Commentaren

Behandeling met oestrogenen en het risico van galsteenvorming*

K.J. VAN ERPECUM EN G.P. VAN BERGE HENEGOUVEN

Oestrogenen worden, meestal in combinatie met progestatativa, in onze westere samenleving vaak voorgeschreven. De indicatie is bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd meestal voorkoming van zwangerschap, en bij vrouwen na de menopauze preventie van osteoporose en botfracturen en behandeling van postmenopauzale klachten.1 Ook bij mannen worden oestrogenen wel voorgeschreven, namelijk bij de behandeling van gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Hoewel deze indicaties algemeen aanvaard zijn, kunnen er ook bijwerkingen en complicaties optreden. Gebruik van orale anticonceptiva zou de kans op hypertensie en tromboembolie kunnen vergroten, evenals het gebruik van postmenopauzale orale oestrogeenseubstitutie, hoewel dit laatste controversieel is. Mogelijk zou dit samenhangen met verhoogde serumspiegels van renine-substraat en stollingsfactoren tijdens orale oestrogeenseubstitutie.2

Een zeldzame complicatie is het ontstaan van een leveradenoom door orale anticonceptiva.3 Hoewel dit in principe een goedardige tumor is, reversibel na staken van oestrogeentherapie, kunnen complicaties zoals bloeding een fataal beloop hebben. De samenhang tussen orale anticonceptiva en een andere benigne afwijking, de focaal-nodulaire hyperplasie van de lever, is controversieel.4 Orale anticonceptiva zijn ook in verband gebracht met diverse vasculaire leverafwijkingen zoals leverente trombose,5 veno-occlusieve leverziekte,6 periportale sinusoidale dilatatie,7 focaal-hemorrtragische necrose van de lever,8 en peliosis hepatis.9

Er zijn bovendien sterke aanwijzingen voor een samenhang tussen vrouwelijke geslachtshormonen en cholesterolgalstenen.

Cholesterolgalstenen komen 2 keer zo vaak bij vrouwen als bij mannen voor.10 Vóór de puberteit is de galsteenprevalentie weliswaar gelijk bij jongens en meisjes, maar daarna treedt bij vrouwen een sterke stijging op. Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat de kans op galsteenvorming toegenomen is bij zwangerschap,11 orale anticonceptiva,12 en postmenopauzale oestrogeenneubstitutie.13 14

De laatste jaren is veel bekend geworden over de mechanismen waardoor vrouwelijke geslachtshormonen de kans op cholesterolgalsteenvorming vergroten. Cholesterol wordt in de gal in oplossing gehouden in cholesterol en fosfolipide bevattende vesikels en in gemengde micellen samen met galzouten en fosfolipiden. Oververzadiging van de gal met cholesterol treedt op als er te veel cholesterol of te weinig galzouten en fosfolipiden uitgescheiden worden. De cholesterol-saturatie-index (CSI) wordt gebruikt als maat voor de cholesterolverzadiging van de gal. Men neemt daarbij aan dat de gal oververzadigd is bij CSI > 1 en onderverzadigd bij CSI < 1. Als de gal met cholesterol oververzadigd is, kunnen er cholesterolkristallen neerslaan en aggregeren tot cholesterolgalstenen. Een tekort aan nucleatie-remmende eiwitten,15 te veel nucleatie-bevorderende eiwitten,16 en een slechte galblaaslediging na de maaltijd,17 zijn hierbij waarschijnlijk ook van belang.

Cholesterol in de gal is afkomstig uit de pool van vrij cholesterol in de levercel (figuur 1). Dit cholesterol wordt gevormd door de novo-synthese uit acetaat, door hydrolyse van cholesterylester en door opname vanuit de bloedbaan in de levercel van chylomicronen, 'very low density'-lipoproteine (VLDL)-restant en 'low density'-lipoproteine (LDL)-partikels.

ACADEMISCH ZIEKENHUIS, AD. GASTRON-ENTEROLOGIE, POSTBUS 85500, 3508 GA UTRECHT.

DR. K.J. VAN EPECM, INTERNIST; PROF. DR. G.P. VAN BERGE HENEGOUVEN, GASTRON-ENTEROLOG.

CORRESPONDENTIE-ADRES: DR. K.J. VAN EPECM.


ACADEMISCH ZIEKENHUIS, AD. GASTRON-ENTEROLOGIE, POSTBUS 85500, 3508 GA UTRECHT.

DR. K.J. VAN EPECM, INTERNIST; PROF. DR. G.P. VAN BERGE HENEGOUVEN, GASTRON-ENTEROLOG.

CORRESPONDENTIE-ADRES: DR. K.J. VAN EPECM.

692 NED TIJDSCR GENEESKD 1993; 137, NR 14
Gebruik van orale anticonceptiva, en postmenopauzale orale oestrogeensubstitutie, leiden tot een oververzadiging van de gal met cholesterol. Oestrogenen en progestativa blijken de vrij-cholesterolpool in de levercel te vergroten. Oestrogenen stimuleren namelijk de opname van cholesterol in de levercel door de LDL-receptor (met een gelijktijdige daling van de serum-cholesterolconcentratie), terwijl progestativa de omzetting van vrij in veresterd cholesterol remmen (zie figuur 1). Verder treedt een potentieel ongunstige verandering van de galzuursamenstelling in de gal op. Het relatieve aandeel van het galzuur chenodeoxycholzuur in de galzuurpool neemt namelijk af. Chenodeoxycholzuur is, meer dan andere galzuuren, in staat om cholesterol in de gal in micellair oplossing te houden en wordt wel gebruikt bij medicamenteuze therapie voor de oplossing van cholesterolgalstenen. Ten slotte dient vermeld te worden dat behandeling met progestativa leidt tot een verschuiving van de lediging van de galblaas na de maaltijd. Dit vergroot ook de kans op galsteenvorming. In de tabel zijn de belangrijkste factoren bij het ontstaan van cholesterolgalstenen en hun potentiële beïnvloeding door geslachtssteroiden samengevat.

Transdermale toediening van oestrogenen via een op de huid aangebrachte pleister vermijdt potentiële bijwerkingen van orale oestrogeensubstitutie zoals hypertensie en trombo-embolie. Tijdens transdermale oestrogenen substitutie stijgt de serumspiegel van renine-substraat en stollingsfactoren namelijk niet, doordat het zogenaamde 'first pass'-effect op de lever vermeden wordt. Dit in tegenstelling tot de situatie bij orale oestrogeensubstitutie. Wij toonden onlangs aan dat transdermale toediening van oestrogenen (estradiol) leidde tot effectieve oestrogeensubstitutie en verminderde calciumexcretie in de urine bij vrouwen in de postmenopauze, terwijl potentieel ongunstige effecten op de gal (stijging van de cholesterolverzadiging en daling van het percentage chenodeoxycholzuur in de gal) ontbraken (figuur 2). Een interessante bevinding was dat tijdens orale toediening van estradiol (als valeraat, 2 mg) alleen een stijging van de cholesterolverzadiging in de gal gezien werd als ook de serum-oestrospiegel sterk steeg (zie figuur 2). Bovendien werd alleen een daling van de percentage chenodeoxycholzuur in de gal en een stijging van het serum-sexhormoonbindend globuline waargenomen tijdens orale oestrogeensubstitutie bij de subgroep van vrouwen met een sterke stijging van de serum-oestrospiegel. Tijdens transdermale toediening trad slechts een geringe stijging van de serum-oestrospiegel op, terwijl de CSI niet veranderde. Deze bevindingen suggereren dat een onfysiologisch sterke stijging van de serum-oestrospiegel tijdens orale oestrogeentoediening de oorzaak was van de potentiële negatieve effecten op lever en galsamenstelling.

Verder onderzoek naar de plaats van transdermale versus orale oestrogeensubstitutie bij vrouwen in de postmenopauze is nodig. Transdermale oestrogeensubstitutie lijkt de voorkeur te hebben bij vrouwen die in het verleden succesvolle niet-chirurgische behandeling van balbaasstenen (oplostherapie met galzouten, galsteenvergrijzing) kregen of een door orale anticonceptiva geïnduceerd adenoom van de lever hadden. Mogelijk is er ook een indicatie voor transdermale toediening bij hypertensie of voorafgaande trombo-embolieën. Verder bestaat er behoefte aan nadere definitie van een subgroep van vrouwen met een toegenomen kans op galsteenvorming tijdens orale oestrogeensubstitutie. De resultaten van ons onderzoek suggereren dat de mate van stijging van de serum-oestrospiegel tijdens orale oestrogeensubstitutie een belangrijke prognostische betekenis kan hebben wat betreft de kans op het ontstaan van galstenen. Wat de vrouwen in de premenopauze betreft, is het de vraag of in de toekomst anticonceptie via een pleister tot de mogelijkheden zal gaan behoren.

<p>| Invloed van oestrogeen of progestativa op de belangrijkste factoren bij het ontstaan van cholesterolgalstenen |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th>factoren</th>
<th>effecten</th>
<th>farmacologische werkingwijze</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>met cholesterol</td>
<td>oververzadigde gal ('lithogene' gal)</td>
<td>oestrogeen: + stimulering van de LDL-receptor en toename van de vrije cholesterolpool in de lever</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>progesteron: + remming van de cholesterol-esterificatie</td>
</tr>
<tr>
<td>vorming van cholesterol</td>
<td>kristallen door nucleatie van cholesterol-monohydraat</td>
<td>oestrogeen: ? veranderde fluiditeit van levercelmembranen of vorming van onstabiele vesikels</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>progesteron: -</td>
</tr>
<tr>
<td>verminderde galbiasisheid na een maaltijd</td>
<td>oestrogeen: + direct effect op de gladde spieren van de galblaaswand</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>proslesterol: -</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137, nr 14
Moet het testbeleid voor de preventie van HIV-infecties bij patiënten en werkers in de gezondheidszorg worden veranderd?

R. VAN FURTH

Uit het uitstekend gedocumenteerde artikel van Houtewee lders in dit tijdschriftnummer blijkt dat de kans om door een prikverwonding een HIV-infectie te krijgen uitermate klein is, namelijk 2-3 per 1000 prikverwondingen door materiaal besmet met HIV.1 De kans is afhankelijk van de hoeveelheid bloed die wordt overgedragen bij de prikverwonding en het aantal virusdeeltjes in het bloed. In de beginfase van de infectie is dit aantal klein (10^2-10^3/ml) en men heeft bereikt dat dan voor een besmetting ten minste 0,1 ml bloed nodig is. Bij patiënten in het eindstadium van AIDS zal het aantal virusdeeltjes veel (100-1000 maal) groter zijn en is besmetting door minder bloed mogelijk.

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Postbus 6600, 2300 RC Leiden.
Prof.dr. R. van Furth, internist.

964 Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137, nr 14


Aanvaard op 18 januari 1993

Moet het testbeleid voor de preventie van HIV-infecties bij patiënten en werkers in de gezondheidszorg worden veranderd?

Zie ook de artikelen op bl. 696 en 701.

De kans om besmet te worden door een prikverwonding met een holle naald, die bloed kan bevatten, is veel groter dan na verwondingen met een hechtenaal, een botsplitter of ander scherp, massief materiaal. Verwondingen door holle naalden, die gebruikt worden voor bloedafname of injecties, zijn te voorkomen door de handelingen voor het afnemen van bloed, het injectoren en het weggooien van de gebruikte naald juist en zorgvuldig uit te voeren. Prikverwondingen bij operaties worden meestal voorzichtig door hechtenaalden als de wond wordt gesloten. Deze verwondingen zijn moeilijker te voorkomen en de frequentie ervan stijgt bij langere duur van de operatie, geringere chirurgische ervaring en groter aantal handen in het operatiegebied. Bij de gege-