

Hormonale substitutietherapie en screening op osteoporose

Secundaire preventie van osteoporose bij perimenopauzale vrouwen stelt (huis)artsen voor grote problemen. Weliswaar zijn er vele risicofactoren bekend, maar het is niet mogelijk om daarmee het optreden van fracturen die met osteoporose samenhangen, nauwkeurig te voorspellen, ook niet met combinaties van risicofactoren.¹ De aanbevolen preventie met hormonale substitutietherapie is vanwege de vele mogelijke effecten voor sommigen een panacee en voor anderen een doos van Pandora. Nu het mogelijk is om de botmassa veilig, nauwkeurig en reproduceerbaar te meten, wordt de verleiding groot om de moeizame, subjectieve afweging van voor- en nadelen van oestrogeengebruik te vervangen door een eenvoudige beslisregel op basis van een kwantitatieve screeningsuitslag.

Daarbij komt dat met osteoporose samenhangende fracturen, met name van de heup, pols en wervel, een toenemend probleem voor de volksgezondheid vormen. In de afgelopen 20 jaar is het jaarlijkse aantal ziekenhuisopnamen wegens heupfractuur in de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder meer dan verdubbeld (tot bijna 12.000 in 1990), terwijl het aantal bejaarden in die tijd met nog geen 40 procent is toegenomen.²

Advies commissie Gezondheidsraad: uiteenlopende reacties

In november 1991 heeft een commissie van de Gezondheidsraad een advies uitgebracht over de preventie van osteoporose.² De hoofdstukken over de fysiologie van het skelet, de risico-factoren voor fracturen, primaire preventie, diagnostiek en behandeling bieden waardevolle stof voor nascholing, en ook goede aanknopingspunten voor het beleid met betrekking tot preventie. Minder unanieme waardering is er voor de aanbeveling van de commissie om – na een geslaagde haalbaarheidsstudie – alle vrouwen rond de menopauze een eenmalig bevolkingsonderzoek aan te bieden ter bepaling van de botmassa, en de 25 procent vrouwen met de laagste waarden te adviseren oestrogenen te gebruiken. De haalbaarheidsstudie zou moeten worden verricht in een populatie van 200.000 inwoners, verspreid over drie of vier regio's in de buurt van een huisartseninstituut. De studie zou een jaar duren en zou inzicht moeten geven in aspecten als organisatie, deelnamegraad en compliantie met de geadviseerde preventietherapie.²

De CBO-consensus osteoporose, die nog onlangs is herzien, is in overeenstemming met deze aanbeveling.³

De vice-voorzitter van de Gezondheidsraad tekent in haar aanbiedingsbrief bij het rapport aan dat de betrokken vrouw en haar (huis)arts bij een beslissing over oestrogeengebruik alle gevolgen daarvan zullen willen betrekken. Omdat die nog niet ondubbelzinnig zijn vastgesteld en gekwantificeerd, lijkt het haar wenselijk om de aanbevolen haalbaarheidsstudie te combineren met een onderzoek naar alle effecten van oestrogeengebruik.²

In zijn reactie op het advies wijst de staatssecretaris van WVC een (proef)bevolkingsonderzoek af. Los van de even-

Van Veen WA. Hormonale substitutietherapie en screening op osteoporose [Commentaar]. *Huisarts Wet* 1992; 35(11): 410-3.

tuele wenselijkheid van screening, acht hij allereerst onderzoek naar de effecten van oestrogeengebruik nodig.⁴

In een hoffelijk, maar duidelijk commentaar op het advies van de Gezondheidsraadcommissie stelt *Dequeker* – zonder de theoretische gegrondheid van oestrogenen bij lage botmassa te willen betwijfelen – dat nog niet is uitgemaakt in hoeverre de voor- en nadelen van oestrogeengebruik tegen elkaar opwegen.⁵ Bovendien verwacht hij meer heil van de verdere ontwikkeling van meer specifiek op het bot gerichte steroïden. Ook in NHG-kring is ernstige twijfel gerezen over de gefundeerdheid van screening met botdensitometrie en het aanbevelen van oestrogeengebruik op geleide van de screeningsuitslag.⁶

Mogelijke effecten van hormonale substitutietherapie

Afgezien van de CBO-consensus hebben de commentaren met elkaar de stelling gemeen dat de voor- en nadelen van oestrogeengebruik nog onvoldoende in kaart zijn gebracht. Is dat inderdaad het geval?

Het belangrijkste effect dat wordt toegeschreven aan oestrogeengebruik, is een verminderd risico op coronaire hartziekten tijdens gebruik, afgemeten aan angiografisch aangetoonde stenosing, incidentiecijfers of sterftcijfers.⁷ Van de 24 studies op dit terrein lieten er elf een statistisch significante risicoreductie van circa 50 procent zien, terwijl acht studies een niet-significante reductie opleverden. In twee andere studies waren de uitkomsten evenmin significant en slechts drie studies leverden een significante *toename* van het risico op.

Op één klein onderzoek na, gaat het hier echter steeds om observationeel onderzoek, zodat ernstig rekening moet worden gehouden met vertekening, bijvoorbeeld door zelfselectie. Vrouwen die na de menopauze langdurig oestrogenen gebruiken, verschillen over het algemeen belangrijk van vrouwen die daarvan afzien: ze zijn vaker blank, beter opgeleid, hebben een hogere sociaal-economische status en een lagere Quetelet-index, zijn lichamelijk actiever, nemen vaker deel aan screeningsactiviteiten, en zijn per definitie compliant.^{7 8} Door deze kenmerken is het risico op coronaire hartziekten op zichzelf al lager, dus onafhankelijk van het oestrogeengebruik. Verder zullen gebruiksters ook meer gericht zijn op gezond blijven door preventief gedrag en een intensievere medische controle.

Het is niet goed mogelijk in observationeel onderzoek volledig te corrigeren voor deze subtiele verschillen. Alleen met gerandomiseerde interventiestudies is bias te vermijden, en zijn de effecten van oestrogeengebruik betrouwbaar te kwantificeren.

Daar komt bij dat alle 24 studies vrijwel uitsluitend betrekking hebben op monotherapie met oestrogenen, terwijl tegenwoordig progestagenen worden toegevoegd om het verhoogde risico op endometriumcarcinoom te verminderen. Het is echter nog volstrekt onduidelijk in hoeverre deze toevoeging het mogelijk cardioprotectieve effect van oestrogenen te niet doet. Afgezien daarvan lijkt dit effect na het staken van behandeling hoe dan ook grotendeels te verdwijnen.

Sinds 1975 zijn meer dan 20 patiënt-controle-studies gepubliceerd die wijzen op een verhoogd risico van oestrogeengebruik voor het optreden van endometriumcarcinoom.^{9 10} In de Verenigde Staten steeg en daalde de incidentie van endometriumcarcinoom in de leeftijdsgroep boven 50 jaar parallel aan de prescriptiecijfers voor oestrogenen; gesproken werd van de grootste iatrogene epidemie van deze eeuw. Na minstens drie jaar oestrogeengebruik bedraagt het relatief risico 5 à 7 (in Nederland bedraagt de incidentie van endometriumcarcinoom na de menopauze circa 55 per 100.000 vrouwen per jaar). De met oestrogeengebruik geassocieerde endometriumcarcinomen hebben echter een relatief gunstige stadiumverdeling en prognose, terwijl nog steeds onduidelijk is in hoeverre toevoeging van progestativa het verhoogde risico op endometriumcarcinoom inderdaad voorkomt; onderzoek op dit terrein is schaars en bestrijkt een observatieperiode van slechts zes jaar.¹¹

De meer dan 25 observationele studies naar het verband tussen oestrogeengebruik en borstkanker laten geen duidelijke conclusies toe.^{9 10 12} Het risico op het optreden van borstkanker (maar niet de sterfte daaraan) lijkt pas na minstens vijf jaar behandeling verhoogd te zijn, en dan toe te nemen met de behandelingsduur. Het relatieve risico is weliswaar niet sterk verhoogd (maximaal 1,3), maar daarbij dient men te bedenken dat het absolute risico op borstkanker in Nederland hoog is, en bovendien na de menopauze oploopt met de leeftijd van 200 tot 300 per 100.000 vrouwen per jaar.¹² Het effect zou groter zijn bij perimenopauzaal gebruik van synthetische oestrogenen, en bij een positieve familie-anamnese. Voor zover het onderzoek betrekking heeft op combinatietherapie, lopen de resultaten uiteen van een verhoogd tot een verlaagd risico. Ook mammacarcinomen die met oestrogeengebruik zijn geassocieerd, zouden een relatief gunstige prognose hebben. In dit verband wordt opnieuw gewezen op de mogelijkheid van vertekening van de onderzoeksresultaten door zelfselectie- en detectiebias (meer doktersbezoek voor herhaalrecepten en controle wegens oestrogeengebruik).

Een tiental observationele onderzoeken wijst, op één uitzondering na, op een beschermend effect van oestrogeengebruik ten aanzien van fracturen.^{2 9 13 14} De studies zijn voornamelijk gericht op fracturen van heup en pols, en slechts bij uitzonde-

ring op wervelfracturen. De risicoreductie wordt op basis van patiënt-controle-onderzoeken geschat op 50 à 60 procent. Deze schatting geldt voornamelijk voor betrekkelijk jonge vrouwen (meestal jonger dan 75 jaar), die op het moment van onderzoek of kort daarvoor oestrogenen gebruikten, en dat al vele jaren hadden gedaan. Het beschermend effect is aanzienlijk minder bij een behandelingsduur van minder dan vijf jaar, en lijkt binnen enkele jaren na het staken van de behandeling verloren te gaan. Dit roept de vraag op of behandeling niet tot minstens het 75e jaar zou moeten worden voortgezet, omdat na die leeftijd verreweg de meeste heupfracturen optreden.

In cohortonderzoek valt de risicoreductie lager uit dan in patiënt-controle-onderzoek.^{13 14} Progestagenen lijken het effect van oestrogenen niet te verminderen.¹⁴

In een aantal grote cohortstudies naar de gevolgen van oestrogeengebruik zijn ook de totale sterfte en het doodsoorzakenpatroon geanalyseerd.¹⁵ Opmerkelijk is dat in deze analyses de risicoreductie niet beperkt blijft tot de sterfte aan coronaire hartziekten, maar zich ook uitstrekt tot de sterfte aan maligne neoplasmata, en dat nog wel in even sterke mate.¹⁶ Dit specifieke 'effect' steunt het vermoeden dat oestrogenen vooral worden gebruikt door relatief gezonde vrouwen.

Alles kan, niets hoeft

Met zulke grote onzekerheden over zulke uiteenlopende effecten is het op zijn minst te vroeg voor de vaak geuite juichkretten als 'feminine for ever' en 'the most important advance in preventive medicine in the western world for half a century.' Deze fundamentele onzekerheden kunnen uiteraard niet worden weggelaten met gepoelde meta-analyses of kosten-effectiviteitsanalyses.¹⁶ Desondanks baseren de werkgroep herziening consensus osteoporose en de commissie van de Gezondheidsraad hun advies tot een bevolkingsonderzoek gevolgd door oestrogeengebruik bij een lage botmassa, in sterke mate op een Amerikaanse kosten-effectiviteitsanalyse.¹⁷ Helaas gaan werkgroep én commissie nagenoeg voorbij aan de onzekerheid over de uitgangspunten waarop de analyse is gebaseerd, en die de onderzoekers ook zelf breed uitmeten,^{17 18} aan de kritiek van andere onderzoekers,^{13 19} en ook aan de toepasbaarheid van de resultaten van buitenlands onderzoek op de situatie in Nederland. Zo is de incidentie van heupfracturen in Nederland bijna de helft lager dan in de Verenigde Staten, en komt uit de analyse naar voren dat bij een 50 procent lagere incidentie de kosten-effectiviteitsverhouding dramatisch verslechtert en een factor 7 à 11 ongunstiger wordt.¹⁷

Overigens is ook de incidentie van coronaire hartziekten en baarmoederkanker in Nederland belangrijker lager dan in de Verenigde Staten. Alleen al vanwege de verschillen in incidentie kan aan deze analyse geen enkele relevantie voor Nederland toegekend worden.

Geconcludeerd moet worden dat nog volstrekt onbekend is in hoeverre de voordelen van oestrogeengebruik opwegen tegen de nadelen. Gezien het ontbreken van een algemeen

aanvaarde behandeling kan een bevolkingsonderzoek niet verantwoord worden geacht. Het heeft dan ook op dit moment weinig zin om stil te staan bij de geschiktheid van botmassametingen als screeningstest. Bovendien is niet uitgesloten dat screening geheel uit het zicht zal verdwijnen, indien met beter opgezet onderzoek bevestigd zou worden dat oestrogeengebruik een belangrijk preventief effect heeft ten aanzien van coronaire hartziekten. Dat zou betekenen dat het niet aanvaardbaar is om oestrogenen alleen te adviseren aan vrouwen met een lage botmassa.

Nader onderzoek

In verschillende landen zijn of worden initiatieven genomen om het wetenschappelijke onderzoek op dit terrein te verbeteren en te intensiveren, in de Verenigde Staten zelfs op ongekend grote schaal.^{20 21} Naast onderzoek naar de incidentie en determinanten van met osteoporose samenhangende fracturen, gaat het hier om interventiestudies die niet alleen betrekking hebben op secundaire preventie met oestrogenen, maar ook op primaire preventie.¹³

Terecht wordt in het advies van de Gezondheidsraad het hoofddaccent gelegd op algemene, primaire preventie.² Ook al hebben risicofactoren nauwelijks praktische waarde voor secundair preventieve doeleinden, voor primaire preventie vormen ze uiterst belangrijke aangrijpingspunten. Met name van betekenis voor jong en oud zijn het bevorderen van lichamelijke activiteit, het vermijden van roken, het verminderen van het zoutgebruik, en een voldoende calciuminname in een 'groene' vorm zoals yoghurt of melk en bij voorkeur 's avonds voor het slapen gaan.^{2 5 13} Het gaat hier om risicofactoren met een hoge prevalentie. Bovendien komen zowel mannen als vrouwen in aanmerking, en strekt het preventieve effect zich ook uit naar andere belangrijke aandoeningen. Daarom is van algemene preventie veel meer gezondheidswinst te verwachten dan van een 'high risk'-benadering met screening en preventietherapie. Het zou de moeite waard zijn in het op stapel staande onderzoek de kosten-effectiviteit van deze twee preventiestrategieën te vergelijken.

Daarnaast is meer onderzoek door huisartsen (en bijvoorbeeld verpleeghuisartsen) van belang.^{22 23} Zo is er in Nederland nog vrijwel niets bekend over belangrijke aspecten van oestrogeengebruik (attitudes, voorschrijfgedrag, initiatiefnemer, indicatie, compliantie), van fracturen (comorbiditeit, functionele toestand, revalidatie, letaliteit), en van initiatieven om deze fracturen op andere wijze dan met oestrogeengebruik te voorkomen (soort interventie, effectiviteit).²⁴⁻²⁶ Met meer onderzoeksinspanningen in de huisartspraktijk kan een NHG-standaard over osteoporose en fracturen toch nog in zicht komen.

W.A. van Veen

- 1 Van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhäger JC, Valkenburg HA. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 123-35.
- 2 Gezondheidsraad. Preventie van osteoporose. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1991.
- 3 Lockefeer JHM. Herziening consensus osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1204-6.
- 4 Brief dd. 2 juli 1992 van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad.
- 5 Dequeker J. Preventie en behandeling van osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1188-92.
- 6 Wiersma T, Lagro-Janssen ALM. Preventie van osteoporose. Voorlopig te broos voor een NHG-standaard. *Huisarts Wet* 1992; 35(11): 428-9.
- 7 Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-7.
- 8 Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115: 455-6.
- 9 Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen, cancer and other considerations. *Women Health* 1986; 11: 179-95.
- 10 Goddard MK. Hormone replacement therapy and breast cancer, endometrial cancer and cardiovascular disease: risks and benefits. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 120-5.
- 11 Persson J, Adami H-O, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br Med J* 1989; 298: 147-51.
- 12 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
- 13 Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br Med J* 1991; 303: 453-9.
- 14 Naessén T, Persson J, Adami H-O et al. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 95-103.
- 15 Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-8.
- 16 Vandenbroucke JP. Postmenopausal oestrogen and cardioprotection. *Lancet* 1991; 337: 833-4.
- 17 Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton LJ, Weinstein MC. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 594-603.
- 18 Goldman L, Tosteson ANA. Uncertainty about postmenopausal estrogen. *N Engl J Med* 1991; 325: 800-2.
- 19 Cummings SR, Browner WS, Ettinger B. Should prescription of postmenopausal hormone therapy be based on the results of bone densitometry? *Ann Intern Med* 1990; 113: 565-7.
- 20 Van den Ouweland FA, Grobbee DE, De Jong PTVM, Hofman A. Oorzaken en preventie van chronische ziekten bij ouderen; het Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen (ERGO)-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 574-7.

Vervolg op pag. 424.