

Ischemische hartziekten (incl. angina pectoris): oestrogeen-suppletie therapie 5741

BI: betrouwbaarheidsinterval, RR: relatief risico

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Boardman HM et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD002229.	meta-analyse en systematische review n = 17676	Systematische review en meta-analyse van 14 studies met in totaal 17.676 postmenopauzale patiënten op oestrogeensuppletie therapie. Alle studies waren randomized controlled trials waarin orale oestrogeensuppletie therapie gedurende 7 maanden tot 10,1 jaar werd vergeleken met placebo of geen behandeling. Alleen trials met meer dan 2000 persoonsjaren waren meegenomen. Een trial waarbij een uitkomstmaat niet optrad in één van de armen, werd voor die uitkomstmaat niet meegenomen. Ongeveer 85% van de patiënten in de meta-analyse was afkomstig van drie grote trials (HERS I 1998, WHI I 2002 en WHI II 2004). Een random-effectsmodel was gebruikt voor alle meta-analyses. <u>Meta-analyse voor patiënten met bestaande cardiovasculaire ziekte:</u> Oestrogeensuppletie therapie had geen effect op het risico op een niet-fataal myocardinfarct (7 studies, 2.733 oestrogeengebruikers), het risico op optreden van angina pectoris (3 studies, 1.624 oestrogeengebruikers), het risico op een coronaire 'bypass graft', dotterbehandeling of stentplaatsing (3 studies, 1.624 oestrogeengebruikers) en het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaken (6 studies, 2.684 oestrogeengebruikers). Er was substantiële heterogeniteit tussen de studies voor de uitkomstmaat coronaire 'bypass graft', dotterbehandeling of stentplaatsing en geen significante heterogeniteit voor de andere uitkomstmaten. <u>Meta-analyse voor patiënten zonder bestaande cardiovasculaire ziekte:</u> Oestrogeensuppletie therapie had geen effect op het risico op een niet-fataal myocardinfarct (7 studies, 14.943 oestrogeengebruikers), het risico op optreden van angina pectoris (2 studies, 13.816 oestrogeengebruikers), het risico op een coronaire 'bypass graft', dotterbehandeling of stentplaatsing (3 studies, 13.927 oestrogeengebruikers) en het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaken (3 studies, 14.318 oestrogeengebruikers). Er was substantiële heterogeniteit tussen de studies voor de uitkomstmaat overlijden door cardiovasculaire oorzaken en geen significante heterogeniteit voor de andere uitkomstmaten. <u>Meta-analyse voor alle patiënten:</u> Oestrogeensuppletie therapie gestart binnen 10 jaar na de menopauze verlaagde het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaken of een niet-fataal myocardinfarct (RR = 0,52; 95% BI: 0,29-0,96; daling van de incidentie van 18 naar 10 per 1000 personen) (4 studies, 4.194 oestrogeengebruikers). De absolute risicoreductie was 0,007, wat overeenkomt met 133 patiënten die oestrogeensuppletie therapie moeten gebruiken om 1 overlijden door cardiovasculaire oorzaak of niet-fataal myocardinfarct te voorkomen. Er was een matige heterogeniteit tussen de studies. Het effect was niet significant als DOPS 2012 niet werd meegenomen in de meta-analyse. Deze trial heeft een hoog risico op bias. Oestrogeensuppletie therapie gestart meer dan 10 jaar na de menopauze had geen effect op het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaken of niet-fataal myocardinfarct (12 studies, 11.828 oestrogeengebruikers). Oestrogeensuppletie therapie had geen effect op het risico op een niet-fataal myocardinfarct (14 studies, 17.676 oestrogeengebruikers), het risico op optreden van angina pectoris (5 studies, 15.440 oestrogeengebruikers), het risico op een coronaire 'bypass graft', dotterbehandeling of stentplaatsing (6 studies, 15.551 oestrogeengebruikers) en het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaken (9 studies, 17.002 oestrogeengebruikers). Er was geen significante heterogeniteit tussen de studies en er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.

ref. 1, vervolg		<u>Systematische review:</u> Observationele studies toonden dat gebruikers van oestrogeensuppletietherapie, meestal gestart kort na de menopauze, een 30-50% lager risico op overlijden en cardiovasculaire incidenten hadden dan niet-gebruikers (Stampfer 1991, Grady 1992, Rosenberg 1993, Mann 1994, Psaty 1994, Grodstein 1999 en Grodstein 2000). Twee grote randomized controlled trials leken het bewijs van de observationele studies echter tegen te spreken. Van deze randomized controlled trials keek de Heart and Estrogen/progestin Replacement Study 1998 naar secundaire preventie en de Women's Health Initiative 2002 naar primaire preventie. Een latere trial met randomisering gedurende 10 jaar gevolgd door een follow-up van 5,7 jaar vond een verminderd risico op het samengestelde eindpunt van overlijden, hartfalen of myocardinfarct bij vrouwen die oestrogeensuppletietherapie kort na de menopauze kregen (Danish Osteoporosis Prevention Study 2012). Problemen met deze studie waren een lage incidentie van het eindpunt, de open-label-opzet en de hogere gemiddelde leeftijd in de controlegroep. In een eerder stadium waren al een niet-significante trends gevonden voor het ontbreken van een verhoogd coronair risico als de oestrogeensuppletietherapie kort na de menopauze werd gestart. Dit leidde tot de timing-hypothese. Deze hypothese gaat er van uit dat het effect van oestrogenen afhankelijk is van het al dan niet aanwezig zijn van atherosclerose. Bij weinig tot geen atherosclerose verminderen oestrogenen de activering van trombocyten en ontsteking. Ze maken ook stikstofmonoxide-geïnduceerde vasodilatatie mogelijk, een belangrijke eigenschap van gezond endotheel. Bij atherosclerose zijn veel van deze gunstige effecten verminderd of zelfs omgekeerd, mogelijk mede door minder oestrogeenreceptoren in de vaatwand. De vasodilatatie is verminderd en de ontstekingsactiviteit neemt toe. Er is een tevens een hypothese, dat oestrogeensuppletietherapie weliswaar het risico van plaquevorming vermindert, maar daarnaast leidt tot een toename van de plaque-instabiliteit en het risico op plaqueerosie of -breuk door de productie van matrixmetalloproteases. Grodstein 2006 vond bij heranalyse van de Nurses' Health Study een gunstiger effect bij start van oestrogeensuppletietherapie korter dan 4 jaar na de menopauze dan bij start langer dan 10 jaar na de menopauze. De meta-analyse van Salpeter 2004 vond een gunstiger effect bij vrouwen die bij start van de therapie jonger zijn dan 60 jaar.
ref. 2 Tuomikoski P et al. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2014;124:947-53.	studie n = 290272	Gegevens uit een database van vrouwen van 40 jaar en ouder die orale of transdermale oestrogeensuppletietherapie gebruikten, werden vergeleken met die van een groep uit de algemene populatie uit hetzelfde jaar en met dezelfde leeftijd. Omdat gebruik van oestrogeensuppletietherapie wijzigde na de Women's Health Initiative studie, werd zowel naar de periode voor deze studie (1995-2001) als naar de periode na deze studie (2002-2009) gekeken. In de latere periode werd oestrogeensuppletietherapie niet meer gebruikt voor primaire en secundaire preventie van coronaire hartziekten en leidden nieuwe richtlijnen tot bijvoorbeeld lagere doseringen. Voor de periode 1995-2001 werd gekeken naar 199.142 vrouwen (428.156 gebruiksjaren en 710.415 follow-up-jaren). Voor de periode 2002-2009 werd gekeken naar 91.130 vrouwen (188.133 gebruiksjaren en 378.602 follow-up-jaren). De oestrogeensuppletietherapie in deze studie bestond vrijwel volledig uit estradiol met of zonder progestageen. Dit verschilt van de meta-analyse van Boardman 2015, waarin de oestrogeensuppletietherapie vrijwel volledig bestond uit geconjugeerde oestrogenen met of zonder progestageen. Voor beide periodes verlaagde oestrogeensuppletietherapie het overlijden aan coronaire hartziekten, zowel bij gebruik gedurende 1 jaar of minder als bij gebruik gedurende 1-8 jaar. Voor de periode 2002-2009 bereikte de verlaging echter geen significantie bij gebruik gedurende 1 jaar of minder. Er was geen significant verschil tussen de periodes. Voor de periode 1995-2001 bedroeg de verlaging 29% bij gebruik gedurende 1 jaar of minder (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 0,71; 95% BI: 0,63-0,80; 3 doden minder per 10.000 vrouwen) en 43% bij gebruik gedurende 1-8 jaar (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 0,57; 95% BI: 0,48-0,66; 3 doden minder per 10.000 vrouwen). Voor de periode 2002-2009 was dit 18% (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 0,82; 95% BI: 0,76-1,00; 1 dode minder per 10.000 vrouwen) en 54% (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 0,46; 95% BI: 0,32-0,64; 2 doden minder per 10.000 vrouwen). Staken van oestrogeensuppletietherapie leidde in beide periodes tot een toename van het overlijden door cardiale oorzaken in het eerste jaar na staken. De toename verschilde niet significant tussen beide periodes, maar bereikte voor de periode

ref. 2, vervolg		2002-2009 geen significantie. 1-8 jaar na staken was er in beide periodes geen verhoogde mortaliteit. Voor de periode 1995-2001 nam het risico toe met 42% in het eerste jaar na staken (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 1,42; 95% BI: 1,17-1,71; 7 extra doden per 10.000 vrouwen) en voor de periode 2002-2009 met 31% (gestandaardiseerde mortaliteitsratio 1,31; 95% BI: 0,92-1,82; 2 extra doden per 10.000 vrouwen). Er was geen verschil tussen de typen oestrogeensuppletietherapie (alleen estradiol of estradiol met progestageen) in het verlagen van het risico op overlijden door coronaire hartziekte. De verlaging verschilde ook niet met de leeftijd waarop de vrouw oestrogeensuppletietherapie had gebruikt. Voor de periode 2002-2009 bereikte de verlaging echter alleen significantie voor vrouwen jonger dan 60 jaar die gedurende 1-8 jaar oestrogeensuppletietherapie gebruikten. Er was geen verschil tussen de verschillende typen oestrogeensuppletietherapie in de toename van het overlijden na staken van de therapie. De auteurs geven aan dat de afname van het overlijden aan coronaire hartziekten bij gebruiksters van oestrogeensuppletietherapie waarschijnlijk wordt veroorzaakt doordat deze therapie vooral wordt voorgeschreven aan gezonde vrouwen. Evenzo is de toename van het overlijden in het eerste jaar na staken waarschijnlijk het gevolg van staken van de therapie na een myocardinfarct. De mortaliteit in het eerste jaar na een myocardinfarct is ongeveer 50%. Een andere mogelijkheid is dat acuut staken van oestrogenen leidde tot coronaire inclusie en mogelijk een myocardinfarct.
ref. 3 Cherry N et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. BJOG 2014;121:700-5.	studie n = 513	Dit is een update van een randomized controlled trial die is meegenomen in de meta-analyse van Boardman 2015. De follow-up is uitgebreid van 2 naar 14 jaar. 513 vrouwen van 50-69 jaar werden na een eerste myocardinfarct behandeld met estradiolvaleraat 2 mg/dag gedurende 2 jaar. Resultaten werden vergeleken met een placebogroep. Van de 513 vrouwen hadden er 373 een intacte uterus. Deze vrouwen kregen bij vaginale bloedingen effectieve behandeling hiervoor. Hierbij werd indien nodig ook medroxyprogesteron 20 mg/dag gedurende 14 dagen tot 3 maanden gegeven. Kuren van 6 weken werden gegeven als een biopsie complexe hyperplasie liet zien, kuren van 3 maanden bij atypische hyperplasie. De totale follow-up bedroeg 14,1 jaar (12,4-16,0 jaar). Hazard ratio's werden gecorrigeerd voor leeftijd (in periodes van 5 jaar). Oestrogeensuppletietherapie leidde niet tot een significante verhoging van het risico op overlijden aan ischemische hartziekte. Ook was er geen significante verhoging van het aantal vrouwen waarbij ischemische hartziekte niet de oorzaak was, maar wel bijdroeg aan het overlijden. Er was geen verschil in overlijden door alle oorzaken en kankerincidentie. Er was geen verschil tussen vrouwen die bij start van de therapie 50-60 jaar waren en vrouwen die bij start van de therapie 60-70 jaar waren.
ref. 4 SPC Progynova (estradiol) 19-04-13 e.a.*		<u>CI</u>: Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct). <u>Waarschuwing</u>: Gecombineerde oestrogeen-progestageentherapie: Het relatieve risico op coronaire vaatziekten gedurende gecombineerde oestrogeen-progestageen HST is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire vaatziekten in de uitgangssituatie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire vaatziekten ten gevolge van oestrogeen-progestageengebruik erg laag in gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten. Dit aantal zal echter toenemen bij het ouder worden. Oestrogeenmonotherapie: In gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen verhoogd risico op coronaire vaatziekten gevonden bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en oestrogeenmonotherapie gebruikten. Uit gerandomiseerde gecontroleerde studies is geen bewijs naar voren gekomen voor een beschermend effect tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekten die een combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen. <u>Bw</u>: Soms: palpaties. Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST.

*: Trisequens (estradiol/norethisteron) 21-01-15 (Bw: Frequentie niet bekend: myocardinfarct); Femoston (estradiol/dydrogesteron) 13-06-14 (Bw: Zelden: myocardinfarct); Climodien (estradiol/diënogest) 10-09-14; Angeliq

(estradiol/drospirenon) 15-03-15; Synapause-E3 (estriol) 13-04-15 en Dagynil (synthetische geconjugeerde oestrogenen) 09-06-09.

Opmerkingen:

- Alleen de meest recente systematische review en meta-analyse, de studie met het grootste aantal patiënten en het enige na 2009 gepubliceerde artikel over het effect bij patiënten met ischemische hartziekte zijn opgenomen in de risicoanalyse. Andere artikelen droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.

Datum literatuursearch: 25 februari 2016.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	19 november 2015