

DR. A. PRINS*

Oestrogenen en de kans op ischemische hartziekten na de overgang

Wordt de kans op het krijgen van ischemische hartziekten bij vrouwen na de menopauze wel of niet verkleind door het gebruik van oestrogenen? Recent verschenen over deze controverse twee artikelen in de *New England Journal of Medicine*. Een samenvatting van de uitkomsten en een advies voor de Nederlandse huisarts.

Inleiding

Mannen hebben een hoger risico op ziekte en dood door cardiovasculaire aandoeningen dan vrouwen: beneden de leeftijd van 65 jaar is deze kans ongeveer 2,5 maal zo groot. Daarna neemt het verschil af en boven de 75 jaar is het geheel verdwenen. Atheromateuse afwijkingen van het coronaire vaatstelsel komen bij vrouwen in de geslachtsrijpe periode minder voor dan bij mannen van dezelfde leeftijd.

Ook met betrekking tot diabetes, hogere leeftijd, hypercholesterolemie, hypertensie en het roken van sigaretten is er een verband met klinische verschijnselen van atherosclerose en de uitgebreidheid en ernst van de atherosclerotische veranderingen. Verder blijken bepaalde risico-indicatoren meer geassocieerd te zijn met atherosclerotische veranderingen in bepaalde organen: hypertensie over het algemeen met atherosclerose van de hersenvaten, roken vooral met atherosclerotische afwijkingen van de aorta en van been- en coronaire arteriën.

Een zeer gangbare opvatting is dat vette substanties, vooral Low Density Lipoproteins-cholesterol (LDL), worden afgezet in de arteriewand. Aangenomen wordt dat een verhoogde concentratie van LDL-cholesterol leidt tot intensivering van deze afzetting. Aan High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL) wordt meer de rol toegedacht van transporteur van cholesterol naar de lever, waar het wordt afgebroken; men neemt aan dat HDL een bescher-

mende werking tegen atherosclerose heeft.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is het HDL-gehalte van het serum hoger en het LDL-gehalte lager dan bij mannen en bij vrouwen die de menopauze zijn gepasseerd. Mogelijk mede daardoor treden atherosclerotische ziekten bij vrouwen minder frequent en op latere leeftijd op dan bij mannen.¹ Overigens zijn er vermoedelijk nog andere factoren en processen van belang, zoals stollingsfactoren.

De gunstige invloed van het vrouwelijk hormoonprofiel eindigt na de menopauze en het verschil tussen mannen en vrouwen in de prevalentie van ischemische hartziekten is bij 75-jarigen verdwenen.

Recent verschenen in de *New England Journal of Medicine* twee artikelen over het effect op morbiditeit en mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen van de toediening van oestrogenen aan vrouwen in de postmenopauze.

Framingham-studie versus Stampfer et al.

Wilson et al. vervolgden in het kader van de Framingham-studie gedurende acht jaar 1234 vrouwen, in leeftijd variërend van 50 tot 83, die in het verleden oestrogenen hadden gebruikt. Ondanks hun gunstige cardiovasculaire risicoprofiel en de regelmatige controle, deden zich bij deze vrouwen, vergeleken met vrouwen die geen oestrogenen hadden gebruikt, 50 procent meer cardiovasculaire ziekten en bijna tweemaal zoveel cerebrovasculaire aandoeningen voor. Vooral sigaretten rokende oestrogeengebruiksters bleken een verhoogde kans op een myocardinfarct te hebben, terwijl bij niet-rooksters een verhoogde kans op cerebrovasculaire aandoeningen werd gevonden. Er werd overigens geen relatie gevonden tussen oestrogeengebruik en de totale sterfte of de sterfte aan cardiovasculaire aandoeningen.²

Het tweede artikel is van *Stampfer et al.* De uitkomsten van deze studie steunen

² Hunter J. Observations on the testis in the foetus, and on hernia congenita. In: Hunter W, ed. Medical commentaries, Vol. I. London: 1762.

⁵ Kleinteich B, Hadziselemovic F, Hesse V, et al. Moderne Padiatrie. Leipzig: Thieme, 1979.

⁸ Scorer CG. The descent of the testis. Arch Dis Childh 1964; 39: 605-9.

²⁶ Hadziselemovic F. Pathogenesis and treatment of undescended testes. Eur J Pediatr 1982; 139: 255-65.

³⁰ Marschall F, Shermata DW. Epididymal abnormalities associated with undescended testis. J Urol 1979; 121: 341-3.

⁴³ Liefveld HHJ, Lutzeyer W. Maldescensus testis; diagnose en therapie. Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 2043-8.

⁵³ Gill K, De Boer-Fleischer A. Hoe kijkt de huisarts naar de pasgeborene. Huisarts en Wetenschap 1983; 26: 386-7.

⁵⁶ Hoogendoorn D. Stijgende frequentie van orchidopexie [Mededelingen Stichting Medische Registratie]. Ned Tijdschr Geneesk 1977; 121: 1625-8.

⁶⁰ Scholtmeijer RJ. De frequentie van niet normaal ingedaalde testes bij jonge kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2303-5.

⁶² McIntyre PB, Lennard-Jones JE. The undescended testicle: a continuing failure. Br Med J 1984; 288: 1653.

⁶³ Chilvers C, Forman D, Pike MC, Fogelman K, Wadsworth MEJ. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. Lancet 1984; 330: 2.

⁷⁵ Johnson WW. Cryptorchidism. JAMA 1939; 113: 25-7.

⁸⁹ Soebhag R. Testistumoren in Nederland, retrospectief onderzoek van het patiëntenmateriaal van de Nederlandse Commissie voor Testistumoren [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1982;

⁹¹ Fonger JD, Filler RM, Rider WD, Thomas GM. Testicular tumors in maldescended testes. Can J Surg 1981; 24: 353-5.

¹⁰⁶ Eldrup J, Steven K. Influence of orchidopexie for cryptorchidism on subsequent fertility. Br J Surg 1980; 67: 269-70.

Nota bene

De positieve invloed van 'loco' preparaten op de kosten van de gezondheidszorg weegt niet op tegen de negatieve effecten op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Stelling bij: Ensing GJ. The radio-active labeling of monocyten [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1985.

* Huisarts te Krimpen aan den IJssel.

de hypothese, dat oestrogeengebruik in de postmenopauze het risico op cardiovasculaire aandoeningen verkleint.

Het onderzoek werd uitgevoerd onder ruim 120.000 verpleegsters, die in 1976 tussen de 30-55 jaar oud waren. Gedurende vier jaar observatie bij de meeste van ongeveer 32.000 postmenopauzale vrouwen (bij een minderheid was de observatieperiode wat korter) maakten 90 vrouwen een al of niet dodelijk myocardinfarct door. Het leeftijds specifieke risico op een coronaire aandoening was 50 procent lager bij de vrouwen die ooit oestrogeen hadden gebruikt, en 70 procent bij de vrouwen die het nog steeds gebruikten. Deze dalingen waren onafhankelijk van andere risicofactoren, zoals sigaretten roken, hypertensie, diabetes, verhoogde cholesterolspiegel, familiale belasting en het vroegere gebruik van contraconceptiva.³

Redactioneel commentaar

In een redactioneel commentaar stelt *Bailar* dat deze tegenstrijdige uitkomsten kritische vragen oproepen ten aanzien van de opzet en analyse van beide onderzoeken. Hij wijst op het verschil in omvang van de populaties en de verschillen in inclusiecriteria. Eén van de belangrijkste verschillen is de onderzochte leeftijdsgroep. In de Framingham-studie was een deel van de vrouwen ouder dan 59 jaar, bij de studie van *Stampfer et al.* niet. Bij *Stampfer et al.* was de observatieperiode gemiddeld korter dan vier jaar, in de Framingham-studie was dat acht jaar. *Bailar* vraagt zich af, of het mogelijk is dat een aanvankelijk risicoverlagend effect van oestrogenoediening later, bij toenemende leeftijd, omslaat in een risicoverhogend effect. Hij besluit dat hij op grond van de uitkomsten van de twee studies niet kan concluderen of het risico op cardiovasculaire aandoeningen door het gebruik van oestrogenen in de postmenopauze wordt verkleind, vergroot of gelijk blijft.⁴

In 1980 verscheen een artikel waarin werd geconcludeerd dat oestrogenen-substitutie bij jonge vrouwen geen verhoogd risico zou inhouden voor het ontstaan van ischemische hartziekten.⁵ Een jaar later werd een onderzoek gepubliceerd waaruit bleek dat oestrogeentherapie bij oudere vrouwen de kans op ischemische hartziekten zou verkleinen.⁶ Op grond van meer recente

epidemiologische studies zou men kunnen pleiten voor het gebruik van oestrogenen ter bestrijding van ischemische hartziekten bij postmenopauzale vrouwen.

Nederlandse situatie

Hoe moet de Nederlandse huisarts deze epidemiologische gegevens vertalen naar de individuele vrouw in de postmenopauze?

In overleg met de patiënte zal een afwegingsproces moeten plaatsvinden. Daarbij dient de kans op een totale gezondheidswinst afgezet te worden tegen het te verwachten gezondheidsverlies. Ook dient daarbij de vaak bestaande aversie van de vrouw tegen het gebruik van hormonen te worden betrokken. In dit opzicht lijkt het gegeven dat 30 à 50 procent van de Amerikaanse vrouwen in de postmenopauze oestrogenen gebruiken, voor Nederland onwaarschijnlijk hoog.

Een belangrijk punt is dat toediening van exogene oestrogenen de kans op het ontstaan van endometriumcarcinoom vergroot.⁷⁻⁹ Daartegenover staat de gunstige invloed op osteoporose en de daarbij behorende complicaties (bijvoorbeeld collumfracturen).¹⁰⁻¹¹

Gehoopt mag worden dat in Nederland de indicatie tot ovariëctomieën spaarzaam gesteld zal worden, onder meer wegens de kans op ischemische hartziekten.

Het bepalen van een risicoprofiel met betrekking tot de kans op het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen bij postmenopauzale vrouwen (familieanamnese, bloeddruk, sigarettengebruik, cholesterolgehalte) kan een bijdrage leveren tot het geven van een advies over het wel of niet gebruiken van oestrogenen.

De beïnvloeding van een ongunstig risicoprofiel door middel van diëtaire en eventuele antihypertensieve therapie en het staken van sigaretten roken lijkt de betekenis van oestrogenetherapie te overtreffen. Voor het propageren van het als routine toedienen van oestrogenen aan alle postmenopauzale vrouwen zonder climacterische klachten bestaan op dit moment onvoldoende argumenten.

¹ Adviescommissie van de gezondheidsraad. Advies inzake epidemiologie en pre-

ventie van ischemische hartziekten. 's-Gravenhage: Ministerie van WVC, 1984.

² Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.

³ Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A Prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-9.

⁴ Bailar JC. When results are in conflict [Editorial]. *N Engl J Med* 1985; 313: 1080-1.

⁵ Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman D, Stoley PD, Miettinen OS. Non contraceptive estrogens and myocardial infarction in young women. *JAMA* 1980; 244: 339-42.

⁶ Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Arthur M, Henderson BE. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1981; i: 858-60.

⁷ Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Hermann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.

⁸ Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-70.

⁹ Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, et al. Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case-control study. *N Engl J Med* 1979; 300: 9-13.

¹⁰ Horsman A, Callaghan JC, Simpsom M, Nordin BEC. Prospective trial of estrogen and calcium in postmenopausal women. *Br Med J* 1977; ii: 789-92.

¹¹ Horsman A, Jones M, Francis R, Nordin C. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983; 309: 1405-7.

Literatuur bij pag. 98.

¹ Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 612-8, 672-7.

² Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiologic Reviews* 1985; 7: 80-104.

³ Prins A. Oestrogenen en de kans op ischemische hartziekten na de overgang. *Huisarts en Wetenschap* 1986; 29: 114-5.

⁴ Nelemans FA, red. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Ziekenfondsraad 1985.