

Hormonen na de overgang: goed voor hart- en bloedvaten?

MJJ DE KLEIJN

Inleiding

Tot nu toe wordt hormoontherapie vooral voorgeschreven aan peri- en postmenopauzale vrouwen met overgangsklachten en vanwege de preventie van osteoporose, hoewel de NHG-standaard deze preventieve therapie niet aanbeveelt.¹

Wetenschappelijk bewijs voor het effect van hormoontherapie op het voorkomen van hart- en vaatziekten bij vrouwen in de postmenopauze is tegenstrijdig. Observatieonderzoek in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw liet een afname zien van het cardiovasculair risico bij hormoon gebruikende vrouwen vergeleken met vrouwen die geen hormonen gebruikten.^{2,3} De resultaten van de eerste trial met klinische eindpunten, waaraan vrouwen deelnamen met coronaire hartziekten, laten daarentegen geen bescherming van hormonen tegen hart- en vaatziekten zien.⁴ Deze tegenstrijdige resultaten maken het voor praktiserende (huis) artsen moeilijk postmenopauzale vrouwen goede voorlichting te geven over de effecten van het gebruik van hormoontherapie op hart- en bloedvaten. Toch leven er veel vragen bij patiënten en wordt dit onderwerp veelvuldig besproken in de media.

Dit artikel geeft systematisch de feiten over hormoontherapie ter preventie van hart- en vaatziekten:

- de *effecten* van oestrogenen al dan niet gecombineerd met progestagenen op risicofactoren zoals de vetstofwisseling, de vaatwand, de ontwikkeling van atherosclerose, de stolling en op hart- en vaatziekten
- de *risico's* van hormoontherapie
- *nieuwe ontwikkelingen* zoals selectieve oestrogeen receptor modulators en phyto-oestrogenen

Wellicht wordt het hierdoor gemakkelijker om een weloverwogen advies te geven aan de postmenopauzale vrouw die zich afvraagt of het slikken van hormonen goed is voor haar hart- en bloedvaten.

Samenvatting

De Kleijn MJJ. Hormonen na de overgang: goed voor hart- en bloedvaten? Huisarts Wet 2001;44(8):340-5.

Postmenopauzale vrouwen hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten vergeleken met premenopauzale vrouwen. Dit artikel vat de resultaten samen van het wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van hormoontherapie (oestrogenen en progestagenen) op hart- en vaatziekten bij postmenopauzale vrouwen.

Hormoontherapie beïnvloedt het lipidenprofiel, de vasodilatatie van slagaders en de mate van atherosclerose gunstig. Tijdens het gebruik van hormoontherapie neemt de stollingsactiviteit echter toe. In observatieonderzoek wordt een sterke afname van het risico op hart- en vaatziekten in hormoongebruiksters gevonden. Deze bevindingen worden echter niet bevestigd door de resultaten van de eerste 'randomized controlled trials'.

Het risico op veneuze trombose en borstkanker neemt toe door hormoongebruik. Het zoeken naar alternatieven zoals selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM's) en plantaardige (phyto) oestrogenen is nog in volle gang.

Op dit moment is er in de huisartsenpraktijk geen plaats voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoontherapie ter voorkoming van hart- en vaatziekten.

dr. M.J.J. de Kleijn, epidemioloog, huisarts i.o. Merwedekade 221, 3522 JL Utrecht
e-mail: mijjdeklijn@freeler.nl

De vetstofwisseling

De belangrijkste waargenomen effecten van hormoontherapie, als het gaat om risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zijn de veranderingen in het lipidenspectrum (*tabel 1*). In het 'Postmenopausal

Estrogen/Progestin Interventions' (PEPI) onderzoek, een gerandomiseerde dubbel blinde placebo gecontroleerde trial, werd onder andere gekeken naar de effecten van oestrogenen gecombineerd met progestagenen op de lipiden.⁵ Aan dit onderzoek namen 875 gezonde postmenopauzale vrouwen deel. Ze werden gerandomiseerd in vijf verschillende groepen: een behandeling met oestrogenen (geconjugeerde equine oestrogenen (CEE)), oestrogenen en progestagenen (CEE + medroxyprogesteronacetaat (MPA) continue of cyclisch, of CEE + gemiconizeerd progestageen (MP) (cyclisch)) of placebo. Alle behandelingen duurden drie jaar. Het totaal cholesterol (TC) daalde significant (10%) in de CEE + MPA groepen. In de andere hormoongroepen werd geen significant verschil met de placebogroep gevonden. Daarnaast vond men een significante stijging van het High Density Lipoprotein (HDL)-cholesterol van 7% in de CEE groep en een significante stijging van 2-5% in de CEE + MPA groepen. In alle hormoongroepen werd een significante daling van het Low Density Lipoproteïne (LDL)-cholesterol aangetoond van tien tot twaalf procent. Ter vergelijking: bij het gebruik van statines daalt het LDL-cholesterol met 25 tot 45%.^{6,7}

Het lipoproteïne 'a', dat in de huisartsenpraktijk niet gebruikt wordt als risicoindicator, maar waarvan bekend is dat het ook onafhankelijk van de andere lipiden sterk geassocieerd is met het risico op hart- en vaatziekten, wordt in verschillende onderzoeken eveneens gunstig beïnvloed door hormoongebruik. Dalingen van 10 tot 32% zijn gerapporteerd. Het toevoegen van progestagenen aan oestrogenen heeft geen averechts effect.⁸ Naast de gunstige effecten op het LDL-cholesterol en het HDL-cholesterol worden ook minder gunstige effecten gerapporteerd, namelijk een stijging van het triglyceriden-gehalte van 14 tot 38% onafhankelijk van de toegevoegde progestagenen.⁹ Bij het gebruik van oestrogeenpleisters worden overigens in de meeste onderzoeken géén effecten gevonden op de lipiden, dit komt door het mijden van de portale

circulatie waardoor er slechts een minimaal effect is op het metabolisme van de lever.

De vaatwand

Het endotheel en het gladde spierweefsel van verschillende bloedvaten bevatten oestrogeen-receptoren. Bij vrouwen met cardiale klachten werd vasodilatatie van de coronaire vaten waargenomen na het intraveneus toedienen van oestrogeen (oestradiol). Oestrogenen verhogen de productie van endotheliale stikstofoxide (NO) waardoor er 'flow gemedieerde vasodilatatie' ontstaat. Soortgelijke effecten werden aangetoond in een onderzoek van *Herrington et al.* Postmenopauzale vrouwen die oestrogeentherapie gebruikten hadden, vergeleken met vrouwen die geen oestrogenen slikten, een toegenomen dilatatie van de coronairarterieën na toediening van acetylcholine (dat eveneens werkt via NO).¹⁰ De arteria brachialis is makkelijk toegankelijk voor niet-invasief onderzoek met behulp van ultrageluid. Een aantal trials onderzochten de vasodilatatoire effecten van hormoontherapie op dit bloedvat.^{6,11-15} Vier vonden een significante toename van 'flow gemedieerde vasodilatatie' van de arteria brachialis in de vrouwen die oestrogenen (met of zonder progestagenen) gebruikten vergeleken met de placebo-groep.^{6,11,12,14} Naast de 'flow gemedieerde vasodilatatie' is ook de invloed van hormonen op andere arteriële karakteristieken zoals de pulsatiliteits-index (een maat voor perifere vasculaire weerstand) en de distensibiliteit en compliance (maten voor vaatwandelasticiteit)¹⁶ onderwerp van onderzoek. Oestrogenen lijken deze arteriële karakteristieken gunstig te beïnvloeden. De resultaten van onderzoeken naar de effecten van oestrogenen gecombineerd met progestagenen zijn echter niet eenduidig. Bovendien is de klinische relevantie van deze uitkomstmaten nog niet duidelijk.

Atherosclerose

In de 'Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Progression Study (ACAPS)', een trial bedoeld om de effecten van cholesterolverlagende medicatie op intima media dikte (een maat voor atherosclerose) te registreren, werd het hormoongebruik geregistreerd van 186 gezonde postmenopauzale vrouwen.¹⁷ Er was sprake van een toename in intima media dikte bij de niet-hormoongebruiksters en een gelijk blijven bij hormoongebruiksters. Het effect van de hormoontherapie op intima media dikte was klein vergeleken met dat van de cholesterol verlagende medicatie. Recent is een dubbel blind, placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek afgerond naar de effecten van oestrogenen (CEE) met of zonder toevoeging van progestagenen (MPA) op de mate van coronairstenose. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij ruim 300 postmenopauzale vrouwen die bekend waren met coronairlijden (minstens één stenose >30%). Na ruim drie jaar bleek dat er geen significant verschil was in de gemiddelde lumen diameter van de coronairarterieën tussen de vrouwen die hormonen hadden geslikt en de placebo-groep.¹⁸ Soortgelijke resultaten werden overigens ook in lipiden-trials gevonden; dat wil zeggen dat ondanks de verande-

ringen in het lipidenprofiel en de daling van het risico op hart- en vaatziekten ten gevolge van de lipidenverlagende therapie er geen afname in de mate van atherosclerose werd gevonden. Dit zou kunnen betekenen dat angiografisch bepaalde coronairstenose een minder geschikt eindpunt in onderzoek is als voorspeller voor het krijgen van hart- en vaatziekten.

De stolling

De complexiteit van het stollingsproces maakt het ingewikkeld om de invloed van hormoontherapie op stolling te onderzoeken. De effecten op afzonderlijke stollingsfactoren zijn deels wel in kaart gebracht, maar het uiteindelijke effect op het stollingsproces is daarmee nog niet bekend (*tabel 1*). De concentraties antitrombine III, proteïne C en proteïne S (eiwitten die de stolling remmen) dalen significant tijdens het gebruik van gecombineerde hormoontherapie.¹⁹⁻²¹ Deze veranderingen liggen waarschijnlijk ten grondslag aan het toegenomen risico op veneuze trombose. Factor VII, PAI-1 en fibrinogeen bevorderen de stolling. De concentratie aan Factor VII neemt toe tijdens gecombineerde hormoontherapie,^{20,21} terwijl PAI-1 concentraties afnemen.¹⁹ De concentratie fibrinogeen daalt

Tabel 1. Effecten van hormoontherapie op cardiovasculaire risicofactoren*

		Effect op risicofactor	Mogelijk effect op HVZ#
Lipiden	Totaal Cholesterol	↓ 10%	↓
	LDL-Cholesterol	↓ 8-19%	↓
	HDL-Cholesterol	↑ 0-5%	↓
	Triglyceriden	↑ 14-38%	↑
	Lipoproteïne 'a'	↓ 10-32%	↓
Vaatwand	vasodilatatie	↑	↓
Atherosclerose	lumen-diameter	=	=
Stolling	Antitrombine III	↓	↑
	Proteïne C	↓	↑
	Proteïne S	↓	↑
	Factor VII	↑	↑
	PAI-I	↓	↓
	Fibrinogeen	↓	↓

* Samenvatting van diverse onderzoeksresultaten. 5,9,10,12,18-21

HVZ = hart- en vaatziekten

tijdens het gebruik van alleen oestrogenen.²⁰ Het netto-effect van gecombineerde hormoontherapie op de stolling is niet geheel te voorspellen. Een voorzichtige conclusie zou kunnen zijn dat er netto een toename is van de stolling, gelet ook op het toegenomen risico op veneuze trombose en het mogelijk verhoogde risico op arteriële stolling.

Cardiovasculaire aandoeningen

Meta-analyses van observationeel onderzoek, waarin postmenopauzale vrouwen die oestrogenen gebruikten vergeleken met vrouwen die dat niet deden, gaven een afname van coronaire hartziekten te zien van 35 tot 50% bij de oestrogeengebruiksters (tabel 2). Het effect van gecombineerd hormoongebruik (oestrogenen en progestagenen) op het voorkomen van coronaire hartziekten lijkt vergelijkbaar, alhoewel het aantal onderzoeken beperkt is.²²

Het bezwaar van observationele onderzoeken is de vertekening die kan ontstaan

door het selectief voorschrijven van hormonen aan relatief gezonde vrouwen die daarom vragen (selectie bias) en door het achterwege laten van het voorschrijven van hormonen aan vrouwen met hypertensie of cardiovasculaire klachten (prescription bias). De onmogelijkheid om alle versturende factoren goed in beeld te krijgen zorgde ervoor dat de twijfel over een beschermend effect van hormonen tegen hart- en vaatziekten bleef bestaan. De enige manier om deze twijfel weg te nemen is het doen van experimenteel in plaats van observationeel onderzoek middels grote gerandomiseerde dubbel blinde trials met cardiovasculaire aandoeningen als eindpunt.

De ‘Women’s Health Initiative’ (WHI) trial²³ en de ‘Women’s International Study of Long-Duration Oestrogen After Menopause’ (WISDOM) trial²⁴ zijn de belangrijkste trials die de vraag ‘beschermen hormonen gezonde postmenopauzale vrouwen tegen het optreden van hart- en vaatziekten’ definitief moeten gaan beantwoorden. De resultaten van deze trials worden pas in het jaar 2005 verwacht. Tot nu toe zijn slechts de resultaten van één

grote trial over secundaire preventie gepubliceerd, de ‘Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study’ (HERS)³ (tabel 2). Aan dit onderzoek namen bijna 3000 vrouwen met coronairlijden deel. De resultaten waren verrassend én teleurstellend: na vier jaar was er geen significant verschil in het optreden van nieuwe coronaire hartziekten (fataal en niet fataal myocard infarct) tussen de hormoongroep (CEE + MPA) en de placebogroep (relatieve ‘hazard’ (HR, dit is vergelijkbaar met het relatief risico) 0,99; 95% BI 0,80-1,22). Het a-priori risico op het optreden van nieuwe hart- en vaatziekten in deze vrouwen is hoog, waardoor een beschermend effect van hormonen beter waar te nemen zou moeten zijn. Opvallend is dat vooral in het eerste jaar de hormoongroep een verhoogd risico heeft op een hartinfarct. In het vierde en vijfde jaar van de trial zijn er in de hormoongroep minder hartinfarcten. Het netto verschil tussen de twee groepen aan het einde van het onderzoek is daardoor nihil. Mogelijk bestaat er een groep vrouwen die een verhoogde (genetisch bepaalde) stollingsneiging heeft die door de hor-

Tabel 2. Overzicht van de belangrijkste onderzoeken over effecten van hormoontherapie op hart- en vaatziekten.

onderzoek	type onderzoek	soort therapie	aantal	RR#
Stampfer (1991) ²	Meta-analyse van observationeel onderzoek	alleen oestrogenen	31 onderzoeken >50 000 deelnemers	0.56*
Grady (1992) ³	Meta-analyse van patiënt-controle, dwarsdoorsnede en cohort-onderzoeken	alleen oestrogenen	32 onderzoeken >50 000 deelnemers	0.65*
“	Overzichts-artikel: Patiënt-controle Cohort-onderzoek Trial	estrogenen en progestagenen	3 onderzoeken: -1 800 deelnemers -23 174 deelnemers -168 deelnemers	1.2 0.5* 0.3
Grodstein (1996) ²²	Cohort-onderzoek	oestrogenen en progestagenen	121 700 deelnemers	0.39*
Hemminki (1997) ²⁵	Meta-analyse van trials	oestrogenen en progestagenen	22 onderzoeken 4000 deelnemers	1.64
Hulley (1998) ⁴ HERS	Gerandomiseerde dubbel blind gecontroleerde trial	oestrogenen en progestagenen	2 763 deelnemers met coronaire hartziekten	0.99

relatief risico op hart- en vaatziekten bij hormoon-gebruiksters versus niet gebruiksters

* p < 0,05

Een uitgebreidere versie van deze tabel is te vinden op www.artsennet.nl/henw

moontherapie aan het licht komt. Deze verhoogde stollingsneiging kan zowel veneus als arterieel optreden, waardoor niet alleen het risico op trombose of longembolieën maar ook op hartinfarcten toeneemt. Deze cardiovasculaire ziekten ontstaan kort (binnen één jaar) na de start van hormoontherapie. Daarna blijven in het HERS-onderzoek de vrouwen over die deze verhoogde gevoeligheid niet hebben. Bij deze vrouwen worden na vier jaar, als er duidelijke veranderingen in het lipidenprofiel zijn opgetreden, de beschermende effecten van hormoontherapie zichtbaar. De onderzoekers concluderen dat op basis van de resultaten van deze zeer zorgvuldig uitgevoerde trial het niet verstandig lijkt om bij vrouwen met coronaire hartziekten te starten met hormoontherapie, maar als vrouwen deze therapie al een aantal jaren gebruiken kunnen er mogelijk nieuwe coronaire hartziekten worden voorkomen door het continueren van dit gebruik.

Behalve de trials die specifiek gericht zijn op het beantwoorden van de vraag of hormonen hart- en vaatziekten kunnen voorkomen zijn er de laatste decennia ook trials uitgevoerd met andere eindpunten zoals coronairsclerose of het vetspectrum. In een aantal van deze trials is ook het optreden van hart- en vaatziekten per behandelgroep geregistreerd. In 1997 publiceerden *Hemminki & McPherson* een overzichtsartikel waarin de data over het optreden van hart- en vaatziekten uit 22 trials met in totaal ruim 4000 vrouwen waren samengevoegd (tabel 2).²⁵ Er was geen verschil in het optreden van hart- en vaatziekten tussen vrouwen mét en zonder hormoontherapie (RR 1,64, 95% BI 0,55-4,18). Zeer recent zijn de resultaten gepubliceerd van een trial waarin de invloed van hormoontherapie (oestrogenen met of zonder progestagenen) op de mate van coronair atherosclerose bestudeerd werd.¹⁸ Alhoewel de trial niet was bedoeld om klinische eindpunten te meten, en dus ook niet voldoende statistische kracht heeft om deze vraag definitief te beantwoorden, werden ook hier geen beschermende effecten van ruim drie jaar hormoontherapie op het optreden van ce-

De kern

- Hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen met coronaire hartziekten beschermt niet tegen het optreden van nieuwe hart- en vaatziekten.
- Hormoontherapie verhoogt het risico op borstkanker, op veneuze trombose en mogelijk ook het risico op arteriële stolling
- Er is op dit moment onvoldoende 'evidence' voor het gebruik van hormoontherapie ter preventie van hart- en vaatziekten

rebrovasculaire accidenten en myocardinfarcten gevonden.

Risico's

De bijwerkingen en risico's van (langdurige) gecombineerde hormoontherapie zijn inmiddels redelijk in kaart gebracht: vaginaal bloedverlies, gewichtstoename, trombose, galstenen en borstkanker.

De belangrijkste bijwerking van deze therapie is *vaginaal bloedverlies* bij postmenopauzale vrouwen. De oorzaak hiervan zijn de aan de oestrogeentherapie toegevoegde progestagenen. In een trial waarin postmenopauzale vrouwen drie maanden continue CEE + MPA gebruikten rapporteerde 60% klachten van vaginaal bloedverlies.¹² Bij meer langdurig gebruik van hormoontherapie nemen de klachten van vaginaal bloedverlies duidelijk af.

Gewichtstoename wordt regelmatig gerapporteerd als bijwerking. In een vier jaar durende trial werd echter een sterkere toename van het gewicht gezien in de placebogroep dan in de hormoongroepen.⁵

Vrouwen die hormoontherapie gebruiken hebben een toegenomen risico op *veneuze trombose* (en dus longembolieën). Dit risico is ongeveer 2 tot 3 keer het risico van niet-gebruiksters, met name gedurende het eerste jaar van de hormoontherapie.

Oraal gegeven oestrogenen verhogen de uitscheiding van cholesterol in de gal. Hierdoor is het *risico op galstenen* licht verhoogd. In de HERS-trial was dit risico 1,38 (95% BI 1,00-1,92).⁴

Vrouwen die slechts kortdurend, dat wil zeggen korter dan vijf jaar, oestrogenen gebruiken, lijken geen verhoogde kans te hebben op het krijgen van *borstkanker*. Dit ligt anders voor langdurig gebruik van oestrogenen (met en zonder progestagenen). In een recente meta-analyse waarin de resultaten van 51 onderzoeken zijn samengevoegd, was sprake van een toename van het absolute risico van 0,2% na vijf jaar hormoontherapie; 0,6% na tien jaar, en 1,2% na vijftien jaar.²⁶ In een andere meta-analyse wordt een relatief risico gerapporteerd van 1,25 (95% BI 1,04-1,51) voor vrouwen die langer dan acht jaar oestrogenen gebruikten.² In de Nurses Health Study wordt een relatief risico van 1,32 (95% BI 1,14-1,54) voor oestrogeen gebruiksters gerapporteerd en een relatief risico van 1,41 (95% BI 1,15-1,74) voor gebruiksters van gecombineerde hormoontherapie.²⁷ In de recente HERS-trial is het relatief risico voor gebruiksters van gecombineerde hormoontherapie 1,3 (95% BI 0,77-2,19),⁴ de aantallen waren in dit onderzoek echter te klein om een statistische significantie te bereiken. Recent is met behulp van gegevens uit de Iowa Women's Health Study gesuggereerd dat het toegenomen risico enkel die vorm van borstkanker betreft met een relatief gunstige prognose.²⁸ Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat een al latent aanwezige borstkanker eerder manifest wordt ten gevolge van hormoontherapie (klinisch of mammografisch), en daarom in een vroegtijdig stadium behandeld kan worden. Samenvattend zijn er sterke aanwijzingen uit met name observationeel onderzoek voor een licht

verhoogd risico op borstkanker door langdurig postmenopauzaal hormoongebruik. De vertekening die optreedt in deze vorm van onderzoek, omdat vrouwen die zelf gekozen hebben voor hormoontherapie veelal gezonder zijn dan de niet-gebruiksters, zou in dit geval eerder een onderschatting dan een overschatting van het risico inhouden.

Nieuwe ontwikkelingen

Selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM's)

SERM's vormen een nieuwe groep geneesmiddelen die in sommige weefsels een oestrogeen en in andere weefsels juist een anti-oestrogeen effect bewerkstelligen. De bekendste SERM's zijn tamoxifeen en raloxifeen. Deze geneesmiddelen zijn tot nu toe vooral bekend als therapie bij borstkanker. De behandeling met SERM's lijkt ook invloed te hebben op een aantal cardiovasculaire risicofactoren. Zo neemt het TC en het LDL-cholesterol af bij tamoxifeen gebruik²⁹ en daalt de homocysteïne-concentratie in het bloed door het gebruik van raloxifeen.³⁰ De anti-atherogene werking van SERM's is slechts in een beperkt aantal dierproeven onderzocht en de uitkomsten van deze experimenten laten tegenstrijdige resultaten zien. Momenteel wordt een grote trial uitgevoerd, het 'raloxifene use for the heart (RUTH)' onderzoek. Hieraan nemen meer dan 10.000 postmenopauzale vrouwen (onder wie 600 Nederlandse) met hart- en vaatziekten deel. De uitkomsten van deze trial moeten meer licht werpen op de relatie SERM's en cardiovasculaire ziekten.

Phyto-oestrogenen

De laatste jaren is er veel aandacht voor een plantaardig alternatief voor hormoontherapie, de zogenaamde phyto-oestrogenen. Dit zijn componenten in de voeding die door hun chemische structuur sterk verwant zijn aan oestrogenen en die zich kunnen binden aan oestrogeenreceptoren in het lichaam. Er zijn drie groepen phyto-oestrogenen: isoflavonen, coumesta-

nen en lignanen. De belangrijkste voedingsmiddelen waar deze stoffen in zijn aangetroffen zijn granen, bonen, groente, fruit en noten. Vooral in soja(bonen) bevinden zich grote hoeveelheden isoflavonen. Phyto-oestrogenen zijn qua werking vergelijkbaar met de selectieve oestrogeen receptor modulators (SERM's). Uit trials bleek dat sojagebruik gepaard gaat met significante TC en LDL-cholesteroldalingen.³¹ Ook de triglyceriden-concentratie daalde, dit in tegenstelling tot het effect van 'traditionele' hormoontherapie op de triglyceriden-concentratie.³¹ Effecten op de vaatwand zijn gemeten in perimenopauzale vrouwen, waarbij soja-isoflavonen een gunstig effect hadden op de systemische arteriële compliantie.³² Er is slechts één onderzoek (bij mannen) waarin gekeken is naar de relatie tussen de inname van phyto-oestrogenen en het optreden van cardiovasculaire ziekten. In dit onderzoek was een hoge concentratie enterolactone (een lignaan) in het serum geassocieerd met een lage incidentie van hartinfarcten.³³ Het onderzoek naar het nauwkeurig meten van de inname van phyto-oestrogenen middels voedingsvragenlijsten en de relatie met concentraties in het serum en de urine is nog in volle gang. Dit zelfde geldt voor het onderzoek naar de effecten van de inname van phyto-oestrogenen op cardiovasculaire aandoeningen. Het is dan ook te vroeg om duidelijke conclusies te trekken.

Conclusie

Wat is nu het werkelijke effect van hormoontherapie op het risico van hart- en vaatziekten? Zijn de gunstige effecten van hormonen op verschillende cardiovasculaire pathofysiologische processen doorslaggevend? Vinden we het bewijs uit de observationele onderzoeken voor de stelling dat er een verband bestaat tussen het slikken van hormonen en een verlaging van het cardiovasculair risico voldoende sterk? Of gaan we uit van het resultaat van de secundaire preventietrial die laat zien dat er netto geen gunstig ef-

fect is van hormoontherapie op hart- en vaatziekten?

Voor het onderzoek naar een preventieve werking van bepaalde medicijnen zijn goed uitgevoerde trials van essentieel belang. Het gaat hierbij immers om in principe gezonde vrouwen, die medicatie gaan gebruiken om risico's in de toekomst te verlagen. Hiervoor geldt nog sterker dan voor therapeutische medicatie dat de werkzaamheid onomstotelijk vast moet staan en er geen sprake mag zijn van ernstige bijwerkingen. In observationeel onderzoek is het onmogelijk om alle mogelijke versturende factoren goed in beeld te krijgen. De enige manier om onderzoek te doen zonder 'last' te hebben van deze factoren is het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek. De resultaten van de eerste secundaire preventietrial geven duidelijk aan dat er in algemene zin geen plaats is voor preventieve hormoontherapie bij vrouwen met coronairziekten.

Mogelijk wordt in de toekomst duidelijk welke vrouwen een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties hebben. Genetisch onderzoek kan hierbij een belangrijke rol spelen. Doordat er dan een betere selectie mogelijk is, ontstaat er misschien een mogelijkheid om bij vrouwen met coronaire hartziekten maar zonder tromboseneiging nieuwe hartinfarcten te voorkomen door middel van hormoontherapie.

Voor conclusies over het effect van hormoontherapie op primaire preventie van hart- en vaatziekten bij vrouwen met en zonder cardiovasculaire risicofactoren wachten we op de resultaten van enkele grote trials. Wellicht zijn vrouwen zonder cardiovasculaire aandoeningen minder gevoelig voor de ongunstige effecten van hormoontherapie op de stolling. Het is daarom ook niet zonder meer mogelijk de conclusies van het HERS-onderzoek te betrekken op gezonde postmenopauzale vrouwen. Mochten de uitkomsten van de primaire preventietrial een beschermend effect van hormoontherapie op hart- en vaatziekten aantonen dan blijft het de vraag of gezonde vrouwen bereid zijn jarenlang hormoontherapie te gebruiken, met de eerder genoemde bijwerkingen en

risico's, om hun cardiovasculair risico te verkleinen.

Tot nu toe zijn de mogelijk gunstige effecten van hormoontherapie op hart- en vaatziekten niet overtuigend bewezen en zijn er wel duidelijke aanwijzingen voor het toegenomen risico op trombo-embolische aandoeningen en borstkanker. Mijns inziens betekent dit dat er in de huisartspraktijk op dit moment geen plek is voor hormoontherapie met oestrogenen en progestagenen ter preventie van hart- en vaatziekten bij postmenopauzale vrouwen.

Dankbetuiging

Met dank aan dr.ir. Y.T. van der Schouw, epidemioloog, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, UMCU, voor haar kritisch commentaar op het manuscript.

Literatuur

- Elders P, Van Keimpema JC, Petri H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts Wet 1999;42:115-128.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
- Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, et al. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2030-2037.
- Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:595-601.
- Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 97:979-986.
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
- Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial-dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol* 1994;73:951-952.
- Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98:1158-1163.
- De Kleijn MJJ. Hormone replacement therapy and endothelial function. Epidemiologic studies on estrogen and cardiovascular disease in postmenopausal women. 2000; 100-111. Thesis. Julius Center for General Practice and Patient Oriented Research, University Medical Center Utrecht.
- Van Baal WM, Kenemans P, Emeis JJ, et al. Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71:663-670.
- McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy post-menopausal women. *Clinical Endocrinology* 1996;45:435-441.
- Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998;97: 234-1238.
- Westendorp ICD, De Kleijn MJJ, Bots ML, et al. The effect of hormone replacement therapy on arterial distensibility and compliance in perimenopausal women: a two year randomised trial. *Atherosclerosis* 2000;152:149-157.
- Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. ACAPS Investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:1011-1019.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.
- Van Baal WM, Emeis JJ, van der Moeren MJ, et al. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Res* 2000;83:29-34.
- The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors study. Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a one-year, double-blind, placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 1996;75: 476-480.
- Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;328:1069-1075.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461.
- Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998;19:61-109.
- Vickers MR, Meade TW, Wilkes HC. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the case for a randomized controlled trial. *Ciba Found Symp* 1995;191:150-164.
- Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-153.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast-cancer in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1593.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281:2091-2097.
- Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1327-1332.
- Mijatovic V, Netelenbos C, Van der Moeren MJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocystein levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998;70:1085-1089.
- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N.Engl.J.Med* 1995; 333:276-282.
- Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1997;17:3392-3398.
- Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, et al. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 1999;354:2112-2115.