



Hormonale substitutie: het einde van een illusie?

Grote verwachtingen

Door de toenemende levensverwachting worden steeds meer vrouwen tijdens hun maatschappelijk actieve leven geconfronteerd met de hinderlijke verschijnselen van de overgang. Men kan de overgang enerzijds zien als een levensfase, net als de puberteit, die de vrouw nieuwe mogelijkheden biedt en haar uitdaagt om te leven met een veranderend lichaam. Anderzijds kan men deze fase beschouwen als een reeks van pathofysiologische processen die veroorzaakt worden door hormoontekorten en die men door substitutie kan omkeren. Om dit laatste hard te maken werd heel wat onderzoek verricht. De intentie van de onderzoekers, niet zelden vrouwen, was uiteindelijk om het leven van vrouwen aangenamer te maken door het vermijden van de subjectieve ongemakken van de overgang en het reduceren van de cardiovasculaire pathologie en het aantal botfracturen. Dat men hiervoor zoveel financiering kon mobiliseren, heeft vooral te maken met de omvang van de doelgroep. Observationele studies uit het begin van de jaren '90 ondersteunden het gebruik van hormonale substitutie. De publicaties van nieuwe onderzoeksgegevens uit zowel observationeel als experimenteel klinisch onderzoek verplichten ons echter de medische begeleiding van vrouwen in de overgang anders te oriënteren. Dit editoriaal brengt alle argumenten samen die deze wijziging in beleid moeten ondersteunen. De publicatie van de belangrijkste resultaten van de Women's Health Initiative RCT, die heel wat aandacht kreeg in de lekenpers, belicht de problematiek nog eens vanuit een andere hoek en wordt apart toegelicht.

Meer evidentie, meer pessimisme

Oestrogenen verhogen het risico op endometrium-, borst- en ovariumcarcinoom¹⁻⁵. Men had gehoopt dat hormonale substitutietherapie (HST) het risico op *cardiovasculaire ziekten* na de menopauze zou verminderen. Tot op de dag van vandaag beschikken we over één studie (RCT) met klinische eindpunten waarbij HST gebruikt werd in secundaire preventie van cardiale pathologie. Na vier jaar behandelen was er niet de minste invloed van HST op dit risico⁶. Men had gehoopt dat er wel positieve resultaten zouden komen wanneer men de behandeling nog enkele jaren zou volhouden. Een daling van de cardiovasculaire sterfte op lange termijn zou de oversterfte van het eerste jaar van de behandeling dan kunnen goedmaken. Dit kon echter niet worden hardgemaakt⁷. Oestrogenen in

monotherapie of in combinatie met een progestageen beïnvloeden de evolutie van arteriosclerose niet en hebben geen effect bij secundaire preventie van CVA^{8,9}. Wat primaire preventie betreft, is er uiteraard veel goed nieuws afkomstig uit observationeel onderzoek. De ervaring met de HERS-studie, een experimenteel onderzoek (RCT) heeft dit enthousiasme bij veel auteurs echter flink getemperd^{6,7}.

Hoewel oestrogenen, al of niet in combinatie met progestagenen, nog altijd worden aanbevolen als primaire interventie ter voorkoming van *osteoporotische fracturen* bij vrouwen, is hiervoor weinig evidentie. De US Food and Drug Administration (FDA) schrapt de indicatie osteoporose voor geconjugeerd oestrogeen bij gebrek aan evidentie¹⁰. Het effect op osteoporotische fracturen is enkel gezien in niet-gerandomiseerd onderzoek. In placebo-gecontroleerd onderzoek kon dit tot hertoe niet worden aangetoond^{6,10,11}. Er is één meta-analyse van 22 gecontroleerde studies waarvan echter geen enkele studie fractuurreductie als primaire uitkomst had. Deze meta-analyse berekende een fractuurreductie van 27% voor de niet-vertebrale fracturen. Methodologisch zijn hierover wellicht opmerkingen te maken, maar het geeft wel aan dat de discussie hierover nog niet rond is¹².

Wat zijn de gevolgen van HST of EST (oestrogeen substitutietherapie) voor de *cognitieve functies*? Opnieuw is het de HERS-studie die de resultaten van observationeel onderzoek in vraag stelt. Vrouwen die HST namen, hadden een grotere daling van hun fysieke mogelijkheden en meer last van vermoeidheid, maar minder depressieve symptomen. De vrouwen (83,3%) die bij de start van de studie geen last hadden van vasomotore klachten, vertoonden echter een grotere terugval van de fysieke mogelijkheden wanneer ze tot de experimentele groep behoorden, terwijl er geen veranderingen waren in de parameters van levenskwaliteit. De 15,7% vrouwen die last hadden van vasomotore flushes scoorden gemiddeld veel lager op de parameters van levenskwaliteit. De groep die HST kreeg vermeldde wel een betere geestelijke gezondheid, verbetering van depressieve symptomen, beter fysisch functioneren en meer energie¹³.

Via Medline werden veertien klinische trials opgespoord die het effect van oestrogenen onderzochten bij de *ziekte van Alzheimer*. De meeste studies concludeerden omwille van weinig overtuigende of ontbrekende resultaten dat verder onderzoek nodig is. Het besluit van de 'Alzheimer's Disease Cooperative Study' is echter duidelijk: één jaar behandelen met EST bij patiënten met een milde of matig ernstige ziekte van Alzheimer heeft geen invloed op de cognitieve functies en de apraxie. De auteurs besluiten dat het spoor van EST in secundaire preventie van de ziekte van Alzheimer weinig perspectieven biedt¹⁴.

Het effect van EST op *urine-incontinentie* bij postmenopauzale vrouwen is nauwelijks onderzocht en men mag hier enkel op succes hopen bij gemengde of zuivere urge-incontinentie¹⁵.

Om deze slecht nieuwsbrief af te ronden moeten nog twee analyses van de HERS-studie worden vermeld. In de groep die vier jaar HST gebruikte, nam het aantal ingrepen voor biliaire pathologie met 38% toe en nam de kans op een trombo-embolische verwikkeling

bijna met een factor 3 toe (HR 2,7)^{16,17}. De HERS-II en een recente meta-analyse van de 'US Preventive Services Task Force' bevestigen deze risico's^{18,19}.

Women's Health Initiative RCT²⁰

Ondanks een overvloed aan gegevens uit observationeel onderzoek bleef men onzeker over de balans tussen de voor- en de nadelen van HST bij gezonde vrouwen. De Women's Health Initiative (WHI) is het eerste placebo-gecontroleerde klinische experiment waarbij het effect van geconjugeerd paardenoestrogeen (0,625 mg/dag) samen met medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg/dag) werd nagegaan. Het is een studie over primaire preventie: de vrouwen (16.608) die werden geïncludeerd, waren immers gezond en beschikten over een intacte uterus. De primaire uitkomstmaten waren coronaire hartziekten als positieve uitkomst en borstkanker als negatieve uitkomst. Andere uitkomstmaten waren longembool, endometriumkanker, colonkanker, heupfractuur en sterfte door andere oorzaken. De geplande duur van de studie was 8,5 jaren maar na 5,2 jaar werd de studie stopgezet op advies van de begeleidende ethische commissie. De negatieve resultaten waren zo prominent dat de veiligheid van de deelnemers niet langer kon worden gegarandeerd (tabel 1).

	HST n=8506	Placebo n=8102	Hazard Ratio (95% BI)
Coronaire hartziekte	164	122	1,29 (1,02-1,63)
Borstkanker	166	124	1,26 (1,00-1,59)
CVA	127	85	1,41 (1,07-1,85)
Longembool	70	31	2,13 (1,39-3,25)
Endometriumkanker	22	25	0,83 (0,47-1,47)
Heupfracturen	44	62	0,66 (0,45-0,98)
Andere doodsoorzaken	165	166	0,92 (0,74-1,14)

Tabel 1: Overzicht van de resultaten van de Women's Health Initiative studie²⁰.

Als gevolg van een behandeling met HST bij gezonde vrouwen krijgen we per 10.000 persoonjaren behandeling een surplus van zeven cardiovasculaire incidenten met soms fatale afloop, acht extra CVA's, acht longembolen en acht borstkankers. Per 10.000 persoonjaren zijn er zes colorectale kankers en vijf heupfracturen minder. Men zou kunnen stellen dat het voor de individuele vrouw om zeer kleine risico's gaat. Dit is misschien correct, maar wanneer men vaststelt dat in het westen tussen de 35 à 45% van de vrouwen gedurende korte of langere tijd gebruikmaken van deze medicatie, dan is het effect op de volksgezondheid wellicht groter dan het effect van het gebruik van fluor.

Het nadeel van de twijfel

Wanneer we alle evidentie samenbrengen, moeten we momenteel durven besluiten dat HST de gezondheid van vrouwen in de menopauze niet ondersteunt. Er is enkel hulp voor het onder controle krijgen van de hinderlijke flushes. De harde eindpunten scoren slecht

en de bescheiden winst die gemaakt wordt door een daling van het aantal heupfracturen, weegt niet op tegen het verlies. De belangrijkste kritiek die men formuleert in verband met de HERS- en de WHI-studies blijft dat ze gebeurden met geconjugeerde paardenoestrogenen in combinatie met medroxyprogesteronacetaat. De resultaten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere combinaties van progestagenen en oestrogenen. Dit is een correcte redenering, maar de HERS- en de WHI-studies konden vertrekken vanuit een positieve hypothese gesteund door observationeel onderzoek. De bewijskracht van RCT's is echter veel groter. De twee RCT's die de effecten van HST klinisch experimenteel hebben onderzocht, tonen aan dat de schade groter is dan de voordelen. Dit heeft tot gevolg dat deze nieuwe hypothese verder onderzoek zal sturen. Voor de bestaande 'andere' producten moet men uitgaan van 'het nadeel van de twijfel', er is tot nu toe geen enkel onderzoek dat kan bewijzen dat ze 'anders en beter' zijn dan de producten die voor de klinische experimenten werden gebruikt. Dit heeft consequenties voor zowel de klinische praktijk als het onderzoek. Het is belangrijk dat klinisch experimenteel onderzoek snel echte of vermeende illusies in verband met andere producten helder maakt.

Terug naar de praktijk: standpunt van de Minerva-redactie

Op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens kunnen we stellen dat er geen plaats meer is voor hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen, behalve in geval van vasomotorische flushes. Bij vrouwen die tijdens de overgang veel last hebben van vasomotorische flushes kan men in overleg met de vrouw voor een beperkte periode overgaan tot hormonale substitutie, waarbij men zeker informatie geeft over de risico's. De keuze voor substitutie met of zonder progestagenen zal dan bepaald worden aan de hand van de risico's die bij de vrouw aanwezig zijn.

*M. Lemiengre,
mede namens de redactie van Minerva*

Literatuur

- 1 LETHABY A, FARQUHAR C, SARKIS A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
- 2 WEIDERPASS E, BARON JA, ADAMI H-O, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824-8.
- 3 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal 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;350:1047-59.
- 4 RODRIGUEZ C, PATEL AV, CALLE EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study in US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
- 5 LACEY JVR, MINK PJ, LUBIN JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-1.
- 6 HULLEY S, GRADY D, BUSH T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 7 GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone replacement therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 8 HERRINGTON DM, REBOUSSIN DM, BROSNIHAN KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.

- 9 VISCOLI CM, BRASS LM, KERNAN WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
- 10 MOSEKILDE L, BECK-NIELSEN H, SORENSEN OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
- 11 LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON WM, et al. Treatment of postmenopausal women with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
- 12 TOGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
- 13 HLATKY MA, BOOTHROYD D, VITTINGHOFF E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: the results of the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 2002;287:591-7.
- 14 MULNARD RA, COTMAN CW, KAWAS C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A controlled trial. *JAMA* 2000;283: 1007-15.
- 15 VAN DEN BERG H, LAGRO-JANSSEN T. Het effect van oestrogenen op urine incontinentie bij de postmenopauzale vrouw. *Huisarts Wêr* 1998;41:19-22.
- 16 SIMON JA, HUNNINGHAKE DB, AGARWAL SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501.
- 17 GRADY D, WENKER NK, HERRINGTON D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
- 18 HULLEY S, FURBERG C, BARRETT-CONNOR E, et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Follow-up (HERS-II). *JAMA* 2002;288:58-66.
- 19 MILLER J, CHAN BKS, NELSON HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:630-90.
- 20 WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288: 321-33.

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- D. Avonts, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. Peeters, Digestieve Oncologie, HepatoGastroenterologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- M.C.F. Tomas, Dienst Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Erasmus, Brussel, Dienst Geneeskundige Verzorging RIZIV
- E. Van Hecke, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- G.A. Verpooten, Dienst Nefrologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Dienst Geneeskundige Verzorging RIZIV
- P. Wyffels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Vertaling:

- T. Poelman