

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN TAMOXIFEN

Een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen wordt toegepast bij hormoonreceptor-positief borstcarcinoom, enerzijds als palliatieve behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom, anderzijds als adjuvante hormonale behandeling bij vrouwen met een primair invasief borstcarcinoom. De voordelen van een dergelijke behandeling wegen duidelijk op tegenover de ongewenste effecten. De meest ernstige ongewenste effecten van tamoxifen zijn trombo-embolische verwickelingen en maligne endometriale veranderingen. Omwille van dit laatste zijn een jaarlijks gynaecologisch onderzoek en een grondige evaluatie bij abnormale bloedingen noodzakelijk.

Tamoxifen heeft een belangrijke plaats bij de behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom,

- enerzijds als palliatieve behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom [zie ook Folia juni 1999],
- anderzijds als adjuvante hormonale behandeling bij vrouwen met een primair invasief borstcarcinoom [zie ook Folia juni 1999 en augustus 1996].

Op grond van de resultaten van vele gerandomiseerde onderzoeken en enkele meta-analysen zijn de indicaties voor adjuvante hormonale behandeling van borstcarcinoom de laatste jaren geleidelijk uitgebreid. Behalve bij postmenopauzale patiënten met een hormoonreceptor-positief borstcarcinoom en tumor-positieve okselklieren, wordt adjuvante hormonale behandeling ook toegepast bij premenopauzale vrouwen met dezelfde ziektekenmerken, en bij vrouwen zonder tumorpositieve okselklieren in aanwezigheid van prognostisch ongunstige factoren. Het gunstig effect van tamoxifen op de mortaliteit en op het risico van recidieven lijkt het meest uitgesproken wanneer het gedurende een periode van 5 jaar wordt toegediend [*Brit. Med. J.* **322**, 1140 (2001); zie ook Folia juni 1999 en augustus 1996]. Het is dan ook belangrijk de ongewenste effecten van tamoxifen te kennen.

Trombo-embolische verwickelingen

Bij vrouwen op tamoxifen is het risico van diepe veneuze trombose, longembool en cerebrovasculair accident licht verhoogd. Het is niet bekend of dit risico groter is bij vrouwen met risicofactoren voor trombo-embolie. Wel zou het risico groter zijn bij gelijktijdig gebruik van tamoxifen en chemotherapie dan bij elke behandeling afzonderlijk.

Endometriumcarcinoom

In de Folia verschenen reeds meerdere artikels in verband met endometriumcarcinoom en tamoxifen [zie Folia januari 1997, december 1995 en juni 1995]. In 2000 verschenen in de *Lancet* de resultaten van een patiëntcontrole onderzoek («case-control study») naar de omvang van dit risico en de prognose van endometriumcarcinoom bij vrouwen die tamoxifen hadden gebruikt omwille van borstkanker. Er waren in dit onderzoek twee groepen :

- de «cases»: 299 vrouwen met borstkanker en endometriumcarcinoom,
- de «controles»: 860 vrouwen met borstkanker, maar zonder endometriumcarcinoom.

De resultaten suggereren een 50% toename van het risico van endometriumcarcinoom door tamoxifen. Dit komt overeen met een relatief risico van 1,5 (95%-betrouwbaarheidsinterval : 1,1 – 2,1). [In absolute cijfers betekende dit dat 82 van de 299 «cases» (27,4%) recent tamoxifen hadden gebruikt, versus 184 van de 860 «controles» (21,4%).]

Bij de vrouwen die minstens 5 jaar tamoxifen hadden gebruikt, steeg het relatieve risico tot 6,9 (95%-betrouwbaarheidsinterval : 2,4 - 19,4) t.o.v. niet-gebruiksters. [In absolute cijfers betekende dit dat van de 299 «cases» 14 vrouwen (4,7%) gedurende minstens 5 jaar tamoxifen hadden gebruikt; van de 860 «controles» waren dit 10 vrouwen (1,2%).]

In het artikel in de *New England Journal of Medicine* wordt vermeld dat een verdubbeling van het risico van endometriumcarcinoom overeenkomt met ongeveer 80 bijkomende gevallen per 10.000 vrouwen behandeld met tamoxifen gedurende 10 jaar, en dat deze verhoging vooral optreedt bij vrouwen ouder dan 50 jaar.

In de Folia van januari 1997 werd geschreven dat vrouwen op tamoxifen minstens éénmaal per jaar een gynaecologische controle moeten ondergaan in verband met de mogelijkheid van endometriale veranderingen, en dat bij abnormale vaginale bloedingen een grondige evaluatie noodzakelijk is. Dit advies blijft correct. Periodieke screening op endometriumcarcinoom door biopsie of transvaginale sonografie is niet zinvol gezien de hoge frequentie van vals-positieve resultaten en de mogelijke complicaties van de screening zelf.

Andere ongewenste effecten

Menopauzale symptomen zoals warmte-opwellingen en vaginale afscheiding zijn de meest frequente ongewenste effecten van tamoxifen; deze treden frequenter op bij premenopauzale vrouwen. Bij premenopauzale vrouwen kan tamoxifen een daling van de botdensiteit veroorzaken. Bij postmenopauzale vrouwen daarentegen behoudt tamoxifen de botdensiteit, maar het is onzeker of het risico van vertebrale fracturen of heupfracturen daalt. Tamoxifen kan in zeldzame gevallen reversibele retinopathie en cataract (0,3 bijkomende gevallen van cataract per 10.000 vrouwen per jaar) veroorzaken [n.v.d.r.: alsook verslechtering van bestaande hypertriglyceridemie]. Een geringe verhoging van het risico van goedaardige ovariumcysten is gerapporteerd. Tamoxifen wordt frequent in verband gebracht met depressie en gewichtstoename, maar in meerdere studies waren de frequentie en de ernst van deze ongewenste effecten gelijkaardig in de tamoxifen- en de placebogroep.

Naar L. Bergman et al.: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* **356**, 881-887 (2000)

K. Gelmon: One step forward or one step back with tamoxifen? *Lancet* **356**, 868-869 (2000)

K. Senior: Screening unnecessary for women taking tamoxifen. *Lancet* **356**, 1415 (2000)

N.E.E. Vogel et al.: Tamoxifen; ruimere indicaties, uitgebreidere controle? *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* **145**, 1041-1043 (2001)

C.L. Shapiro en A. Recht : Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New Engl. J. Med.* **344**, 1997-2008 (2001)