

Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Risico's van oestrogenen ter preventie van osteoporose

Vanuit de 'Werkgroep consensus osteoporose' van het Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) voor de Intercollegiale Toetsing is behoefte aan een reactie op het Commentaar van Van Hemert en Vandenbroucke (1986; 574-5) op het verslag van de consensus-bijeenkomst (1986; 584-90).

– Kans op endometriumcarcinoom. Het door hen geciteerde onderzoek van Shapiro et al.¹ betreft één van in totaal elf grote epidemiologische doch retrospectieve onderzoeken in de U.S.A. sedert 1976. Hierin varieerde het relatieve risico van oestrogenoediening voor ontwikkeling van endometriumcarcinoom van 1,7 tot 11,6, o.a. afhankelijk van de aard, de hoeveelheid en de gebruiksduur van het preparaat. Prospectieve onderzoeken zijn van meer belang. Behalve de onderzoeken van Gambrell c.s.,^{2,4} vonden wij een kleiner doch langer dierend onderzoek van Nachtigall et al.⁵ Van belang is de bevinding van beide groepen onderzoekers dat combinatie van toediening van oestrogenen met een progestativum (medroxyprogesteron; (Provera 10)) de kans op endometriumcarcinoom verkleint vergeleken met die bij niet-behandelde controlegroepen. Bij gebruik van medroxyprogesteron gedurende 10 dagen per maand vond Gambrell c.s. geen enkel geval van endometriumcarcinoom.

– Kans op ischemische hartziekten. De bevindingen in het Framingham-onderzoek, waarin een toename van ischemische hartziekten werd gevonden bij substitutie met oestrogenen,⁶ nemen een geïsoleerde positie in. In de literatuurstudie die E.C.G. van Seumeren van onze werkgroep aan dit onderzoek heeft gewijd, werden geen aanwijzingen gevonden voor een ongunstige werking van langdurig gebruik van natuurlijke oestrogenen in de postmenopauze. Tikkanen et al. vonden wel een toename van het gehalte van triglyceriden en cholesterol bij gebruik van synthetische oestrogenen.^{7,8} Uit de literatuur blijkt dat progestativa op basis van 19-nortestosteron een negatieve invloed op de LDL/HDL-ratio hebben. Combinatie van oestradio-valerianaat met norethindron-acetaat of norgestrel bracht een daling van HDL-cholesterol teweeg die niet werd gevonden bij combinatie met medroxyprogesteron-acetaat.⁹ Op grond van bovengenoemde bevindingen en het ontbreken van androgene eigenschappen bij dit laatste preparaat heeft de werkgroep in de voorgestelde behandelingsschema's hiervoor haar voorkeur uitgesproken. Overigens moet het als prematuur worden beschouwd om uit geïsoleerde effecten op de lipoiden dan wel lipoproteïnen voorspellingen te doen over de kans op cardiovasculaire afwijkingen.¹⁰

LITERATUUR

- 1 Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localised and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313: 969-72.
- 2 Gambrell RD. Role of hormones in the etiology and prevention of endometrial and breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 106: 37-46.
- 3 Gambrell RD. The menopause: benefits and risks of estrogen-progesteron replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457-74.
- 4 Gambrell RD, Bognell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer. (Review). *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 696-706.

⁵ Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-9.

⁶ Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.

⁷ Tikkanen MJ, Nikkila EA, Vartiainen E. Natural oestrogen as an effective treatment for type-II hyperlipoproteinaemia in postmenopausal women. *Lancet* 1978; ii: 490-1.

⁸ Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, et al. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1113-7.

⁹ Hirvonen E, Mäliköinen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981; 10: 560-3.

¹⁰ Krauss RM. Effects of progestational agents on serum lipids and lipoproteins. *J Reprod Med* 1982; 27: 503-10.

G. P. M. KRUYVER

Sittard, mei 1986

Graag danken wij collega Kruyver en de CBO-werkgroep voor de aanvullende opmerkingen bij ons artikel. Met hen delen wij de mening dat de onderzoekingen van Gambrell et al. een interessante indicatie geven voor een vermindering van het risico van endometriumcarcinoom wanneer oestrogensubstitutie cyclisch wordt toegepast in combinatie met een progestativum. Een nadeel van deze onderzoeken is echter dat – hoewel prospectief van opzet – de toewijzing van de verschillende behandelingsregimes op indicatie, en dus niet gerandomiseerd plaatsvond. Hierdoor wordt het onderzoek op zichzelf niet minder interessant, maar het noopt wel tot enige voorzichtigheid bij generalisatie van de resultaten. Om deze reden zouden wij de bevindingen van Gambrell et al. graag door andere onderzoekers bevestigd willen zien. Het onderzoek van Nachtigall et al. is methodologisch zeer fraai met de dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde opzet. Helaas is de omvang van het onderzoek met 84 vrouwenparen te gering om, zelfs bij de onderzoekduur van tien jaar, te kunnen komen tot gefundeerde conclusies ten aanzien van de kans op endometriumcarcinoom.

Ten aanzien van de kans op hart- en vaatziekten hebben wij niet willen suggereren dat de verschuivingen in het lipidenprofiel die kunnen optreden bij het gebruik van progestativa identiek gesteld kunnen worden aan een verhoogde kans op cardiovasculaire afwijkingen. Wel zijn wij van mening dat deze verschuivingen voldoende aanleiding geven om aan dit risico aandacht te besteden in toekomstig onderzoek.

Het lijkt ons bij de huidige stand van de kennis verantwoord om op indicatie – bijvoorbeeld bij manifeste postmenopauzale osteoporose – cyclisch oestrogenen toe te dienen, waarbij combinatie met een progestativum overwogen kan worden. Wij zouden voornamelijk voorzichtig willen zijn met grootschalig en langdurig gebruik van deze preparaten voor de preventie van fracturen na de menopauze.

A. M. VAN HEMERT

J. P. VANDENBROUCKE

Rotterdam, mei 1986