

## CARDIOPROTECTIE IS GEEN INDICATIE VOOR HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE

Observationele studies suggereerden een cardioprotectief effect voor hormonale substitutietherapie. Reeds enkele jaren is geweten dat gerandomiseerde studies bij vrouwen met voorafbestaand coronairlijden, dus in secundaire preventie, een dergelijk effect niet bevestigen. De eerste gerandomiseerde studie naar het cardioprotectief effect van hormonale substitutietherapie bij gezonde postmenopauzale vrouwen, dus in primaire preventie, toont bij vrouwen met uterus ter plaatse geen bemoedigende resultaten voor een associatie van geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat: ten opzichte van placebo was het risico van coronairlijden verhoogd, vooral in het eerste jaar, en na een gemiddelde follow-up van 5,2 jaar was er ook een verhoging van het risico van borstcarcinoom; de totale mortaliteit verschilde niet tussen de twee groepen. Omdat de gunstige effecten op het risico van fractures en colorectaal kanker niet opwogen tegenover de risico's, werd de studie vroeger dan voorzien gestopt. Cardioprotectie is dus geen indicatie van hormonale substitutietherapie, noch in primaire preventie, noch in secundaire preventie. De resultaten van deze studie zijn geen reden tot paniek bij de vrouwen die hormonale substitutietherapie krijgen, maar een individuele herevaluatie van de risico-batenverhouding is aangewezen.

In de Folia is reeds meerdere malen aandacht besteed aan hormonale substitutietherapie, o.a. aan de plaats van een dergelijke behandeling in de preventie van coronairlijden [Folia januari, juli en november 1998]. In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (editie 2001, blz. 198) wordt daarover het volgende vermeld.

« In observationele studies waren bij vrouwen na de menopauze onder oestrogeensubstitutie (al of niet geassocieerd aan progestativa) de cardiovasculaire (vooral coronaire) morbiditeit en mortaliteit lager. Daarentegen kon in gerandomiseerde studies over de secundaire preventie van coronaire aandoeningen (reeds bestaand coronairlijden) met geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat, een protectief effect van oestrogenen niet bevestigd worden. Daarenboven gaat de behandeling gepaard met een hogere incidentie aan trombo-embolische verwikkelingen en galblaasaandoeningen. Het instellen van oestrogeensubstitutie bij voorafbestaand coronairlijden is dus niet geïndiceerd. In afwachting van de resultaten van gerandomiseerde studies in de primaire preventie (geen voorafbestaand coronairlijden) is preventie van coronairlijden dus op zich geen indicatie. »

Recent verschenen de resultaten van de eerste gerandomiseerde studie naar het cardioprotectief effect van hormonale substitutietherapie bij gezonde postmenopauzale vrouwen, dus in primaire preventie, (de « *Women's Health*

*Initiative* »). In deze studie kregen 16.608 vrouwen (leeftijd 50-79 jaar)

- ofwel placebo,
- ofwel een associatie van geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg p.d.) en medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg p.d.).

De primaire eindpunten waren coronairlijden (gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct en cardiale sterfte) en invasieve borstkanker.

Op 31 mei 2002 werd door het Amerikaanse *National Heart, Lung and Blood Institute* beslist de studie bij vrouwen met uterus ter plaatse vroegtijdig stop te zetten. Belangrijkste reden hiervoor was de bevinding dat, na een gemiddelde follow-up van 5,2 jaar, het risico van invasieve borstkanker in de groep met hormonale substitutietherapie hoger was dan in de placebogroep: er werd berekend dat er per 10.000 vrouwen op dit type van hormonale substitutietherapie, 8 bijkomende gevallen van borstkanker per jaar zouden optreden. Ook vond men - vooral in het eerste jaar van gebruik - een hoger risico van coronairlijden in de groep met hormonale substitutietherapie: 7 bijkomende gevallen van coronairlijden per 10.000 vrouwen per jaar. Ook voor een aantal secundaire eindpunten, met name cerebrovasculair accident en longembool, werd een verhoogd risico gevonden. Het risico van colorectale kanker en van fracturen was in de groep met hormonale substitutietherapie daarentegen lager. De totale mortaliteit in de twee groepen was vergelijkbaar.

Hoewel in de « *Women's Health Initiative* » de risicoverhoging van borstkanker, coronairlijden, cerebrovasculair accident en longembool in absolute cijfers laag is, is deze voor de onderzoekers en de auteurs van een bijbehorend editoriaal toch onaantvaardbaar, zeker omdat het hier gaat om een studie in primaire preventie, dus bij gezonde vrouwen. Deze studie laat geen uitspraak toe over andere schemata van hormonale substitutietherapie, maar volgens de auteurs van het editoriaal is het twijfelachtig of de resultaten met andere schemata verschillend zouden zijn. Er dient wel opgemerkt dat de resultaten niet kunnen geëxtrapolerd worden naar de vrouwen die - omwille van hysterectomie - enkel een oestrogeen krijgen. De studie van de « *Women's Health Initiative* » bij dergelijke vrouwen werd tot op heden niet stopgezet.

Naar Writing Group for the Womens's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **288**, 321-333 (2002)

S.W. Fletcher en G.A. Colditz. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* **288**, 366-368 (2002)

## **Nota van de redactie**

Cardioprotectie is geen aanvaardbare indicatie voor hormonale substitutietherapie, noch in primaire preventie, noch in secundaire preventie. Wat met de indicaties verlichting van menopauzale klachten en preventie van osteoporose? Bij kortetermijngebruik ter verlichting van menopauzale klachten dient rekening gehouden te worden met het feit dat in de hierboven vermelde

studie het risico van coronairlijden reeds - en zelfs vooral - verhoogd was in het eerste jaar van gebruik. Het gebruik van hormonale substitutietherapie ter preventie van osteoporose moet kritisch worden geëvalueerd.

---

**Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking**

## **CONTRA-INDICATIE VAN TRIPTANEN BIJ ARTERIELE HYPERTENSIE**

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent de melding van een hypertensieve patiënt met migraine die enkele minuten na een subcutane injectie van sumatriptan een cardio-respiratoire stilstand deed. In de literatuur zijn met sumatriptan meerdere gevallen van majeure cardiovasculaire problemen (myocardinfarct, ventrikelfibrillatie, Prinzmetal-angor, hemiparesie) beschreven, zonder dat het gemakkelijk is het causale verband te beoordelen [*La Revue Prescrire* **15**, 281-284 (1995) en **16**, 345-348 (1996)].

Het is belangrijk er aan te herinneren dat de triptanen - omwille van hun vasoconstrictorische eigenschappen - gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met antecedenten of tekenen van ischemische cardiopathie, cerebrovasculair accident of ischemisch perifeer vaatlijden, alsook bij patiënten met niet-gecontroleerde arteriële hypertensie. Om dezelfde redenen is gelijktijdige toediening van triptanen en ergotderivaten gecontra-indiceerd. We verwijzen U ook naar het artikel "Aanvalsbehandeling van migraine" in de folia van april 1996.

---

## **BRONCHOSPASME DOOR ISOTRETINOÏNE ?**

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent een melding van het optreden van bronchospasme bij een 24-jarige patiënt tijdens een behandeling met isotretinoïne (ROACCUTANE). Bronchospasme trad op na verhoging van de dosis (naar 40 mg p.d. in plaats van 20 mg p.d.). Er trad verbetering op na opnieuw dalen tot de lagere dosis, maar het bronchospasme verdween pas na stoppen van de behandeling. In een artikel in de *British Medical Journal* [**312**, 886 (1996)] worden 18 goed gedocumenteerde gevallen van astma gesignaleerd tijdens behandeling met isotretinoïne. In de rubriek « Ongewenste effecten » van de bijsluiting van ROACCUTANE wordt bronchospasme vermeld. Het mechanisme van dit ongewenst effect is niet bekend, maar zou kunnen te maken hebben met een uitdroging van de mucosa van de respiratoire tractus.