

In de HOPE-studie was de initiële bloeddruk lager dan in de PROGRESS-studie, en ging het om patiënten bij wie de bloeddruk onder controle was. De onderzoekers en de auteurs van een bijbehorend editoriaal stellen dat het gunstig effect van ramipril in de HOPE-studie dan ook niet te verklaren is door het bloeddrukverlagend effect alleen. Dit lijkt volgens sommigen echter verre van bewezen [zie o.a. de lezersbrieven in de *British Medical Journal* die naar aanleiding van de studie verschenen].

In een meta-analyse die in 2001 in de *Lancet* verscheen, werd de relatie tussen het protectief effect ten opzichte van cardiovasculaire accidenten en het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva onderzocht, met inclusie van zowel placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies (zoals de HOPE-studie en de PROGRESS-studie) als gerandomiseerde studies waarbij antihypertensiva onderling werden vergeleken. De bevindingen suggereren dat de verschillen in uitkomst tussen de gerandomiseerde groepen in deze studies te verklaren zijn door verschillen in bereikte bloeddruk, ook al zijn deze verschillen (b.v. in de HOPE-studie) soms gering.

Hypertensie blijft de belangrijkste risicofactor voor cardiovasculaire accidenten, met inbegrip van cerebrovasculair accident. Voor alle antihypertensiva kan het protectief effect ten opzichte van cardiovasculaire accidenten wellicht verklaard worden door hun bloeddrukverlagend effect.

Naar J. Bosch et al.: Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomised trial. *Brit. Med. J.* **324**, 1-5 (2002)

Een klein beetje PROGRESSie. *Geneesmiddelenbulletin* **36**, 47-48 (2002)

Preventing stroke with ramipril (letters). *Brit. Med. J.* **325**, 439-441 (2002)

PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* **358**, 1033-1041 (2001)

J. Schrader en S. Lüders: Preventing stroke. High risk patients should receive ramipril irrespective of their blood pressure (Editorial). *Brit. Med. J.* **324**, 687-688 (2002)

J. A. Staessen en J. Wang: Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke (Commentary). *Lancet* **358**, 1026-1027 (2001)

J.A. Staessen et al.: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* **358**: 1305-1315 (2001)

EVOLUTIES IN DE BEHANDELING VAN BORSTKANKER

Bij hormoonreceptor-positief gemetastaseerd borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen wordt tamoxifen beschouwd als eerste keuze. Recente gerandomiseerde studies tonen bij dergelijke patiënten een grotere doeltreffendheid voor de aromatase-inhibitoren dan voor tamoxifen in termen van evolutie van de ziekte, en een geringer risico van endometriale en trombo-embolische complicaties. De aromatase-inhibitoren lijken dan ook veelbelovend te zijn als eerste keuze bij de behandeling van hormoonreceptor-positief gemetastaseerd borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen. Bij vrouwen met niet-gemetastaseerd borstcarcinoom zijn met de aromatase-inhibitoren preliminair bemoedigende resultaten gepubliceerd, maar een follow-up op lange termijn is noodzakelijk. Sedert kort wordt ook trastuzumab, een monoklonaal antilichaam, voorgesteld voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde borstcarcinomen, in het bijzonder na falen van chemotherapie.

De medicamenteuze behandeling van borstkanker was reeds onderwerp van een artikel in de Folia van augustus 1996 en juni 1999. Sedertdien zijn er dankzij de ontwikkeling van nieuwe moleculen en de resultaten van recente studies nieuwe therapeutische mogelijkheden gekomen.

Aromatase-inhibitoren

In België zijn momenteel *anastrozol* en *letrozol*, twee reversibele niet-steroïdale inhibitoren van het aromatase, en *exemestan*, een irreversibele steroïdale inactivator van het aromatase, beschikbaar. Zij gaan de omzetting van androgenen naar oestrogenen tegen; dit leidt bij postmenopauzale vrouwen - niet bij premenopauzale vrouwen - tot een daling van de oestrogeenspiegels.

Recent zijn in meerdere gerandomiseerde studies de doeltreffendheid en veiligheid van de aromatase-inhibitoren vergeleken met deze van tamoxifen voor de behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen.

- Bij de behandeling van *gemetastaseerde borstkanker* was de doeltreffendheid voor wat betreft progressie van de ziekte, licht maar significant hoger voor de aromatase-inhibitoren dan voor tamoxifen. [N.v.d.r.: een effect op de overleving op lange termijn is evenwel met de aromatase-inhibitoren niet aangetoond.] De aromatase-inhibitoren worden in het algemeen goed verdragen, en het risico van trombo-embolische en endometriale complicaties lijkt lager dan met tamoxifen [n.v.d.r.: in verband met de ongewenste effecten van tamoxifen, zie ook Folia oktober 2001 en januari 2002]. De aromatase-inhibitoren lijken veelbelovend als eerste keuze bij hormoonreceptorpositief gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen, maar langetermijnstudies zijn noodzakelijk om de ongewenste effecten op lange termijn te preciseren.

- Bij *niet-gemetastaseerde borstkanker* tonen de preliminaire resultaten van een recente, gerandomiseerde studie (de ATAC-studie) voor anastrozol in vergelijking met tamoxifen een betere doeltreffendheid in termen van overleving zonder recidieven na 3 jaar (89,4% in de anastrozolgroep versus 87,4% in de tamoxifengroep), en vermindering van het risico van controlaterale borstkanker (14 gevallen op 3.125 vrouwen in de anastrozolgroep versus 33 gevallen op 3.116 vrouwen in de tamoxifengroep). Associatie van deze middelen was niet doeltreffender dan tamoxifen alleen. Anastrozol werd beter verdragen dan tamoxifen, in het bijzonder voor wat betreft endometriale en trombo-embolische complicaties; het veroorzaakte wel meer fracturen en osteo-articulaire pijn. De onderzoekers vestigen evenwel de aandacht op het feit dat een verlenging van de overleving dankzij anastrozol enkel in de subgroep van vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker werd gezien, en dat de studieresultaten enkel van toepassing zijn op patiënten met recent gediagnosticeerde, niet-gemetastaseerde borstkanker die werden behandeld met chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie, maar die nog niet waren behandeld met tamoxifen. De onderzoekers en de auteur van een commentaar besluiten dat een follow-up op lange termijn noodzakelijk is om de risico-batenverhouding van anastrozol bij de behandeling van niet-gemetastaseerde borstkanker te preciseren. [N.v.d.r.: volgens de *American Society of Clinical Oncology* blijft tamoxifen momenteel de eerste keuze als adjuvante hormonale behandeling van niet-gemetastaseerde borstkanker.]

Trastuzumab

Trastuzumab, een recombinant monoklonaal antilichaam, werd recent gecommercialiseerd voor de behandeling van bepaalde gemetastaseerde borstkankers met overexpressie van HER-2 (*human epidermal growth factor 2*), aangetoond door immunohistochemie. Trastuzumab is aangewezen in monotherapie als tweede keuze na falen van minstens twee chemotherapieschema's op basis van een antracycline (b.v. doxorubicine, epirubicine, idarubicine) en een taxaan, of in combinatie met paclitaxel als eerste keuze wanneer een behandeling met een antracycline niet mogelijk is.

Met trastuzumab bestaat er een risico van ernstige cardiale ongewenste effecten, b.v. hartfalen; associatie met een antracycline, waarvoor de cardiotoxiciteit goed bekend is, moet dus vermeden worden. Hoewel trastuzumab enig nut lijkt te hebben in de aanpak van borstkanker, zijn bijkomende studies noodzakelijk om de plaats ervan ten opzichte van andere behandelingen bij borstkanker te evalueren. Men moet daarenboven rekening houden met de moeilijkheden bij de bepaling van HER-2, met de hoge kostprijs van trastuzumab en met het feit dat de behandeling moet worden verder gezet totdat opnieuw progressie van de ziekte optreedt.

Naar M. Morrow en W. Gradishar: Breast cancer. *Brit. Med. J.* **324**, 410-414 (2002)

The ATAC Trialists' Group: Anastrozol alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* **359**, 2131-2139 (2002)

P. Ravdin: Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* **359**, 2126-2127 (2002)

Trastuzumab. *La Revue Prescrire* **21**, 340-344 (2001)

Trastuzumab, antilichaam in de strijd tegen borstkanker. *Pharma Selecta* **17**, 14-17 (2001)

Specialiteitsnamen

Anastrozol: Arimidex

Exemestan: Aromasin

Letrozol: Femara

Trastuzumab: Herceptin

FLASH

- De resultaten van een dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bevestigen de doeltreffendheid van **fusidinezuur lokaal bij impetigo bij kinderen** [*Brit. Med. J.* **324**, 203-206 (2002); Folia november 1999]. In deze studie werd fusidinezuur (crème aan 1%, driemaal per dag) samen met povidon-jood toegepast, totdat de letsels verdwenen waren (maar maximum gedurende 14 dagen), en dit werd vergeleken met een behandeling op basis van povidon-jood alleen in de controlegroep. Na één week waren 55% van de kinderen in de fusidinezuurgroep genezen, versus 13% in de controlegroep [Number Needed to Treat: 2,3]. Bij 4% van de kinderen in de fusidinezuurgroep en bij 14% van de kinderen in de controlegroep werd na één of twee weken een behandeling met een bijkomend antibioticum gestart, meestal oraal [n.v.d.r.: antibiotica oraal zijn niet aangewezen als initiële behandeling]. Er werd in deze studie die werd uitgevoerd in Nederland, geen resistentie gevonden van *S. aureus* ten opzichte van fusidinezuur. Gezien het lage genezingspercentage in de controlegroep, kan de waarde van povidon-jood bij impetigo in vraag worden gesteld. Uit een systematisch overzicht blijkt dat mupirocine even doeltreffend is als fusidinezuur, maar zoals in de Folia van november 1999 vermeld, wordt mupirocine best voorbehouden voor de lokale bestrijding van meticilline-resistente *S. aureus*-stammen in het vestibulum nasi.