

Hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen blijft niet aanbevolen ondanks het verband met een verminderde incidentie van borstkanker bij vrouwen na hysterectomie

Referentie

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

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met dit onderwerp

Klinische vraag

Hoe effectief is de combinatie van oestrogeen en progestageen (als de baarmoeder aanwezig is) of alleen oestrogeen (als een hysterectomie uitgevoerd werd) versus placebo bij gezonde postmenopauzale vrouwen van 50-79 jaar uit de WHI-studies, in termen van borstkankerincidentie en mortaliteit door borstkanker?

Achtergrond

Minerva besloot in 2013, op basis van een systematische review van studies van het Women's Health Initiative (WHI) bij gezonde vrouwen tussen 50-79 jaar, dat hormonale substitutietherapie (HST) niet geïndiceerd is voor de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, dementie of cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen (1,2). Hormonale substitutietherapie was doeltreffend om na de menopauze fracturen door osteoporose te voorkomen. Deze behandelingsoptie is echter alleen gerechtvaardigd bij vrouwen met een hoog risico en voor wie geen andere behandeling mogelijk is. In 2013 waren er onvoldoende gegevens om het langetermijrisico van HST-gebruik bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen onder de 50 jaar in te schatten. In 2020 verscheen een analyse van de twee WHI-studies met een langere follow-up (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- postmenopauzale vrouwen 50-79 jaar
- schriftelijke informed consent
- mammografie bij start van de studie niet suggestief voor kanker
- geen voorgeschiedenis van borstkanker
- verwachte overleving >3 jaar.

Studieprotocol

- het gaat om twee gerandomiseerde studies, één bij vrouwen met intacte baarmoeder en één bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen
 - interventie:
 - intacte baarmoeder: 0,625 mg/dag geconjugeerd equinoestrogeen (CEE) plus 2,5 mg/dag medroxyprogesteronacetaat (MPA)
 - hysterectomie: 0,625 mg/dag CEE alleen
 - comparator: placebo.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: incidentie van borstkanker
- secundaire eindpunten:
 - overlijden door borstkanker (borstkanker gevolgd door overlijden toegeschreven aan borstkanker)
 - overlijden na borstkanker (borstkanker gevolgd door overlijden als gevolg van gelijk welke oorzaak).

Resultaten

- in totaal namen 27 347 postmenopauzale vrouwen (mediane leeftijd 63 jaar) deel aan de twee studies over hormonale therapie; van de groep vrouwen met een baarmoeder werden er 8 506 gerandomiseerd naar CEE plus MPA versus 8 102 naar placebo; in de groep vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan, werden er 5 310 gerandomiseerd naar CEE versus 5 429 naar placebo; de eerste groep (mediane follow-up 18,9 jaar) werd stopgezet in 2002 na een mediane interventietijd van 5,6 jaar en de tweede groep (mediane follow-up 16,2 jaar) in 2004 na een mediane interventietijd van 7,2 jaar
- primair eindpunt:
 - CEE: significant lagere incidentie van borstkanker met HST: 238 gevallen (jaarlijkse incidentie 0,30%) versus 296 (jaarlijkse incidentie 0,37%): HR van 0,78 (met 95% BI van 0,65 tot 0,93; p=0,005)
 - CEE + MPA: significant hogere incidentie van borstkanker met HST: 584 gevallen (jaarlijkse incidentie, 0,45%) versus 447 (jaarlijkse incidentie 0,36%): cumulatieve HR 1,28 (met 95% BI van 1,13 tot 1,45; p<0,001)
- secundaire eindpunten:
 - overlijden door borstkanker
 - CEE: significant minder sterfgevallen door borstkanker: 30 (jaarlijkse sterfte, 0,031%) versus 46 (jaarlijkse sterfte, 0,046%) met placebo: HR 0,60 (met 95% BI van 0,37 tot 0,97; p=0,04).
 - CEE + MPA: geen statistisch significant verschil, met 71 sterfgevallen in de behandelingsgroep (jaarlijkse sterfte, 0,045%) versus 53 in de placebogroep (jaarlijkse sterfte, 0,035%): HR 1,35 (met 95% BI van 0,94 tot 1,95; p=0,11).
 - overlijden na borstkanker
 - CEE: geen significant verschil met 100 vrouwen (jaarlijkse sterfte, 0,12%) in de behandelingsgroep versus 121 (jaarlijkse sterfte, 0,15%) in de placebogroep: HR van 0,80 (met 95% BI van 0,60 tot 1,05; p=0,11)
 - CEE + MPA: geen significant verschil met 213 vrouwen (jaarlijkse sterfte, 0,16%) in de behandelingsgroep versus 172 (jaarlijkse sterfte, 0,13%) in de placebogroep: HR 1,19 (met 95% BI van 0,97 tot 1,47; p=0,10).

Besluit van de auteurs

Deze follow-upstudie op lange termijn van twee gerandomiseerde studies vindt een significant verband enerzijds tussen het voorafgaande gebruik van CEE alleen versus placebo en een lagere incidentie van borstkanker en mortaliteit door borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en anderzijds tussen het gebruik van CEE plus MPA versus placebo en een hogere incidentie van borstkanker, zonder significant verschil in mortaliteit door borstkanker, bij vrouwen met een intacte baarmoeder.

Financiering van de studie

Het programma van het Women's Health Initiative werd gefinancierd door het NHLBI, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

Belangenvermenging van de auteurs

Verscheidene auteurs verklaarden belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het voornaamste doel van beide studies was om de baten en de risico's van hormonale therapie te onderzoeken met betrekking tot respectievelijk de preventie van coronaire hartziekten en het optreden van invasieve borstkanker. Beide studies moesten vroegtijdig worden stopgezet: de studie met CEE en MPA in 2002 wegens een overmatig aantal vasculaire complicaties (8 longembolieën, 8 CVA's, 7 coronaire gebeurtenissen) en borstkanker (ongunstige risico-batenverhouding) en de studie met CEE alleen in 2004 wegens een overmatig aantal CVA's (8 per 10 000 vrouwen per behandeljaar). De deelnemers werden per post op de hoogte gebracht dat ze de studiemedicatie onmiddellijk moesten staken. Uit bevestigingen die plaatsvonden 8-12 maanden na de interventie, bleek dat het gebruik van hormonale therapie buiten het protocol beperkt was: 4,3% in de 'CEE+MPA'-groep en 4,5% in de groep met CEE alleen. Uit latere evaluaties, jaarlijks verzameld tussen 2005 en 2010, bleek dat minder dan 4% van de vrouwen zelf hormonale therapie gebruikte. De evaluevaluatie in 2011-2012 wees uit dat het gebruik van hormonale therapie laag bleef (<4%). De in deze publicatie gerapporteerde resultaten zijn dus vrij 'zuiver' en geven interessante informatie over de effecten van hormonale substitutietherapie op het risico om borstkanker te ontwikkelen (vrouwen met een intacte baarmoeder) of borstkanker te vermijden (vrouwen die een hysterectomie ondergingen). De HR's voor het borstkankerrisico bleven in beide studies stabiel na de behandelinterventie. Gezien de vroegtijdige beëindiging van de studie kunnen de niet-significante resultaten voor sterfte door borstkanker alleen als verkennend beschouwd worden door een tekort aan power.

Beoordeling van de resultaten

De enige conclusie die we voor de medische praktijk kunnen trekken is dat dit soort HST niet mag worden gebruikt bij postmenopauzale vrouwen vanwege de cardiovasculaire toxiciteit die met deze hormonale therapie gepaard gaat. De twee studies waren niet alleen opgezet om na te gaan of deze hormonale therapie de incidentie van borstkanker zou verminderen, maar ook of ze beschermt tegen ischemische cardiomyopathie. De studies kwamen echter tot tegenstrijdige bevindingen. De studies werden stopgezet wegens een te hoog aantal complicaties (myocardinfarct, CVA, longembolie), ook al resulteerde dit niet in een verhoogde algemene of cardiovasculaire mortaliteit (4). We benadrukken dat gerandomiseerde studies, om voor de hand liggende ethische redenen, niet de beste manier zijn om de ongewenste effecten van therapeutische interventies aan te tonen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2022 beveelt de US Preventive Services Task Force aan om geen combinatie van oestrogeen en progestageen voor te schrijven in het kader van de primaire preventie van chronische aandoeningen bij postmenopauzale vrouwen en evenmin oestrogeen voor hetzelfde doel te gebruiken bij postmenopauzale vrouwen die een hysterectomie ondergingen (5). Het Franse tijdschrift *Prescrire* stelt dat hormonale behandelingen voor de menopauze, lokaal of algemeen, moeten worden vermeden bij vrouwen met een risico van arteriële of veneuze trombo-embolische gebeurtenissen of van oestrogeenafhankelijke tumoren zoals borst- of endometriumkanker (6). Om problemen van vaginale droogheid te beperken, is, bij onvoldoende effect van een hydraterende of lubrificerende vaginale gel, een vaginaal oestrogeen met minimale werkzame dosis te overwegen voor patiënten met ernstig ongemak. Hormonale substitutietherapie met minimale werkzame dosis en de kortst mogelijke duur is een optie bij zeer ernstig ongemak dat niet kan worden verlicht.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van deze follow-upstudie op lange termijn van twee gerandomiseerde studies is er enerzijds een significant verband tussen het gebruik van CEE versus placebo bij vrouwen die reeds een hysterectomie hebben ondergaan en een lagere incidentie van borstkanker en mortaliteit door borstkanker, en anderzijds een significant verband tussen het gebruik van CEE plus MPA versus placebo

bij vrouwen met een intacte baarmoeder en een hogere incidentie van borstkanker, maar zonder significant verschil in mortaliteit door borstkanker. Minerva oordeelt dat deze hormonale behandelingen moeten worden vermeden vanwege hun ongunstige risico-batenverhouding en dat de aanbeveling uit 2013 over hormonale substitutietherapie overeind blijft.

Referenties

1. De Weirdt S, Lemiengre M. Hormonale substitutietherapie ter preventie van postmenopauzale chronische aandoeningen? Minerva Duiding 15/10/2013.
2. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00466
3. 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
4. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927-38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
5. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;328:1740-6. DOI: 10.1001/jama.2022.18625
6. Rédaction Prescrire. Troubles liés à la ménopause. L'essentiel sur les soins de premier choix. Prescrire, actualisation sept. 2022.