

Folia Pharmacotherapeutica november 2022

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Risico van meningeoom en progestagenen

Sommige progestagenen werden in verband gebracht met een verhoogd risico van meningeoom, een goedaardige intracraniale of intraspinale tumor die, door compressie, symptomen kan veroorzaken zoals hoofdpijn, gewijzigd zicht en epilepsieaanvallen, of ook ruggemergcompressie (bij intraspinaal meningeoom).^{1, 2} Een mogelijk verband tussen geslachtshormonen en meningeomen is al lang bekend.



Argumenten: vrouwelijk overwicht met een hoge vrouw/manratio; gevallen van versnelde groei tijdens de zwangerschap en van afname in omvang na de bevalling; invloed van de menstruatiecyclus op de klinische expressie van bepaalde meningeomen; aanwezigheid van progesteronreceptoren bij 60 tot 80% van de meningeomen; hogere expressie van deze receptoren bij vrouwen en hun expressie in de dura mater; en tot slot een bewezen verband met bepaalde progestagenen zoals cyproteronacetaat (progestageen met anti-androgene eigenschappen) en vermoeden van verband met andere progestagenen.^{3, 4}

Na evaluatie van het risico van meningeoom met cyproteron, chloormadinon en nomegestrol door het Europees Comité voor Geneesmiddelenbewaking (PRAC), heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een aantal risicobeperkende maatregelen genomen voor cyproteron (in 2020⁵) en voor chloormadinon en nomegestrol (in 2022⁶). Deze risicobeperkende maatregelen zijn het gevolg van de evaluatie van alle postmarketinggegevens, waaronder ook drie retrospectieve cohortstudies uitgevoerd met de gegevens van de Franse ziekteverzekering onder toezicht van het Frans Geneesmiddelenagentschap (ANSM).^{3, 4, 7}

Cyproteronacetaat

Het risico van meningeoom met cyproteronacetaat is al lang bekend. Dit progestageen met anti-androgene eigenschappen wordt bij vrouwen gebruikt in geval van matig tot ernstig hyperandrogenisme (alleen of in combinatie met ethinylestradiol) en als anticonceptivum (in combinatie met ethinylestradiol) bij vrouwen met hirsutisme of acne resistent tegen behandeling met topische middelen of antibiotica. Bij mannen wordt het gebruikt in geval van prostaatkanker en bij hyperseksualiteit. Na evaluatie van het risico van meningeoom **concludeert het EMA⁵ dat** dit ongewenst effect globaal beschouwd **zeldzaam** is (tussen één en tien gevallen per 10 000) en toeneemt met de **cumulatieve dosis**. De meeste gevallen van meningeoom werden gerapporteerd na **langdurig gebruik** (meerdere jaren) **van hoge doses** cyproteron (25 mg per dag of meer).



Enkele details over de Franse cohortstudie over cyproteron in hoge dosis (25 of 50 mg per dag).⁷ De studie volgde gedurende de periode 2006-2015 de incidentie van via chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen in een groep meisjes en vrouwen blootgesteld aan een hoge dosis cyproteron ("cyproterongroep": cumulatieve dosis \geq 3 g binnen de 6 maanden na de eerste aflevering) vergeleken met een "controlegroep" (patiënten die de behandeling snel stopten, met een cumulatieve dosis $<$ 3 g binnen de 6 maanden na de eerste aflevering).

- De incidentie van meningeoom bedroeg 23,8 (cyproterongroep) versus 4,5 (controlegroep) per 100 000 persoonsjaren: adjusted hazard ratio van 6,6 (95%-BI: 4,0 tot 11,1). Het risico nam toe met hogere cumulatieve doses, met een hazard ratio van 11,3 (5,8 tot 22,2) bij een cumulatieve dosis van 36 tot 60 gram, en van 21,7 (10,8 tot 43,5) bij een cumulatieve dosis van 60 gram of meer. De onderzoekers berekenden een incidentie van 4 per 1 000 persoonsjaren bij gebruiksters van cyproteron in hoge dosis gedurende 10 tot 30 jaar.
- Het risico van meningeoom daalde na stoppen van de behandeling. Eén jaar na stoppen was het risico nog 1,8 (95%-BI: 1,0 tot 3,2) keer hoger in de cyproterongroep dan in de controlegroep.
- Deze Franse studie hield geen rekening met gebruik van specialiteiten op basis van cyproteron in lage dosis (2 mg) in combinatie met ethinylestradiol, aangezien deze in Frankrijk niet terugbetaald zijn (situatie op het ogenblik van de studie), en er moet rekening worden gehouden met de beperkingen van de studie, gezien de observationele, retrospectieve studie-opzet.

De volgende **risicobeperkende maatregelen** werden genomen.

- **Voor de sterktes van 1 mg (in België niet gecommercialiseerd) en 2 mg cyproteron (in combinatie met ethinylestradiol):** contra-indicatie in geval van meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom. Deze contra-indicatie was reeds van toepassing voor de sterktes van 10 mg en 50 mg cyproteron.
- **Voor de sterktes van 10 mg en 50 mg cyproteron:** bij symptomen van androgenisatie bij vrouwen alleen gebruiken wanneer cyproteron in lagere dosis of andere behandelingsopties onvoldoende werkzaam zijn. Na klinische verbetering, de dosis geleidelijk afbouwen tot de laagste werkzame dosis. Bij hyperseksualiteit bij mannen alleen gebruiken wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden. De indicatie voor prostaatkanker werd niet gewijzigd.
- **Voor alle sterktes:** waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom (zoals onder meer gewijzigd zicht, gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reukzin, verergerende hoofdpijn, geheugenverlies, convulsies, verslapping in armen en benen) en de behandeling definitief stoppen als een meningeoom wordt vastgesteld.

Chloormadinon en nomegestrol

Chloormadinon (2 mg) en nomegestrol (2,5 mg) worden, respectievelijk in combinatie met ethinylestradiol en estradiol, als orale anticonceptiva gebruikt. Nomegestrol (5 mg) wordt gebruikt bij premenopauzale vrouwen in geval van menstruatiestoornissen gebonden aan onvoldoende of afwezige progesteronsecretie en bij postmenopauzale vrouwen als hormonale substitutietherapie (in combinatie met een oestrogeen bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan).

Na evaluatie van het risico van meningeoom met chloormadinon en nomegestrol, **concludeert het EMA⁶** dat dit ongewenst effect globaal beschouwd **zeer zeldzaam** is en toeneemt met de **cumulatieve dosis**. De meeste gevallen van meningeoom werden gerapporteerd na **langdurig gebruik van hoge doses**.



Enkele details over de Franse cohortstudie over nomegestrol in hoge dosis (5 tot 10 mg per dag).³

De studie volgde gedurende de periode 2007-2018 de incidentie van via chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen in een groep meisjes en vrouwen blootgesteld aan een hoge dosis nomegestrol ("nomegestrolgroep": cumulatieve dosis > 150 mg binnen de 6 maanden na de eerste aflevering) vergeleken met een "controlegroep" (patiënten die de behandeling snel stopten, met een cumulatieve dosis ≤ 150 mg binnen de 6 maanden na de eerste aflevering).

- De incidentie van meningeoom bedroeg 19,3 (nomegestrolgroep) versus 7,0 (controlegroep) per 100 000 persoonsjaren: adjusted hazard ratio van 4,5 (95%-BI: 3,5 tot 5,7). Het risico nam toe met hogere cumulatieve doses, met een hazard ratio van 12,0 (8,8 tot 16,5) bij een cumulatieve dosis van 6 gram of meer. De onderzoekers berekenden een incidentie van 2 per 1 000 persoonsjaren bij gebruiksters van nomegestrol in hoge dosis gedurende 10 tot 30 jaar.
- Het risico van meningeoom daalde sterk na stoppen van de behandeling. Eén jaar na stoppen was het risico niet hoger in de nomegestrolgroep dan in de controlegroep.
- Er moet rekening worden gehouden met de beperkingen van de studie, gezien de observationele, retrospectieve studie-opzet.
- De studie hield geen rekening met gebruik van nomegestrol in lage dosis (2,5 mg, in combinatie met estradiol), aangezien deze in Frankrijk niet terugbetaald zijn (situatie op het ogenblik van de studie). Verder onderzoek is vereist aangezien de dosering als anticonceptivum (2,5 mg per dag, 24 dagen per maand) niet zoveel verschilt van de zogenaamde "hoge dosis".

Enkele details over de Franse cohortstudie over chloormadinon (2,5 of 10 mg per dag).⁴

De studie volgde gedurende de periode 2007-2018 de incidentie van via chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen in een groep meisjes en vrouwen blootgesteld aan een hoge dosis chloormadinon ("chloormadinongroep": cumulatieve dosis > 360 mg binnen de 6 maanden na de eerste aflevering) vergeleken met een "controlegroep" (patiënten die de behandeling snel stopten, met een cumulatieve dosis ≤ 360 mg binnen de 6 maanden na de eerste aflevering).

- De incidentie van meningeoom bedroeg 18,5 (chloormadinongroep) versus 6,8 (controlegroep) per 100 000 persoonsjaren: adjusted hazard ratio van 4,4 (95%-BI: 3,4 tot 5,8). Het risico nam toe met hogere cumulatieve doses, met een hazard ratio van 6,6 (4,8 tot 9,2) bij een cumulatieve dosis van 8,64 gram of meer. De onderzoekers berekenden een incidentie van 1 per 1.000 persoonsjaren bij gebruiksters van chloormadinon in een dosis van 10 mg per dag gedurende 5 à 30 jaar.
- Het risico van meningeoom daalde na stoppen van de behandeling. Eén jaar na stoppen was het risico nog 1,4 (95%-BI: 1,1 tot 1,7) keer hoger in de chloormadinongroep dan in de controlegroep.

De volgende **risicobeperkende maatregelen** werden genomen.

- **Voor de geneesmiddelen die nomegestrol in hoge dosis (3,75 - 5 mg) of chloormadinon in hoge dosis (5 - 10 mg; in België niet beschikbaar)** bevatten: gebruik van de laagste werkzame dosis, gedurende de kortst mogelijke periode en alleen wanneer andere interventies niet geschikt zijn.
- **Voor alle geneesmiddelen op basis van nomegestrol of chloormadinon:** contra-indicatie in geval van meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom. Waakzaam zijn voor de symptomen van meningeoom (zie hierboven) en de behandeling definitief stoppen als een meningeoom wordt vastgesteld.

Andere progestagenen

Gegevens suggereren dat het risico van meningeoom ook bestaat met andere progestagenen, alleen of in combinatie met een oestrogeen, in geval van hormonale substitutietherapie.⁸ Een nazicht in de Europese databank van geneesmiddelenbewaking (EudraVigilance) van de geneesmiddelen waarvoor het ongewenst effect "meningeoom" werd gemeld, toont dat de overgrote meerderheid van de meldingen betrekking heeft op cyproteron, chloormadinon of nomegestrol. Er werden ook enkele gevallen gerapporteerd met andere progestagenen (vooral levonorgestrel implantaat) en met oestroprogestagenen voor anticonceptie of als hormonale substitutietherapie.

Conclusie

Deze gegevens over het risico van meningeoom bevestigen het belang om een behandeling met cyproteron, nomegestrol of chloormadinon (alleen of in combinatie met een oestrogeen) regelmatig te evalueren en waakzaam te zijn voor elk teken wijzend op een meningeoom (zie hierboven). Met de andere progestagenen is het risico niet duidelijk.

Specifieke bronnen

- 1 Progestatifs et méningiomes intracrâniens. La Revue Prescrire 2014 ; 34 : 834
- 2 Progestatifs : méningiomes (suite). La Revue Prescrire 2018 ;38 :911
- 3 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de nomegestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf
- 4 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf
- 5 EMA. Referrals. Cyproterone-containing medicinal products. (first published 27/03/2020; last update 20/05/2020)
- 6 EMA. Referrals. Nomegestrol and chlormadinone (first published 02/09/22)
- 7 Weill A, Nguyen P et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ 2021;372:n37 (doi: 10.1136/bmj.n37)
- 8 Traitement hormonal substitutif de la ménopause et méningiomes. La Revue Prescrire 2010 ; 30 ; 118

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.