

Ischemische hartziekten: Hormoonsuppletietherapie

BI: betrouwbaarheidsinterval; BMI: body mass index; DOPS: Danish Osteoporosis Prevention Study; HDL: high-density lipoprotein; HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; HST: hormoonsuppletietherapie; LDL: low-density lipoprotein; MI: myocardinfarct; OR: odds ratio; RR: relatief risico; SMD: standardized mean difference; VTE: veneuze trombo-embolie; WHI: Women's Health Initiative

Datum literatuursearch: 15-08-2023

CONCLUSIE

Hormoonsuppletietherapie wordt ontraden bij vrouwen met bestaande ischemische hartziekten. Uit eerdere studies is gebleken dat hogere leeftijd en langere tijd sinds aanvang van de menopauze gepaard gaan met een verhoogd risico op coronaire hartziekten, mogelijk vanwege (subklinische) atherosclerose.

Bij vrouwen met ischemische hartziekten in de voorgeschiedenis zal er zeer waarschijnlijk sprake zijn atherosclerose, en daarmee mogelijk een verhoogd risico bij gebruik van hormoonsuppletietherapie. Het is mogelijk dat hormoonsuppletietherapie het risico op recidief of verergering van ischemische hartziekten vergroot.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In vrouwen met bestaande (subklinische) atherosclerotische lesies, kunnen oestrogenen zorgen voor protrombotische en pro-inflammatoire effecten. Dit kan leiden instabiliteit van bestaande plaques en daardoor het risico op een coronair event verhogen. Bij vrouwen met gezond endotheel en afwezigheid van atherosclerose, kunnen oestrogenen juist zorgen voor verminderde plaatjesactiviteit en afname van inflammatie (Boardman et al 2015). Volgens de 'timing hypothese' zou hormoonsuppletietherapie bij vrouwen onder de 60 jaar en <10 jaar sinds start van de menopauze juist een beschermend effect hebben op coronaire hartziekten (Boardman et al 2015).

In de literatuur zijn tegenstrijdige resultaten gevonden. In het rapport zijn twee meta-analyses opgenomen (Zheng et al 2019, Boardman et al 2015), waarvan één een verhoogd risico laat zien op overlijden ten gevolge van alle oorzaken en ten gevolge van coronaire hartziekte (Zheng et al 2019). De ander vond dit verhoogd risico niet (Boardman et al 2015). De meta-analyse van Zheng et al includeerde geen recentere literatuur dan de meta-analyse van Boardman et al.

De post-hoc analyse van Huang et al geeft aanwijzingen dat mogelijk vooral vrouwen met opvliegers in het eerste jaar van hormoonsuppletietherapie een verhoogd risico hebben op coronaire events. Dit is echter gebaseerd op een klein aantal events (Huang et al 2018). Ook in de meta-analyse van Marjoribanks et al werd gezien dat het risico op myocardinfarct op cardiovasculaire sterfte in het eerste jaar het grootst was (Marjoribanks et al 2017). Dit is echter gebaseerd op dezelfde studie als de post-hoc analyse van Huang et al, namelijk de HERS-studie.

Alleen de orale en transdermale toedieningsvormen worden bewaakt. Na vaginale toediening van oestrogenen vindt er absorptie plaats (SmPC Vagifem tabletten 13-07-2022). De dosering estradiol of estriol in vaginale toedieningsvormen is echter laag en ook de gemiddelde E2-serumconcentratie die wordt bereikt is zeer laag (1). Er is daarom besloten om vaginaal estradiol/estriol NIET te bewaken bij ischemische hartziekten.

1. Brood-van Zanten MMA et al. Praktische handleiding hormoonsuppletietherapie (HST) (versie september 2020). Via www.demenopauzespecialist.nl (geraadpleegd 15-08-2023).

PICO

P(atient)	Patiënt met (voorgeschiedenis van) ischemische hartziekte
I(ntervention)	Hormoonsuppletie (estradiol mono of i.c.m. progestagenen (drospirenon, dydrogesteron, norethisteron), estriol, geconjugeerde oestrogenen)
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder (voorgeschiedenis van) ischemische ziekte
O(utcome)	Recidief of verergering van ischemische hartziekte

Zoektermen:

PUBMED: ("Estrogen Replacement Therapy"[Mesh] OR "estrogen replacement therapy" OR "Estradiol"[Mesh] OR estradiol OR "Estrogens, Conjugated (USP)"[Mesh] OR "conjugated estrogen" OR "estrogens, conjugated synthetic A" [Supplementary Concept] OR "estrogens, conjugated synthetic B" [Supplementary Concept] OR "Estriol"[Mesh] OR estriol) AND ("Angina Pectoris"[Mesh] OR "Angina, Stable"[Mesh] OR "Angina Pectoris, Variant"[Mesh] OR "Prinzmetal's variant angina" [Supplementary Concept] OR "angina pectoris" OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction" OR "Chest Pain"[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("humans"[Mesh Terms]). Filters: Humans

EMBASE: ('ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris' OR 'variant angina pectoris'/exp OR 'variant angina pectoris') AND ('estrogen therapy'/exp OR 'estrogen therapy' OR 'estradiol'/exp OR estradiol OR 'estriol'/exp OR estriol OR 'conjugated estrogen'/exp OR 'conjugated estrogen')
Filter: Engels, Nederlands

Dit is een herziening van een rapport uit 2016. Er is daarom gezocht vanaf 2016. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Zheng Y et al. Estrogen replacement therapy is not a recommended therapy for postmenopausal women with coronary heart disease: a meta-analysis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2019;46(2):219-226 Meta-analyse	n = niet vermeld	Resultaten: - In deze meta-analyse is de cardiovasculaire veiligheid van hormoonsuppletietherapie (HST) van geconjugeerd oestrogeen met/zonder medroxyprogesteron acetaat onderzocht bij vrouwen met bestaande coronaire hartziekten. Er werden 12 studies geïnccludeerd, met een gemiddelde follow-up van 2,6 tot 6,8 jaren. De controlegroepen kregen placebo (n = 11) of geen behandeling (n = 1). De studies werden uitgevoerd in de Verenigde Staten en Engeland. - Er werd geen significant verschil gezien in de odds ratio (OR) voor coronair event, myocard infarct, revascularisatie en instabiele angina pectoris. Vrouwen met HST hadden een hoger risico op overlijden door coronaire hartziekten (OR 1,166; 95% BI 1,000-1,360, p = 0,050; n = 10919) of overlijden door alle oorzaken (OR 1,221; 95% BI 1,057-1,410, p = 0,007; n = 9159). - De standardized mean difference (SMD) was -0,20 (95% BI -0,35,--0,05) voor vrouwen met HST in vergelijking met placebo. De data voor HDL- en LDL-cholesterol konden niet worden gepoold

		vanwege grote heterogeniteit ($I^2 > 99\%$). De auteurs hebben daarom naar de afzonderlijke studies gekeken. Voor HDL-cholesterol nam de waarde in de HST-groep significant meer toe dan in de placebogroep ($n = 5$ studies). Voor LDL-cholesterol was er in 2 studies een significant grotere afname te zien in de HST-groep t.o.v. placebo; in 1 studie werd geen significant verschil te zien. Opmerkingen auteurs: - De auteurs concluderen dat hormoonsuppletie niet gebruikt mag worden bij vrouwen met bestaande coronaire hartziekten. Opmerkingen KNMP: - Er is niet onderzocht of er sprake was van bias in de geïnccludeerde studies. - Het is onduidelijk of de verschillen in LDL- en HDL-cholesterol klinisch relevant zijn. Er staat geen eenheid beschreven bij de verschillen.
Marjoribanks J et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD004143. Meta-analyse		Resultaten: - Systematische review en meta-analyse waarin 6 studies zijn geïnccludeerd met vrouwen met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten. Ze werden behandeld met hormoonsuppletie therapie (HST). Verschillende interventies werden gebruikt: oestrogeen monotherapie of in combinatie met progestagenen. Alleen de resultaten van de studies van vrouwen met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten worden hier beschreven. - Er was geen verschil in overlijden (alle oorzaken of coronaire hartziekten) tussen vrouwen die HST of placebo gebruikten. Het relatief risico (RR) op myocardinfarct of cardiovasculair overlijden was 1,5 (95% BI 1,00-2,25) gedurende het eerste jaar van HST combinatie. Dit verschil verdween in de opvolgende jaren. Ook werd een verhoogd risico gezien op veneuze trombo-embolie voor HST combinatie in het eerste (RR 3,26; 95% BI 1,06-9,96) en tweede jaar (RR 3,51; 95% BI 1,42-8,88). In het derde en vierde jaar was dit nog significant als alleen naar de resultaten van de HERS-studie wordt gekeken. Opmerkingen auteurs: - HST wordt niet aanbevolen voor vrouwen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. Opmerkingen KNMP:

		De significante verschillen in de genoemde uitkomstmaten waren allen uitsluitend op basis van de HERS-studie.
Boardman HM et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Data-base Syst Rev 2015;3:CD002229. Meta-analyse	n = 5766	Systematische review en meta-analyse van 14 studies met in totaal 17.676 post-menopauzale patiënten op oestrogeensuppletietherapie. Alle studies waren randomized controlled trials waarin orale oestrogeensuppletietherapie 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> Oestrogeensuppletietherapie 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 stent-plaatsing en geen significante heterogeniteit voor de andere uitkomstmaten. <u>Meta-analyse voor patiënten zonder bestaande cardiovasculaire ziekte:</u> Oestrogeensuppletietherapie 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> Oestrogeensuppletietherapie 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. <u>Systematische review:</u> Observationele studies toonden dat gebruikers van oestrogeensuppletie therapie, 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 oestrogeensuppletie therapie 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 oestrogensuppletie therapie 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 oestrogenreceptoren in de vaatwand. De vasodilatatie is verminderd en de ontstekingsactiviteit neemt toe. Er is een tevens een hypothese, dat oestrogensuppletie therapie weliswaar het risico van plaquevorming vermindert, maar daarnaast leidt tot een toename van de plaque-instabiliteit en het risico op plaque-erosie of -breuk door de productie van matrixmetalloproteases. Grodstein 2006 vond bij heranalyse van de Nurses' Health Study een gunstiger effect bij start van oestrogensuppletie therapie 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.
Huang AJ et al. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. Menopause 2018;25(11):1286-1290 Post-hoc analyse		Resultaten: • Post-hoc analyse van de Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)-studie uit 1998, een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin 2763 vrouwen met coronaire hartziekten werden gerandomiseerd naar 0,625 mg geconjugeerd oestrogeen met 2,5 mg medroxyprogesteron acetaat per dag of placebo. De primaire uitkomstmaat was tijd tot een coronair event. In deze post-hoc analyse is gekeken naar het optreden van coronaire events bij vrouwen met/zonder opvliegers. • Er waren 434 vrouwen die soms of altijd last hadden van opvliegers (16%) en dit verschilde niet tussen HST en placebo. Vrouwen met opvliegers en HST hadden lagere triglyceride levels dan vrouwen met placebo (P = 0,01), maar verder werden geen verschillen in cardiovasculaire risicofactoren gevonden.

		• Vrouwen met opvliegers waren veelal jonger, niet wit, lager opgeleid, korter in de overgang, hadden een hogere diastole bloeddruk en hoger LDL-cholesterol, hoger BMI, lagere gezondheid, hadden vaker een myocard infarct gehad en gebruikten vaker al eerder oestrogenen. • Bij vrouwen zonder opvliegers was er geen verschil in optreden van coronaire events tussen HST-gebruikers en placebo ($P > 0,05$). • Bij vrouwen met opvliegers waren er in het eerste jaar van HST-gebruik significant meer coronaire events dan bij placebogebruikers (hazard ratio 9,01; 95% BI 1,15-70,4; $P = 0,04$). In jaar 2, 3 en 4+ was er echter geen significant verschil. Opmerkingen auteurs: • Hormoonsuppletie verhoogt mogelijk het risico op coronaire events in het eerste jaar van gebruik bij oudere vrouwen met significante opvliegers. • De populatie in de HERS-studie was ouder dan in veel andere studies. De vrouwen waar tenminste 5 jaar postmenopauzaal. • Het aantal gevallen coronaire events was klein, zeker in de groep met opvliegers.
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. Post-hoc analyse	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 myocardiinfarct 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 biopit 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.
--	--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG Standaard De overgang	<i>Vrouwen met risicofactoren</i> • Ontraad hormoontherapie bij: ◦ Eerder vastgestelde hart- en vaatziekten Detail: Verhoogd cardiovasculair risico, roken en hart- en vaatziekten • In een recente narratieve review wordt op basis van internationale richtlijnen geadviseerd geen hormoontherapie voor overgangsklachten voor te schrijven aan vrouwen met eerder vastgestelde hart- en vaatziekten of een hoog cardiovasculair risico, vanwege een negatief effect van oestrogeen op beschadigd endotheel.
Maas AHEM et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J 2021;42:967-984	• Menopausal hormone therapy is not recommended in women at high cardiovascular risk and after a previous CVD event.
NAMS Position Statement. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2022;29(7):767-794	Contraindications for oral and transdermal hormone therapy include unexplained vaginal bleeding; liver disease; prior estrogen-sensitive cancer (including breast cancer); prior coronary heart disease, stroke, MI, or VTE; or personal history or inherited high risk of thromboembolic disease.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Progynova tabletten (01-08-2022)	Rubriek 4.3 Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct). Rubriek 4.4 Coronaire hartziekten 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 weeen combinatie van oestrogeen-progestageen of alleen oestrogeen kregen. 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. Rubriek 4.8 Risico op coronaire hartziekten Het risico op coronaire hartziekten is licht verhoogd in gebruiksters ouder dan 60 jaar bij gecombineerde oestrogeen-progestageen HST (zie rubriek 4.4).
--	---

* Vergelijkbare informatie in SPC System pleister (25-03-2023), SPC Oestrogel (21-01-2022), SPC Vagifem (13-07-2022), SPC Angeliq (estradiol/drospirenon; 01-08-2022), SPC Femoston (estradiol/dydrogesteron; 01-03-2022), SPC Activelle (estradiol/norethisteron; 04-09-2020), SPC Kliogest (estradiol/norethisteron; 22-03-2022), SPC Synapause ovule (18-08-2022), SPC Duavive (oestrogenen, geconjugeerd/bazedoxifeen; 20-06-2023), SPC Acelyn (08-01-2017), SPC Ryego (08-06-2023)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	27-10-2023