

Informatie voor de arts

ADVIES OVER DE VEILIGHEID VAN HST: NA AFWEGING VAN VOOR- EN NADELEN BLIJKT HST ONGESCHIKT TE ZIJN ALS EERSTELIJSBEHANDELING VOOR DE PREVENTIE VAN OSTEOPOROSE

Geachte arts,

In deze brief geven wij u informatie over het nieuwste advies met betrekking tot (HST). Het advies is gebaseerd op een onderzoek naar de voor- en nadelen van HST op lange termijn in de goedgekeurde indicaties. Het onderzoek is uitgevoerd door een werkgroep van HST-deskundigen van het *Europese Comité voor Farmaceutische Specialiteiten* (CPMP).

In dit onderzoek zijn de nieuwste resultaten verwerkt van twee grote Britse studies, de *Women's Health Initiative (WHI) trial*¹ en de *Million Women Study*². Het onderzoek wordt onderschreven door het CPMP en door de *nationale registratieautoriteiten van de EU lidstaten waaronder het Nederlandse College ter Beoordeling Geneesmiddelen*. De belangrijkste conclusies van het onderzoek zijn:

- **De balans van voor- en nadelen van HST is gunstig voor de behandeling van menopauzeklachten. Hierbij dient de minimale effectieve dosis te worden gebruikt, voor een zo kort mogelijke duur.**
- **De balans van voor- en nadelen maakt HST ongeschikt als eerstelijnsbehandeling voor de preventie van osteoporose.**
- **Bij gezonde vrouwen zonder symptomen is de verhouding van voor- en nadelen van HST over het algemeen ongunstig.**

In de hele EU zal op zeer korte termijn de productinformatie worden aangepast als gevolg van deze aanbevelingen en de gegevens waarop zij zijn gebaseerd.

Achtergrond

Recente veiligheidsgegevens

Omdat nieuwe gegevens beschikbaar kwamen, is de veiligheid van HST opnieuw zorgvuldig bestudeerd door de Europese Pharmacovigilance werkgroep voor toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen en het CPMP. Na beëindiging van het onderzoek naar combinatie-HST (oestrogeen en progestageen) van de *WHI trial*, werd in december 2002 belangrijke informatie over de langetermijnrisico's van HST opgenomen in de officiële productinformatie van HST producten. De nieuwe informatie bevatte gegevens over borstkanker, ziekten van de kransslagaders, CVA en ovariumkanker.

In augustus van dit jaar werden de gegevens uit een grote Britse studie, de *Million Women Study*, gepubliceerd in *The Lancet*. In deze studie werden de effecten onderzocht van specifieke types van HST en tibolon op de incidentie van borstkanker bij bijna een miljoen postmenopauzale vrouwen in het Verenigd Koninkrijk. Deze studie bevestigt de eerder beschreven kleine toename van het risico van borstkanker bij het gebruik van producten met **alleen een oestrogeen** (RR = 1,30 versus geen HST) en toont aan dat de toename van het risico bij het gebruik van een **combinatietherapie van oestrogeen en een progestageen** (zowel bij continue als bij sequentiële therapie) aanmerkelijk groter is (RR = 2,00 versus geen HST). Tibolon geeft ook een significante verhoging van het risico van borstkanker, maar in geringere mate dan combinatie-HST (RR = 1,45 versus geen HST). Bij alle preparaten is de toename van de kans op borstkanker afhankelijk van de duur van de behandeling. De kans neemt weer af vanaf

het moment dat de HST wordt gestaakt en na vijf jaar is het risico weer hetzelfde als bij vrouwen die nooit HST hebben gebruikt. Er blijkt geen verschil te zijn in het risico van borstkanker tussen specifieke preparaten of hun wijze van toediening binnen de groepen van producten met alleen een oestrogeen en die met verschillende soorten van combinatie-HST.

Het geschatte aantal extra gevallen van borstkanker na vijf en tien jaar combinatie-HST was in de *Million Women Study* en de *WHI trial* vrijwel gelijk (zie tabel).

Het effect van HST met alleen een oestrogeen en combinatie-HST op de cumulatieve incidentie van borst- en endometriumkanker (gegevens uit de *Million Women Study*³).

Duur van het gebruik van HST (vanaf de leeftijd van 50 jaar)	Aantal extra gevallen van kanker per 1000 vrouwen op de leeftijd van 65 jaar	
	Borst*	Endometrium [§]
Geen HST	32	5
Alleen Oestrogeen		
≤5 jaar	1,5	4
5-10 jaar	5	10
Oestrogeen-progestageen		
≤5 jaar	6	0
5-10 jaar	19	<2 [#]

#Er is mogelijk een verschil in risico van endometriumkanker tussen continue en sequentiële HST

De nieuwste Europese onderzoeksresultaten over de voor- en nadelen van HST

De WHI, de *Million Women Study* en eerdere onderzoeken tonen aan dat het gebruik van HST met alleen een oestrogeen de kans op borstkanker, endometriumkanker en mogelijk ook ovariumkanker verhoogt, afhankelijk van de duur van de behandeling. Uit de *Million Women Study* komt naar voren dat er bij **combinatie-HST** een verhoogde kans bestaat op borstkanker, een kans die aanmerkelijk hoger is dan bij middelen met alleen een oestrogeen. Aan de andere kant blijkt dat combinatie-HST de kans op endometriumkanker, dat in verband wordt gebracht met HST met alleen een oestrogeen, vermindert en zelfs kan voorkomen. Er zijn geen aanwijzingen voor een gunstig effect van HST op hart- en vaatziekten. Integendeel, er is aangetoond dat HST de kans op hartinfarct en veneuze trombo-embolie verhoogt, vooral gedurende het eerste jaar van het gebruik. Ook het risico van ischemisch CVA is groter. De kans op de meeste van deze aandoeningen neemt met de leeftijd toe. Met andere woorden, het totale risico is groter naarmate men langer HST gebruikt. HST heeft geen positief effect op de cognitieve functies en kan de kans op dementie bij oudere vrouwen doen toenemen. HST heeft ook geen gunstig effect op de kwaliteit van leven bij vrouwen die geen menopauzeklachten hebben.

De voordelen van HST zijn de duidelijke verbetering van menopauzeklachten en de preventie van osteoporose en fracturen op de lange termijn. HST vermindert ook de kans op kanker van het colon en het rectum.

Ondanks het positieve effect op de preventie van osteoporose, was de conclusie van het onderzoek dat de verhouding van voor- en nadelen zodanig is dat HST niet langer kan worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling voor de preventie van osteoporose.

Om welke producten gaat het?

De conclusies van het onderzoek hebben betrekking op **alle** conventionele HST-producten die zijn goedgekeurd voor de preventie van osteoporose, zowel de producten met alleen een oestrogeen als de combinatieproducten (oestrogeen plus progestageen).

Advies voor voorschrijvende artsen

Kortdurende behandeling van menopauzeklachten

De resultaten van dit onderzoek hebben geen gevolgen voor vrouwen die kortdurend HST gebruiken voor de behandeling van menopauzeklachten, omdat men verwacht dat bij de meeste vrouwen de voordelen van het gebruik opwegen tegen de nadelen. Aangeraden wordt wel om een zo laag mogelijke effectieve dosis te gebruiken, voor een zo kort mogelijke duur. Iedere beslissing om met HST te beginnen moet worden genomen op *individuele* basis, waarbij de vrouw goed moet worden geïnformeerd. De behandeling moet ten minste éénmaal per jaar worden beoordeeld in het licht van nieuwe inzichten en van eventuele veranderingen van de risicofactoren bij de vrouw.

HST kan nog wel worden gebruikt voor de behandeling van menopauzeklachten bij vrouwen jonger dan vijftig jaar bij wie de menopauze vroeg is begonnen.

Preventie van osteoporose

HRT is niet de eerstelijnsbehandeling voor de preventie van osteoporose voor langdurige toepassing bij vrouwen met een verhoogd risico van fracturen. HST blijft een mogelijkheid voor postmenopauzale vrouwen met een hoog risico van fracturen, die andere vormen van preventieve therapie voor osteoporose niet verdragen of daar een contra-indicatie voor hebben. In die gevallen moeten de voor- en nadelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Gezonde postmenopauzale vrouwen

De verhouding van voor- en nadelen van HST met verschillende oestrogeen- en progestageencombinaties bij gezonde vrouwen zonder climacterische symptomen is over het algemeen ongunstig.

Het is niet nodig om reeds ingestelde behandelingen direct te veranderen, maar bij vrouwen die HST krijgen als langetermijnprofyaxe moet de behandeling bij de eerstvolgende controle worden herzien.

Informatiebronnen

Er is eveneens een informatiefolder voor vrouwen beschikbaar. Deze en andere gedetailleerde informatie over de veiligheid van HST is verkrijgbaar bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): www.cbg-meb.nl.

Telefonisch kunt u informatie inwinnen op nummer: 070-3567532.

Nadere informatie is eveneens beschikbaar op de websites van EMEA (www.emea.eu.int) en van de *European Heads of Medicines Regulatory Agencies* (<http://heads.medagencies.org>).

Opmerking

Op korte termijn zal slechts een beperking in de productinformatie worden opgenomen met betrekking tot de indicatie preventie van osteoporose. De volledige teksten van de productinformatie en bijsluiter zullen daarna zo snel mogelijk worden herzien.

Literatuur:

1 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.

JAMA 2002; 288:321-333. www.jama.com.

2 Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419.
www.thelancet.com.