

Hormonale substitutietherapie : Kommentaar bij de “Womens Health Initiative” studie

Het recente artikel in de JAMA (Journal American Medical Association) met de eerste resultaten van de Womens’s Health Initiative (WHI) lokte nogal wat perscommentaar uit. Een dergelijk persbericht zal bij veel vrouwen die HRT innemen alsook bij hun huisarts of gynaecoloog vragen oproepen.

De studie en zijn resultaten.

De WHI onderzocht de voor- en nadelen van HRT bij gezonde Amerikaanse vrouwen. Eén groep nam dagelijks HRT (0.625mg geconjugeerde oestrogenen – premarin- samen met 2.5 mg medroxyprogesterone acetaat –Premplus-) en de andere groep nam geen HRT. Het onderzoek was een grote prospectief gerandomiseerde trial. Over een periode

	Aantal gevallen/10.000 vrouwen/jaar	
	Geen HRT	Wel HRT
Borstkanker	30	38
Hartinfarct	30	37
Hersenbloeding	21	29
Veneuze trombose	16	34
Heupfractuur	15	10
Colonkanker	16	10
<i>Er was geen verschil in het aantal mensen dat aan een van deze aandoeningen stierf.</i>		

van 5 jaar gaf dit een relatief risico (hazard ratio ; HR ; de verhouding van het risico bij vrouwen die behandeld werden over het risico van vrouwen die niet behandeld werden) van 1.29 voor myocardinfarct, van 1.41 voor hersenbloeding, van 2.12 voor veneuze thrombosen, van 1.26 voor borstkanker, van 0.63 voor colonkanker, 0.83 voor baarmoederlichaamkanker en van 0.76 voor fracturen van heup of wervelzuil. In absolute cijfers betekent dit voor 10.000 vrouwen per jaar een toename met 7 hartinfarcten, 8 hersenbloedingen, 18 trombosen, 8 thrombosen met longembool en 8 borstcarcinomen en een afname met 6 colonkankers en 5 heupfracturen.

De interpretatie van deze resultaten

1. De studie als dusdanig een RCT versus een epidemiologische studie.

De auteurs formuleren als enig besluit dat deze therapie dus niet moet worden gebruikt als preventie van hartinfarct. Als dusdanig is dit een bevestiging van de HERS studie die ook geen duidelijk nut kon aantonen wanneer deze producten gebruikt werden als secundaire preventie, dwz bij vrouwen die reeds een infarct gedaan hadden. De resultaten van beide studies zijn enigszins verrassend, gezien beide prospectief gerandomiseerde onderzoeken werden opgezet nadat een reeks grote epidemiologische studies een reductie van cardiovasculaire accidenten hadden aangetoond met 40% tot 50%. Over de interpretatie van deze verschillen zal nog veel inkt vloeien, gezien dit ten dele afhangt van de bril waarmee men kijkt. Onbetwistbaar is het feit dat beide soorten studies niet bij dezelfde groep vrouwen zijn uitgevoerd. In de epidemiologische studies (met een vermindering van hartinfarcten met 50%) zijn alle patiënten opgenomen (dwz ook de magere en de heel dikke, ook de diabetes en de hypertensie etc) die alle soorten hormonen nemen. Ze zijn als dusdanig een goede parameter van wat er echt gebeurt op bevolkingsniveau. De kritiek die men op deze studies kan hebben, is dat vrouwen die spontaan kiezen voor een hormonale behandeling verschillend zijn van deze die geen hormonen wensen. De vermindering in cardiovasculaire accidenten zou dan niet een gevolg zijn van de inname van hormonen, maar van het feit dat zij van bij het begin een lager risico zouden hebben. Hormoongebruikers zijn gemiddeld minder zwaarlijvig, hebben andere voedingsgewoonten, doen meer aan sport en hebben misschien alles samen een betere gezondheid. De resultaten van de huidige WHI-studie (met een minimale verhoging van het risico op cardiovasculaire accidenten) zijn bekomen in een gerandomiseerde klinische studie, en zijn strikt genomen alleen van toepassing voor die groep vrouwen die aan de deelnamevoorwaarden voor deze studie beantwoordden, en enkel voor die dosis en die producten welke werden toegediend. Uit de gegevens blijkt

dat de vrouwen die onderzocht werden erg zwaarlijvig waren (een derde zelfs massief obees ; gemiddeld tussen 70 en 100 kg)), en rekening houdend met de Amerikaanse ziekteverzekering worden dit soort langdurige placebo gecontroleerde studies vooral uitgevoerd bij een socio-economische groep, die ongetwijfeld verschillend is van de doorsneepatiënt voor veel aspecten van leven, wonen en gezondheid. De besluiten van deze studie gewoon doortrekken naar de ganse populatie en voor alle producten mag wetenschappelijk niet, zoals ook door de auteurs aangegeven. Net hier zijn er fundamentele meningsverschillen over het belang en de interpretatie van de RCT (randomised clinical trial). Methodologisch en wiskundig is de RCT ontegensprekelijk een perfecte vorm van onderzoek omdat er geen vertekening van de resultaten is. Anderzijds gelden de resultaten alleen voor die personen die aan de deelnamevoorwaarden voldeden en is elke veralgemening eigenlijk niet geoorloofd. Specifiek voor deze studie betreft het zwaarlijvige Amerikaanse dames van gemiddeld 68 jaar. De patiënten zijn erg geselecteerd wat het belang voor de ganse bevolking afzwakt : van 180.000 patiënten zonder hysterectomie hebben slechts 18.000 vrouwen deelgenomen en hiervan heeft 40% de behandeling vroegtijdig gestopt. De manier van recrutereren, het feit dat de grote meerderheid bij het begin geen hormonen nam alhoewel gemiddeld meer dan 60 jaar oud en dat 40% de behandeling stopte, samen met de zwaarlijvigheid maken duidelijk dat het over een zeer specifieke groep gaat, en dat de resultaten niet zomaar mogen geëxtrapoleerd worden naar alle vrouwen.

2. *De interpretatie van deze studie* .

-Sommige resultaten van deze WHI-studie zijn dezelfde **en bevestigen de resultaten van de epidemiologische studies** over hormoongebruik. Met grote zekerheid mogen we als vaststaand aannemen dat hormoonsubstitutie osteoporose voorkomt en ook de fractures die hiervan het gevolg zijn, dat de kans op een colonkanker met 50% vermindert en dat ook de kans op een baarmoederlichaamkanker vermindert. Ook de lichte toename van thromboembolieën door hormoongebruik wordt bevestigd. De toename is echter minimaal en kleiner dan deze van orale contraceptie (“de pil”). De kans op een diepe veneuse thrombose komt normaal voor bij 2 vrouwen/10.000/jaar. De kans neemt toe tot 4/10.000/jaar door hormoongebruik na de menopauze, en tot 6/10.000/jaar door orale contraceptie. Hetgeen iedere clinicus vermoedde, namelijk dat men best voorzichtig is bij vrouwen met een verhoogd risico op thrombosen, wordt nu in deze studie bevestigd. Voor het eerst werd aangetoond dat een voorgeschiedenis van thrombose met een verhoogd risico gepaard gaat.

-Ook de epidemiologische gegevens over borstkanker worden volledig bevestigd. Deze Amerikaanse studie vond een toename van het aantal borstkankers met 26% en dit is vergelijkbaar met wat we vroeger reeds wisten door epidemiologische studies met een verhoogd risico met 35%. Om te begrijpen dat een verhoging van het risico met 26% erg klein is, moet men weten dat zwaarlijvigheid of alcoholinname, op zich, het risico reeds verhogen met 60%, en dat, ter voorbeeld, indien je eerste kind geboren wordt na de leeftijd van 30 jaar, het risico zelfs nog lichtjes hoger ligt. Een andere manier om dit uit te drukken is te stellen dat na langdurig gebruik van hormonen bij 1000 vrouwen er over een periode van 20 jaar 75 borstkankers zullen ontdekt worden ipv 60 indien geen hormonen genomen worden. Over het belang van deze toename in het aantal borstkankers dat ontdekt wordt bestaat nog geen eensgezindheid. Dat bij iets meer vrouwen een borstkanker ontdekt wordt, betekent immers niet noodzakelijk dat door hormoongebruik meer vrouwen een borstkanker krijgen of aan borstkanker zullen overlijden. Men weet dat, en hierover is iedereen het eens , dat hormonen de meestal reeds bestaande borstkankers sneller zullen laten groeien. Daardoor zal men er ook meer ontdekken. Terzelfdertijd betekent dit ook dat de detectie vroegtijdiger gebeurt. Bovendien zijn volgens sommigen, maar hierover zijn niet alle studies eenduidig, de kankers ontdekt tijdens het gebruik van hormonen na de menopauze minder agressief

met een betere prognose en met minder kans op uitzaaiingen. Hieruit volgt de hypothese dat de overleving beter zou zijn ; de Amerikaanse studie stelt dat er op de korte periode van opvolging van 5,2 jaar er niet meer sterftes waren door borstkanker. Het feit dat de toename in borstkankers pas na enkele jaren duidelijk wordt in deze WHI studie, past in de visie dat de groei van bestaande borstkankers versneld wordt en dat er hierdoor meer ontdekt worden. Rekening houdend met de schattingen over het aantal subklinische borstkankers in deze leeftijdsgroepen (het is geweten dat 1 vrouw op 10 borstkanker zal krijgen) is het bijna verwonderlijk dat niet meer kankers in hun groei versneld worden. Het is dan ook te betreuren dat deze studie vroegtijdig gestopt werd owv het verhoogde aantal borstkankers.

-Wat cardiovasculaire accidenten betreft zijn de epidemiologische gegevens (een sterke vermindering van risico) en de gegevens van deze studie (een minimale verhoging) echt contradictorisch. Strict wetenschappelijk moet men stellen dat beide soorten studies hun specifieke beperkingen hebben zoals reeds uitgelegd. Als praktisch besluit voor de patiënt betekent dit dat men best rekening houdt met de individuele risico's van patiënten, en dat oestrogenen alleen of met weinig progestagenen bij vrouwen zonder baarmoeder misschien te verkiezen zijn. De resultaten van andere grote nog lopende studies zullen hopelijk hierop een antwoord geven, maar terecht mag gevreesd worden dat de patiëntselectie ook in deze studies dezelfde vertekening zal geven. Alles samen genomen, is het spijtig dat de vermindering van cardiovasculaire accidenten met 50% niet duidelijk werd geconfirmeerd. De minimale verhoging in deze studie is anderzijds geen argument tegen het gebruik van hormonen.

-Het moet worden beklemtoond dat er geen conclusies kunnen worden getrokken over specifieke hormonen en hun dosissen. Dit geldt zowel voor de geconjugeerde oestrogenen versus het zuivere oestradiol, als voor de multiële progestagenen die gebruikt worden. Dit kan worden vergeleken met de discussie rond orale contraceptie waarbij nieuwere pillen met nieuwe progestativa geïntroduceerd werden omdat verwacht werd dat ze een gunstiger effect zouden hebben op hart en bloedvaten. Na rapporten over een verhoging van thrombosen ipv een verlaging is er veel verwarring geweest. Men mag aannemen dat de geobserveerde effecten kunnen worden verklaard door het feit dat de nieuwere "pillen" vooral aan patiënten met een verhoogd risico werden voorgeschreven omdat men verwachtte dat ze beter waren. Praktisch is het ondertussen wel duidelijk dat er voorlopig geen echte argumenten zijn om een soort hormoon boven het andere te verkiezen.

Besluit

Als besluit is deze laatste WHI-studie over oestro-progestageengebruik na de menopauze een goed uitgevoerde grote studie die bevestigt dat hormonen na de menopauze de kans op osteoporose en op colonkanker verminderen. Ook het gunstig effect op baarmoederlichaamkanker bij gebruik van oestro-progestagenen wordt bevestigd. De gekende gegevens over een lichte toename in het aantal ontdekte borstkankers worden eveneens bevestigd. Over de interpretatie hiervan is er nog geen eensgezindheid. Sommigen nemen aan dat dit volledig kan worden verklaard door de snellere groei, die dan leidt tot vroegtijdige opsporing van minder agressieve kankers met minder uitzaaiingen, hetgeen eerder een pluspunt zou zijn. Het minimaal verhoogd risico op thrombo-embolieën is nogmaals bevestigd maar het gebruik van hormonen als primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire accidenten blijft onduidelijk.

Voor de patiënt en de dokter betekent dit dat

(1) voorzichtigheid geboden is bij patiënten met een voorgeschiedenis van thrombo-embolieën of een risico op cardiovasculaire accidenten,

- (2) dat het borstcarcinoomrisico (of eerder de vermindering van het risico) best met de patiënt wordt besproken,
- (3) dat er medisch geen argumenten zijn om patiënten een hormonale therapie te onthouden en
- (4) dat de verhoging van de kwaliteit van het leven erg belangrijk blijft. Hierop wordt niet ingegaan gezien dit in de WHI studie niet aan bod komt. Tenslotte is de discussie die sinds meer dan 15 jaar bestaat over verschillen in het type en de dosis van oestrogenen en progestagenen nog eens opgeflakkerd zonder dat iemand hierover een sluitend antwoord heeft. Rekening houdend met de hooguit minieme verschillen verwacht men zelfs geen antwoord in de volgende decennia.