neerkomt op 9 gevallen meer van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. Voor borstkanker-gerelateerde mortaliteit was er geen statistisch-significant verschil: 71 doden/8.506 vrouwen (0,83%) tegenover 53 doden/8.102 vrouwen (0,65%) (HR 1,35; 95%-BI: 0,94 tot 1,95).

- **Oestrogeen alleen.** Vergeleken met placebo was er na 20 jaar een statistisch-significant lagere incidentie van borstkanker: 238 gevallen/5.310 vrouwen (4,4%) tegenover 296 gevallen/5.429 vrouwen (5,4%) (HR 0,78; 95%-BI: 0,65 tot 0,93), wat neerkomt op 7 gevallen minder van borstkanker per 10.000 persoons-jaren. De borstkanker-gerelateerde mortaliteit was eveneens statistisch-significant lager: 30 doden/5.310 vrouwen (0,56%) tegenover 46 doden/5.429 vrouwen (0,85%) (HR 0,60; 95%-BI: 0,37 tot 0,97), wat neerkomt op 2 gevallen minder van borstkanker-gerelateerde mortaliteit per 10.000 persoons-jaren.

De auteurs van de 20-jaar *follow up* analyse van de twee gerandomiseerde studies wijzen er op dat hun bevindingen omtrent de oestrogeen-alleen behandeling verschillen van de bevindingen van een recent gepubliceerde meta-analyse van prospectieve observationele (dus niet-gerandomiseerde) studies en van een nieuwe analyse van *The Million Women Study* (beide besproken in de Folia van november 2019). Bij deze niet-gerandomiseerde studies werd inderdaad ook voor oestrogeen-alleen een verhoogd risico van borstkanker gevonden, zij het minder uitgesproken dan met oestrogeen + progestageen. Volgens de auteurs van de 20 jaar *follow up* analyse zou deze discrepantie o.a. verklaard kunnen worden door

verschillen in leeftijd bij start van HST (hogere gemiddelde leeftijd in de gerandomiseerde studies), door verschillen in interval tussen menopauze en start van HST, of door verschillen in frequentie van mammografische screening (en dus kans op detectie van borstkanker).

Het editoriaal bij de publicatie van de 20 jaar *follow up* analyse

In het editoriaal² bij de publicatie van de 20-jaar *follow-up* wordt ingegaan op een aantal vragen die zich stellen bij deze analyse. De auteurs van het editoriaal wijzen er op dat ook met deze nieuwe informatie, de beslissing al of niet langetermijn-HST in te stellen complex blijft, ook bij vrouwen die, gezien een vroegere hysterectomie, met oestrogeen alleen kunnen behandeld worden.

Het editoriaal bespreekt een aantal vragen die de analyse oproept.

- De zeer lage therapietrouw in de gerandomiseerde WHI studies: in de oestrogeen + progestageen studie bv. stopten 42% van de patiënten op actieve behandeling de inname vroegtijdig.
- De discrepantie wat betreft de oestrogeen-alleen behandeling tussen de hier besproken resultaten van de WHI-follow-up (verlaagd risico van borstkanker, zij het bescheiden) en de resultaten van de niet-gerandomiseerde studies (verhoogd risico van borstkanker).
- De vraag hoe de inname van hormonen gedurende enkele jaren, na 20 jaar nog steeds het risico van borstkanker en de daaraan gerelateerde mortaliteit kan beïnvloeden.
- De mogelijkheid dat de gevonden, bescheiden verlaging van de mortaliteit met oestrogeen-alleen toch op populatieniveau belangrijk zou kunnen zijn.
- De moeilijkheid om ook met deze nieuwe informatie de juiste indicaties van HST te definiëren. Er zijn daarenboven geen gegevens over het effect van HST op het borstkankerrisico bij vrouwen met risicofactoren ervoor, bv. genetische voorbeschiktheid. Bij de beslissing al dan niet een langetermijn-HST in te stellen, spelen naast het risico van borstkanker, ook andere elementen mee, zoals het risico van cerebrovasculaire accidenten en trombo-embolie.

Commentaren van het BCFI

Hoe beïnvloeden de nieuwe gegevens wat we reeds in de Folia schreven?

In de Folia van november 2019 werden *follow up* studies van observationele, dus niet-gerandomiseerde studies besproken die gepubliceerd waren in *The Lancet* van augustus 2019. Het standpunt van het BCFI in dat Folia-artikel luidde "Het BCFI is van oordeel dat HST een plaats kan hebben als kortdurende behandeling (< 1 jaar) van hinderlijke menopauzale klachten, waarbij de beslissing gebeurt in samenspraak met de patiënte en de noodzaak tot voortzetten van de behandeling regelmatig wordt geëvalueerd. [...] Wanneer HST wordt overwogen gedurende lange termijn (meer dan 1 jaar en zeker meer dan 5 jaar), bv. ter preventie van osteopose, moet de risico-batenverhouding worden besproken met de patiënte: zij moet duidelijk worden geïnformeerd over het verhoogde risico van borstkanker (en van trombo-embolie)". Deze waarschuwing werd nog eens herhaald in de Folia van februari 2020. De resultaten van de 20 jaar *follow up* van de WHI-studies wijzigden dit BCFI-standpunt niet.

NOOT

- De HST-producten toegepast in deze studies zijn niet meer degene die vandaag in België worden gebruikt in het kader van HST.
- Er dient aan herinnerd te worden dat de optie oestrogeen-alleen slechts kan worden overwogen bij vrouwen die in het verleden hysterectomie hebben ondergaan, gezien gebruik van oestrogenen zonder progestageen leidt tot endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker.
- In de Folia van augustus 2020 werden de aanbevelingen vermeld van het PRAC (het Geneesmiddelenbewakingscomité van het EMA, het Europees Geneesmiddelenbureau), over hoe in de SKP's de waarschuwingen omtrent de risico's van HST i.v.m. borstkanker scherper dienen verwoord te worden. Deze aanbevelingen van het PRAC zijn gebaseerd op de hoger vermelde gegevens uit niet-gerandomiseerde studies.

Specifieke bronnen

1 Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-

term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

2 Minami CA en Freedman RA. Menopausal Hormone Therapy and Long-term Breast Cancer Risk. Further Data From the Women's Health Initiative Trials. Editorial. JAMA 2020;324:347-8 (doi: 10.1001/jama.2020.9620)

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.