

Afgiftekantoor:  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

# FOLIA

## PHARMACO THERAPEUTICA

Maandelijks tijdschrift  
Oktober 2003  
Volume 30  
Nummer 10

**Themanummer:**  
**HORMONALE SUBSTITUTIE :**  
**STAND VAN ZAKEN IN 2003**  
*blz. 82*

<http://www.bcfi.be>

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Tot voor enkele jaren waren de ideeën in verband met de baten en de risico's van hormonale substitutietherapie (HST) praktisch uitsluitend gebaseerd op observationele studies. Zo werd uit deze observationele studies afgeleid dat HST cardioprotectief was, maar ook jaren geleden werd reeds gewaarschuwd voor de mogelijke bias in dergelijke studies, b.v. dat het precies de gezondere vrouwen zijn die meer gebruik maken van HST (het "healthy user" fenomeen). De laatste jaren zijn echter de resultaten van grootschalige, meestal gerandomiseerde studies ter beschikking gekomen, met belangrijke inzichten omtrent HST.

In dit nummer wordt getracht de huidige stand van zaken samen te vatten. Dit moet aan arts en apotheker toelaten met de vrouw in dialoog te gaan over de wenselijkheid en de risico's van HST. Deze dialoog is essentieel, gezien de enorme druk van publiciteit voor geneesmiddelen en andere behandelingswijzen, en de mythe van de eeuwige jeugd door oestrogenen.

---

**WEBSITE FOLIA EN GECOMMENTAARDE GENEESMIDDELENREPERTORIUM, MET MAANDELIJKSE UPDATING: <http://www.bcfi.be> of <http://www.cbip.be>**

### CORRESPONDENTIE ADMINISTRATIEF (B.V. ADRESWIJZIGINGEN)

BCFI  
p.a. Directoraat-generaal Bescherming  
Volksgezondheid: Geneesmiddelen  
Bischoffsheimlaan 33,  
1000 Brussel  
fax: 02/227.56.46  
e-mail: [bcfi@afigp.fgov.be](mailto:bcfi@afigp.fgov.be)

### INHOUDELIJK

Prof. M. Bogaert  
Heymans Instituut  
De Pintelaan 185,  
9000 Gent  
fax: 09/240.49.88  
e-mail: [Folia@ugent.be](mailto:Folia@ugent.be)

**(let op: dit is het nieuwe e-mailadres)**

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

### REDACTIEBUREAU

M. Bogaert (Universiteit Gent) en J.M. Maloteaux (Universiteit Catholique de Louvain), redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), M.L. Bouffieux (Directoraat-generaal Bescherming Volksgezondheid: Geneesmiddelen, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu), W. Buylaert (Universiteit Gent), G. De Loof (Wetenschappelijke Vereniging der Vlaamse Huisartsen), N. Fierens, R. Gérard (Société Scientifique de Médecine Générale), X. Kurz (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

Verantwoordelijke uitgever:

M. BOGAERT,  
Oudburgweg 30,  
9830 St.-Martens-Latem

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia.

## HORMONALE SUBSTITUTIE: STAND VAN ZAKEN IN 2003

Rond de menopauze vermindert de endogene oestrogeenproductie. Op korte termijn leidt dit bij vele vrouwen tot de typische menopauzale klachten (o.a. vasomotorische symptomen, urogenitale atrofie), en op lange termijn resulteert dit o.a. in verhoogde botresorptie (met verhoogd risico van fracturen) en verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten. In de hoop deze effecten tegen te gaan, wordt bij vele vrouwen hormonale substitutietherapie (HST) gestart. De evidentie over de gewenste en ongewenste effecten van HST was tot enkele jaren geleden vooral afkomstig uit observationeel onderzoek. De resultaten van een aantal recente studies, waarvan sommige gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd, nopen tot een herevaluatie van de risico-batenverhouding van HST.

- HST heeft zeker een gunstig effect op de *menopauzale klachten*. De beslissing om om deze reden HST te starten dient individueel te gebeuren, na afwegen, bij elke vrouw, van de ernst van de klachten en de risico's van de behandeling. De risico's zijn o.a. veneuze trombo-embolie (vanaf de start van de behandeling) en borstkanker (het risico neemt toe met de behandelingsduur); met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat (MPA) werd vanaf het eerste behandelingsjaar ook een verhoogd risico van coronaire accidenten gezien. De keuze van de vrouw zelf, na degelijke voorlichting, is zeer belangrijk. Wanneer vaginale atrofie de enige klacht is, verdient estriol vaginaal de voorkeur. Regelmatige evaluatie van de noodzaak de behandeling verder te zetten, is aangewezen. De dosis oestrogeen zal in ieder geval zo laag mogelijk worden gehouden.
- Er is beperkte evidentie van een preventief effect van HST ten opzichte van *osteoporose en fracturen* en ten opzichte van *colorectale kanker*, maar dit noodzaakt een langetermijnbehandeling, en het nut zal bij de meeste vrouwen niet opwegen tegen de risico's.
- HST gedurende lange termijn ter *preventie van dementie of cardiovasculaire aandoeningen* is niet gerechtvaardigd.

De meeste gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA, maar er is geen evidentie dat andere oestrogeen-progestageenassociaties een beter risicoprofiel zouden hebben. Voor HST met oestrogenen alleen (dus zonder een progestageen), is het niet uit te sluiten dat de effecten enigszins anders zijn.

Voor tibolon zijn de gegevens over veiligheid op lange termijn nog beperkt. Een recente studie toont evenwel ook voor tibolon een verhoogd risico van borstkanker op lange termijn.

In de Folia werd reeds herhaaldelijk aandacht besteed aan hormonale substitutietherapie (HST) [Folia januari, juli, september en november 1998, november 2002]. In de rubriek “Goed om weten” op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) verschenen berichten over het risico van dementie (28 mei 2003) en over het risico van borstkanker (27 juni 2003 en 8 augustus 2003). In dit artikel wordt de huidige evidentie voor de baten en de risico's van HST besproken. Tot enkele jaren gelden waren de meeste gegevens in verband met HST afkomstig uit observationele studies, met hun bekende beperkingen (b.v. *bias* en *confounding factors*). De laatste jaren verschenen meerdere studies met nieuwe informatie over de baten en de risico's van HST; een aantal van deze studies werden gerandomiseerd uitgevoerd. De twee belangrijkste zijn volgende grootschalige, placebo-gecontroleerde en gerandomiseerde studies.

- De *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS-studie, gedurende 4,1 jaar) en het open (niet-blind) vervolg daarop (HERS II-studie, gedurende 2,7 jaar) bij vrouwen met antecedenten van coronairlijden over de combinatie van geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg p.d.) en medroxyprogesteronacetaat (MPA; 2,5 mg p.d.).
- De *Women's Health Initiative* (WHI) bij gezonde postmenopauzale vrouwen: bij de vrouwen met baarmoeder ter plaatse over de combinatie van geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg p.d.) en MPA (2,5 mg p.d.), bij de vrouwen die hysterectomie hadden ondergaan over geconjugeerde oestrogenen alleen (0,625 mg p.d.). De studie-arm bij de vrouwen die de combinatie kregen, werd vroegtijdig stopgezet (na een gemiddelde follow-up van 5,2 jaar). De studie-arm bij de vrouwen op oestrogenen alleen is op dit ogenblik nog lopende.

## Gewenste effecten van hormonale substitutie

### *Behandeling van menopauzale klachten*

HST heeft zeker een gunstig effect op de vasomotorische klachten en de urogenitale atrofie bij de menopauze. De gegevens wijzen voor de vasomotorische klachten op een vergelijkbaar effect van de verschillende toedieningswegen (oraal, transdermaal, intranasaal). Bij urogenitale atrofie is vaginale toediening van estriol even doeltreffend, met minimale systemische resorptie.

De menopauze gaat bij vele vrouwen gepaard met vasomotorische en vaginale klachten. Dikwijls zijn de vasomotorische klachten na 2 jaar verdwenen, maar bij een kwart van de vrouwen pas na 5 jaar of meer.

Meerdere gerandomiseerde studies tonen een gunstig effect van HST op de ernst en de frequentie van de *vasomotorische symptomen*, maar er is in die

studies een belangrijk placebo-effect. De gegevens wijzen op een vergelijkbaar effect voor de verschillende toedieningsvormen (transdermaal, oraal, intranasaal).

In meerdere studies is aangetoond dat oestrogenen (oraal of vaginaal) de symptomen ten gevolge van *vaginale atrofie* verbeteren. Wanneer de klachten beperkt zijn tot genitale atrofie, verdient lokaal gebruik van het biologisch minder actieve estriol de voorkeur: de systemische resorptie is minimaal, en in een patiënt-controle onderzoek werd bij vrouwen die gedurende minstens 5 jaar waren behandeld met vaginaal estriol, geen verhoogd risico van endometriumhyperplasie of -carcinoom gezien [zie ook Folia december 1999, en hieronder bij "Risico van endometriumcarcinoom"].

#### *Preventie van osteoporose en fractures*

HST heeft zeker een gunstig effect op de botdensiteit. De evidentie dat de fractuurincidentie gunstig wordt beïnvloed, is minder sterk. Daarenboven is voor een dergelijk effect langdurige behandeling aangewezen (minstens 5 jaar), en het potentieel gunstig effect van HST weegt bij de meeste vrouwen waarschijnlijk niet op tegen de risico's.

Een aantal observationele studies en een aantal gerandomiseerde studies - zij het van wisselende kwaliteit - toonden een gunstig effect van HST op de botdensiteit en, bij behandeling gedurende minstens 5 jaar, op het risico van fractures ter hoogte van wervels, enkels en mogelijk ook heupen. Meer recent verschenen de HERS (II)-studie en de *Women's Health Initiative*. In de HERS (II)-studie werd geen effect gezien van HST (met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA) op de fractuurincidentie. In de vroegtijdig stopgezette studie-arm van de *Women's Health Initiative* was er ten opzichte van placebo wel een gunstig effect van HST (met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA) op de globale incidentie van breuken (b.v. heup, wervels); het relatief risico bedroeg 0,76 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,69 tot 0,85). Er dient opgemerkt dat de HERS (II)-studie en de *Women's Health Initiative* zich niet specifiek richtten tot vrouwen met verhoogd risico van osteoporose.

#### *Preventie van colorectale kanker*

In observationele studies en in de *Women's Health Initiative*, maar niet in de HERS-studie, vond men een daling van het risico van colonkanker door HST. Het mogelijk gunstig effect weegt waarschijnlijk niet op tegenover de risico's van een behandeling gedurende lange termijn.

## Preventie van cardiovasculair lijden

In tegenstelling tot wat werd gesuggereerd op basis van observationele studies, blijkt uit gerandomiseerde studies dat cardiovasculaire protectie geen indicatie is voor HST, noch in primaire preventie, noch in secundaire preventie. De *Women's Health Initiative* toont voor HST met geconjugeerde oestrogenen en MPA zelfs een verhoogd risico van ischemisch cerebrovasculair accident en van coronaire accidenten.

Een aantal observationele studies (b.v. de *Nurses' Health Study*) suggereerden een cardioprotectief effect voor HST (coronair, cerebrovasculair). Gerandomiseerde studies, zowel bij vrouwen zonder antecedenten van coronairlijden (primaire preventie), als bij vrouwen met voorafbestaand coronairlijden (secundaire preventie) bevestigden een dergelijk effect niet.

- *Primaire preventie*. In de Folia van november 2002 werden de resultaten besproken van de vroegtijdig stopgezette studie-arm van de *Women's Health Initiative* met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA (gemiddelde follow-up van 5,2 jaar).

- *Coronair*. Ten opzichte van placebo was het risico van coronairlijden verhoogd; het relatief risico bedroeg 1,29 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,02 tot 1,63); dit was te wijten aan een stijging van het risico van niet-fataal myocardinfarct. Het risico was reeds verhoogd vanaf het eerste behandelingsjaar.
- *Cerebrovasculair*. Ten opzichte van placebo was het risico van ischemisch cerebrovasculair accident verhoogd; het relatief risico bedroeg 1,44 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,09 tot 1,90). Het risico van hemorragisch cerebrovasculair accident was niet verhoogd.

- *Secundaire preventie*.

- *Coronair*. In de Folia van november 1998 werden de resultaten besproken van de HERS-studie (met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA). Ten opzichte van placebo was er, na een gemiddelde follow-up van 4,1 jaar, geen verschil wat betreft coronairlijden (niet-fataal myocardinfarct, cardiale sterfte). Post-hoc analyse toonde evenwel in de groep met HST een hogere incidentie van cardiovasculaire accidenten tijdens het eerste behandelingsjaar, en een lagere incidentie in het derde tot het vijfde behandelingsjaar. In 2002 verscheen de HERS II-studie: de lagere incidentie van cardiovasculaire accidenten die in het derde tot het vijfde behandelingsjaar waren gezien, werd niet meer gezien in de bijkomende jaren van follow-up, en op het einde van de studie (6,8 jaar) was er geen verschil in coronairlijden tussen de HST- en de placebogroep.

In de *ESPRIT*-studie, bij postmenopauzale vrouwen op HST met oestrogeen alleen (estradiolvaleraat 2 mg p.d.), die een eerste myocardinfarct hadden overleefd, was er na twee jaar geen effect op de incidentie van

een tweede myocardinfact, cardiale sterfte of sterfte door eender welke oorzaak.

- *Cerebrovasculair*. De HERS-studie (bij vrouwen met coronairlijden) en de WEST-studie (*Women's Estrogen for Stroke Trial* bij vrouwen met antecedenten van recent ischemisch cerebrovasculair accident of T.I.A., met gebruik van 1 mg per dag 17 $\beta$ -estradiol en een gemiddelde follow-upduur van 2,8 jaar) tonen geen effect van HST op de incidentie van cerebrovasculair accident.

### *Verbeteren van de cognitieve functie en preventie van dementie*

HST dient niet gestart te worden met de bedoeling de cognitieve functie te verbeteren of dementie te voorkomen. De *Womens's Health Initiative* toont voor HST met geconjugeerde oestrogenen en MPA zelfs een verhoogd risico van dementie.

Observationele studies suggereerden een protectief effect van HST ten opzichte van het optreden van dementie. Gerandomiseerde studies met een combinatie van een oestrogeen en een progestageen bevestigen een dergelijk effect niet.

- De *Women's Health Initiative Memory Study* is een substudie van de *Women's Health Initiative*. Analyse van de gegevens bij de vrouwen uit de vroegtijdig stopgezette studie-arm (met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA) tonen een verhoogd risico van dementie (Alzheimer-dementie, vasculaire dementie of andere) door HST. Er was geen verschil ten opzichte van placebo in verband met optreden van milde cognitieve stoornissen of verandering in globale cognitieve functie.
- Een deelstudie uit de HERS-studie (gemiddelde leeftijd 66 jaar bij de start van de studie) toonde na een gemiddelde follow-up van 4 jaar geen effect van HST op basis van geconjugeerde oestrogenen en MPA op de cognitieve functie.

### **Ongewenste effecten van hormonale substitutie**

#### *Risico van veneuze trombo-embolie*

Oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembol), vooral in het eerste behandlingsjaar. Associatie van een progestageen aan het oestrogeen biedt daartegen geen bescherming. Bij de beslissing HST voor te schrijven, dienen de risicofactoren voor optreden van veneuze trombo-embolie in acht te worden genomen.

Oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembol); associatie van een progestageen aan het oestrogeen

biedt daartegen geen bescherming. Er is evidentie dat het risico het grootst is gedurende het eerste behandelingsjaar, en dat het risico toeneemt met de dosis oestrogeen.

Een verhoging van het risico van veneuze trombo-embolie werd gevonden in de vroegtijdig stopgezette studie-arm van de *Women's Health Initiative* (relatief risico van 2,11 met 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,58 tot 2,82) en in de HERS II-studie (relatief risico van 2,08 met 95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,28 tot 3,40).

Met oestrogeenpreparaten voor transdermale toediening zijn de gegevens tegenstrijdig: sommige studies tonen een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie, terwijl in een recent patiënt-controle onderzoek (de ESTHER-studie) geen verhoogd risico werd gevonden.

Zoals in de Folia van januari 1998 vermeld, is HST absoluut gecontra-indiceerd bij vrouwen met huidige veneuze trombo-embolie. Bij vrouwen met antecedenten van veneuze trombo-embolie en bij vrouwen met obesitas (Body Mass Index > 30), alsook bij immobilisatie, b.v. door trauma of chirurgische ingreep, zal HST met de grootste voorzichtigheid worden voorgeschreven.

#### *Risico van borstkanker*

De *Women's Health Initiative* toont bij vrouwen op de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA pas na een aantal jaren behandeling een verhoogde incidentie van borstkanker, maar reeds na één jaar een verhoogde incidentie van abnormale mammografische bevindingen. Een recent cohort-onderzoek, de *Million Women Study*, toont reeds in het eerste behandelingsjaar een verhoogde incidentie van borstkanker met HST op basis van een oestrogeen-progestageenassociatie, met een verdere stijging naargelang de behandelingsduur. Deze studie toont geen invloed van het type oestrogeen of progestageen, van de toedieningsweg van het oestrogeen of van de toedieningsmodaliteiten van het progestageen op de risicotename. Deze studie toont ook voor HST op basis van een oestrogeen alleen en voor tibolon een verhoogde incidentie van borstkanker, zij het minder uitgesproken dan met een oestrogeen-progestageenassociatie.

Bij vrouwen die reeds een verhoogd risico van borstkanker hebben (b.v. door persoonlijke of familiale antecedenten) zal men zeker terughoudend zijn bij het voorschrijven van HST.

Een in 1997 gepubliceerde meta-analyse van 51 observationele studies toonde een verhoogd risico van borstkanker bij vrouwen die gedurende 5 jaar of meer HST hadden genomen (zie Folia januari 1998). In de HERS (II)-studie werd na een follow-up van 6,8 jaar, geen statistisch significante stijging ten opzichte van placebo gevonden. In 2002 werd de studie-arm van de *Women's Health Initiative* bij vrouwen op de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en



MPA vroegtijdig (na gemiddelde follow-up van 5,2 jaar) stopgezet, vooral omwille van het verhoogde risico van borstkanker; het relatief risico bedroeg 1,26 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,00 tot 1,59); dit betekende 40 bijkomende gevallen van borstkanker per 10.000 vrouwen behandeld gedurende 5,2 jaar. De mortaliteit ten gevolge van borstkanker was niet verhoogd. Mammografisch onderzoek (dat jaarlijks werd uitgevoerd) toonde reeds na één jaar behandeling met HST een hogere incidentie van abnormale bevindingen (dens borstweefsel). Dit verschil bleef bestaan gedurende de ganse studieduur. Het is evenwel niet bekend of een verhoogde borstdensiteit door HST betekent dat er ook een verhoogd risico van borstkanker bestaat.

Een recent gepubliceerd cohortonderzoek (augustus 2003) bij meer dan 1 miljoen Britse vrouwen (de *Million Women Study*) toont een hogere incidentie van borstkanker bij vrouwen op HST op basis van een oestrogeen-progestageenassociatie dan bij vrouwen die nooit HST hadden genomen; het relatief risico bedroeg 2,00 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,88 tot 2,12); dit betekende 60 bijkomende gevallen van borstkanker per 10.000 vrouwen behandeld gedurende 5 jaar. Er was reeds in het eerste jaar van behandeling een verhoogde incidentie, met een verdere stijging naarmate de behandelingsduur toenam. De studie toont ook een verhoogde mortaliteit door borstkanker; het relatief risico bedroeg 1,22 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,00 tot 1,48), wat op de grens van de statistische significantie is.

De gegevens over het risico van borstkanker en HST met een oestrogeen alleen (dus zonder progestageen) zijn minder eenduidig. In een recent patiënt-controle onderzoek, zoals in vroegere observationele studies, was er geen verhoogd risico bij vrouwen die enkel een oestrogeen namen (waarvan een aantal gedurende 25 jaar of langer). In de *Million Women Study* was er wel een verhoogd risico bij gebruiksters van een oestrogeen alleen, zij het duidelijk minder uitgesproken dan met een oestrogeen-progestageenassociatie; het relatief risico bedroeg 1,30 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,21 tot 1,40); dit betekende 15 bijkomende gevallen van borstkanker per 10.000 vrouwen behandeld gedurende 5 jaar. De nog lopende studie-arm van de *Women's Health Initiative* bij vrouwen op een oestrogeen brengt hopelijk meer klaarheid.

In de *Million Women Study* was de toename van het risico van borstkanker niet beïnvloed door het type oestrogeen (geconjugeerde oestrogenen, ethinyl-estradiol), het type progestageen (MPA, norethisteron, norgestrel, levonorgestrel), de toedieningsweg van het oestrogeen (oraal, transdermaal, implantaat), en de gebruiksmodaliteiten van het progestageen (continu of discontinu).

De *Million Women Study* versterkt de evidentie dat de toename van het risico daalt na stoppen van de behandeling: vijf jaar na stoppen was het risico van borstkanker gedaald tot dit bij vrouwen die nooit HST hadden genomen.

De *Million Women Study* toont ook voor tibolon een verhoogd risico van borstkanker, dat zich situeerde tussen het risico met een oestrogeen-progestageenassociatie en dit met een oestrogeen alleen. Voor tibolon bedroeg het relatief risico 1,45 (95%-betrouwbaarheidsinterval van 1,25 tot 1,68).

Zoals in de Folia van januari en juli 1998 vermeld zal men bij vrouwen die reeds een verhoogd risico van borstkanker hebben terughoudend zijn bij het voorschrijven van HST.

#### *Risico van endometriumcarcinoom*

Oestrogenen verhogen het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom. Om dit risico te verminderen wordt bij vrouwen met baarmoeder ter plaatse een progestageen geassocieerd aan het oestrogeen. Er is evidentie dat wanneer het progestageen continu of discontinu gedurende minstens 12 dagen per cyclus, wordt geassocieerd, het risico van endometriumcarcinoom door oestrogeentoediening, niet is verhoogd.

HST met een oestrogeen alleen verhoogt het risico van endometriumhyperplasie (en zo het optreden van endometriumcarcinoom); een meta-analyse van 29 kwalitatief goede observationele studies toonde dat het risico toenam met de gebruiksduur. Bij vrouwen met baarmoeder ter plaatse wordt dan ook een progestageen geassocieerd aan het oestrogeen om hyperplasie van het endometrium tegen te gaan. Toevoegen van een progestageen aan het oestrogeen, continu of discontinu gedurende minstens 12 dagen per cyclus, maakt dat het risico van endometriumcarcinoom waarschijnlijk niet verhoogt: in de HERS-studie en de *Womens' Health Initiative* b.v. was het risico van endometriumcarcinoom niet verhoogd bij vrouwen op HST met een combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA.

Associatie van een progestageen aan het oestrogeen wordt ook aanbevolen bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan omwille van endometriose, zeker wanneer de endometriosehaarden niet volledig werden verwijderd.

#### *Risico van ovariumcarcinoom*

Een aantal observationele studies tonen een verhoogd risico van ovariumcarcinoom met HST gedurende lange termijn. De gerandomiseerde studies (HERS, *Women's Health Initiative*) tonen deze toename niet, alhoewel de *Women's Health Initiative* een niet-statistisch significante toename laat zien.

#### *Risico van cholecystitis*

Er is evidentie uit observationele studies en uit de HERS-studie dat HST het risico van galblaasaandoeningen verhoogt.

## Invloed op de levenskwaliteit

Vrouwen met warmte-opwellingen blijken een verbetering van de levenskwaliteit te ervaren door HST, maar het placebo-effect is belangrijk. Bij vrouwen zonder de typische klachten lijkt HST met een oestrogeen-progestageenassociatie de levenskwaliteit niet te verbeteren.

Frequent wordt gesuggereerd dat vrouwen, ook deze die geen menopauzale symptomen meer vertonen, zich beter voelen met HST. Uit studies bij vrouwen met menopauzale klachten blijkt dat het gunstig effect van HST op de klachten resulteert in een betere levenskwaliteit, maar het placebo-effect in deze studies is groot. In de HERS-studie en de *Women's Health Initiative*, waarbij vooral vrouwen waren ingesloten die geen typische menopauzale klachten meer vertoonden, was er geen klinisch significant voordeel van HST met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en MPA op de levenskwaliteit.

### Nota van de redactie

- De referentielijst is te vinden op onze website ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)) bij het artikel, en kan op aanvraag worden bekomen [zie correspondentie-adres].
- De langetermijneffecten van HST via nasale weg (met intermitterende en kortstondige hoge plasmaconcentraties van het oestrogeen) zijn niet bekend.
- In september 2002 verscheen het document "Les médicaments de la ménopause", een project van de *Société Scientifique de Médecine Générale* (SSMG) en de *Société Scientifique des Pharmaciens Francophones* (SSPF), onder de auspiciën van het B.C.F.I.

---

## VACATURE

Het Directoraat-generaal Bescherming Volksgezondheid: Geneesmiddelen is voor het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking op zoek naar een Nederlandstalige arts (M/V). Vragen voor informatie kunnen geadresseerd worden aan Dr. Xavier Kurz ([xavier.kurz@afigp.fgov.be](mailto:xavier.kurz@afigp.fgov.be)). Kandidaturen, vergezeld van een curriculum vitae en een pasfoto, dienen geadresseerd te worden aan Laurence Blairvacq ([laurence.blairvacq@afigp.fgov.be](mailto:laurence.blairvacq@afigp.fgov.be)) vóór 15 november 2003.