

# Liever een pleister bij overgangsklachten?

Lieke Olijslagers, Marion Biermans

Vasomotorische symptomen bij postmenopauzale vrouwen kunnen worden behandeld met orale of transdermale suppletie van oestrogenen. In de NHG-Standaard De overgang uit 2012 was transdermale toediening nog geen reguliere behandeloptie, terwijl deze mogelijkheid wel een duidelijke plek inneemt in de herziene NHG-Standaard uit 2022 en in de richtlijn Management rondom menopauze van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie uit 2018. Hoe effectief is transdermale oestrogensuppletie bij de behandeling van vasomotorische klachten bij postmenopauzale vrouwen, vergeleken met orale oestrogensuppletie?

Een 52-jarige postmenopauzale patiënte met hinderlijke overgangsklachten en opvliegers komt op het spreekuur. Ze is bij een overgangscounselante geweest, die transdermale oestrogenen (gel, spray of pleister) adviseerde. Dit is de eerste keus in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) voor vrouwen met een verhoogd risico op trombose of hart- en vaatziekten (HVZ). Vergeleken met orale toediening is er mogelijk een lager risico op een veneuze trombo-embolie (VTE) en CVA.<sup>1</sup> Voor postmenopauzale vrouwen met een uterus geldt het advies om naast oestrogensuppletie orale progesteronsuppletie te gebruiken.<sup>1,2</sup>



**Lieke Olijslagers** won tijdens de NHG-Wetenschapsdag de Jan van Es-prijs 2022 met deze CAT over transdermale toediening van oestrogenen.

De Jan van Es-prijs wordt jaarlijks toegekend aan de aios die de beste Critically Appraised Topic [CAT] over een onderzoek in de dagelijkse praktijk presenteert op de NHG-Wetenschapsdag.

De NHG-Standaard De overgang uit 2012 (actueel ten tijde van de casus) adviseerde voor postmenopauzale vrouwen primair orale oestrogensuppletie vanwege de bewezen effectiviteit en het gebruiksgemak van combinatiepreparaten met oestrogeen en progesteron. De standaard noemde transdermale oestrogensuppletie alleen als behandeloptie wanneer aanvullende progesteronsuppletie niet nodig was (bij vrouwen zonder uterus of perimenopauzale vrouwen met een hormoonspiraal).<sup>2</sup> Hoewel beide toedienroutes effectiever zijn gebleken dan een placebo, zeggen de NVOG- en NHG-richtlijn uit 2012



Transdermale oestrogensuppletie lijkt even effectief als orale oestrogensuppletie bij hinderlijke overgangsklachten.

Foto: Shutterstock

## HET 95%-Geloofwaardigheidsinterval

Het 95%-geloofwaardigheidsinterval is afkomstig uit de bayesiaanse statistiek, waarbij informatie uit eerder onderzoek op een systematische manier met nieuwe informatie wordt geïntegreerd om tot een uiteindelijke schatting te komen. Het 95%-geloofwaardigheidsinterval geeft de spreiding van het behandel-effect weer, waarbij er 95% kans is dat het werkelijke behandel-effect binnen het genoemde interval ligt.<sup>12</sup> Dit verschilt van de gangbare (frequentistische) statistiek, waarbij alleen de data worden geanalyseerd die in dat onderzoek zijn verzameld en de zekerheid van de schatting wordt weergegeven met behulp van 95%-betrouwbaarheidsintervallen.<sup>11,12</sup>

niets over de effectiviteit van transdermale oestrogenen vergeleken met orale toediening. Wij vroegen ons af wat de effectiviteit is van transdermale oestrogensuppletie (I) op de ernst en frequentie van vasomotorische klachten (O) bij postmenopauzale vrouwen (P), vergeleken met orale oestrogensuppletie (C).

## ZOEKSTRATEGIE

Op 19 februari 2022 voerden we een zoekopdracht uit in PubMed met voor de PICO-vraagstelling relevante zoektermen. Dit leverde 153 artikelen op. We selecteerden artikelen die in de afgelopen 5 jaar waren gepubliceerd en screenen de titels en abstracts. Na exclusie van artikelen met een andere uitkomstmaat of onderzoekspopulatie bleven er 3 artikelen over. Daarvan waren er 2 relevant voor onze onderzoeksvraag: het systematische literatuuronderzoek en de netwerkmeta-analyse (NMA) van Sarri et al. uit 2017 en de randomised controlled trial (RCT) van Santoro et al. uit 2017.<sup>3,4</sup>

## METHODE

Sarri et al. zochten literatuur tot en met januari 2015 en includeerden 32 RCT's die bij 4165 vrouwen het effect van 12 verschillende behandelopties op vasomotorische symptomen (VMS) onderzochten, waaronder een placebo, transdermale oestrogenen plus progesteron (tO+P) en orale oestrogenen plus progesteron (oO+P). Met een netwerkmeta-analyse vergeleken de onderzoekers de verschillende behandelopties met elkaar en met een placebo. De uitkomstmaat was het relatieve verschil tussen de frequentie van VMS (opvliegers en nachtzweten) bij aanvang en aan het eind van de behandeling. Santoro et al. verdeelden 727 vrouwen binnen 9 Amerikaanse academische medische centra willekeurig over 3 groepen: (1) 0,45 mg oraal oestrogeen + 200 mg oraal progesteron + placebopleister (oO+P+placebogroep; n = 230), (2) 50 µg transdermaal oestrogeen + 200 mg oraal progesteron + placebopil (tO+P+placebogroep; n = 225) en (3) placebopleister + -pillen (placebogroep; n = 275). De uitkomstmaat was de ernst van de opvliegers en het nachtzweten na 6, 12, 24, 36 en 48 maanden, gescoord op een 4-puntsschaal. De onderzoekers beschouwden een score van 0 (geen klachten) of 1 (milde klachten) als 'asymptomatisch' en van 2 (matige klachten) of 3 (ernstige klachten) als 'symptomatisch'.

## RESULTATEN

Drie RCT's in het netwerk van Sarri et al. onderzochten het effect van oO+P en slechts 1 RCT keek naar het effect van tO+P. De auteurs maakten bij hun analyse gebruik van 95%-geloofwaardigheids(*credible*)intervallen (95%-CrI) [**kader**] en vonden een reductie van 77% in de frequentie van VMS bij tO+P (*mean ratio* = 0,23; 95%-CrI 0,09 tot 0,57) vergeleken met een placebo. oO+P gaf een reductie van 49% (*mean ratio* 0,51; 95%-CrI 0,25-1,06) vergeleken met een placebo. Van de 12 behandelopties die de onderzoekers in hun netwerkmeta-analyse vergeleken bleek tO+P met ongeveer 70% waarschijnlijkheid de beste behandeloptie te zijn; voor oO+P was dat ongeveer 4%.

Bij aanvang van het onderzoek van Santoro et al. had 44% van de vrouwen matige of ernstige opvliegers en 35% matig of ernstig nachtzweten. Na 6 maanden was dit respectievelijk 4,2% en 4,7% in de oO+P+placebogroep, 7,4% en 5,3% in de tO+P+placebogroep, en 28,3% en 19% in de placebogroep (beide interventiegroepen versus placebo  $p < 0,001$ ). Ook na 3 tot 4 jaar bleef het verschil in opvliegers en nachtzweten tussen de therapiegroepen en de placebogroep significant ( $p < 0,05$ ).

## BESCHOUWING

Het onderzoek van Sarri et al. is groot en grondig van opzet. De 3 RCT's die het effect van orale oestrogenen en progesteron onderzochten, hebben een laag tot gemiddeld risico op bias.<sup>5-7</sup> De enige RCT over transdermale oestrogensuppletie heeft een hoog risico op *attrition bias* (een vorm van selectie-bias waarbij de onderzoeksgroepen systematisch verschillen door het aantal en type uitvallers), omdat 5% van de deelnemers (n = 12) vroegtijdig met het onderzoek stopte (11 in de interventiegroep en 1 in de placebogroep).<sup>8</sup> De auteurs includeerden geen RCT's met een directe vergelijking tussen transdermale en orale oestrogensuppletie, maar konden beide toedieningsvormen dankzij de netwerkmeta-analyse wel indirect met elkaar vergelijken.

De RCT van Santoro et al. is goed opgezet en maakt gebruik van een grote populatie die representatief is voor de Nederlandse populatie. Hoewel de auteurs de deelnemers wierven in academische centra en vrouwen met (hoog risico op) HVZ excludeerden, is het aannemelijk dat de resultaten van dit onderzoek ook bruikbaar zijn in de eerste lijn. De auteurs stellen dat beide toedieningswegen bij een directe vergelijking niet significant verschillen qua effect op opvliegers en nachtzweten, maar beschrijven de bijbehorende resultaten niet in hun artikel.

## CONCLUSIE

De indirecte vergelijking in de NMA met 4 RCT's laat zien dat transdermale suppletie van oestrogenen plus progesteron de beste behandeling is voor VMS. Het bewijs is echter zwak. Daarnaast laat een vijfde RCT zien dat zowel transdermale als orale toediening van oestrogenen een substantieel en vergelijkbaar effect heeft op VMS.

Transdermale oestrogensuppletie lijkt dus even effectief als orale oestrogensuppletie bij VMS. Deze conclusie sluit aan bij de inmiddels herziene NHG-Standaard De overgang (juni 2022), die op basis van 2 RCT's uit 1995 en 1999 (met een directe vergelijking tussen transdermale en orale oestrogensuppletie) stelt dat er mogelijk geen of nauwelijks verschil is in het aantal opvliegers per dag. De standaard noemt de 2 door ons besproken onderzoeken hierbij niet.<sup>9,10</sup>

De herziene NHG-Standaard spreekt geen voorkeur uit voor transdermale of orale oestrogensuppletie, maar ontraadt hormoontherapie bij vrouwen met HVZ of VTE en adviseert om bij de overige vrouwen de voordelen van hormonale therapie goed af te wegen tegen de nadelen en individuele risico's.<sup>10</sup> We kunnen ons voorstellen dat transdermale oestrogensuppletie extra interessant kan zijn bij vrouwen met een duidelijke wens voor hormoontherapie en tevens een verhoogd risico op HVZ of VTE. De voordelen, het gebruiksgemak en de mogelijke risico's moeten dan wel samen met de patiënte worden afgewogen. ■

## LITERATUUR

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Management rondom menopauze. 2018. Beschikbaar via <https://www.nvog.nl>. Geraadpleegd op 28 mei 2022.
2. Bouma J, De Jonge M, De Laat EAT, Eekhof H, Engel HF, Groeneveld FPMJ et al. NHG-Standaard De overgang. Huisarts Wet 2012;55:168-72.
3. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG 2017;124:1514-23.
4. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, Pal L, Lobo RA, Naftolin F, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. Menopause 2017;24:238-46.
5. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014;174:1058-66.
6. Lin SQ, Sun LZ, Lin JE, Yang X, Zhang LJ, Qiao J, et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. Climacteric 2011;14:472-81.
7. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertynski T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas 2010;67:227-32.
8. Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain M, Vandepol C, et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. Am J Obstet Gynecol 2000;182:7-12.
9. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2016;2016:CD010407.
10. NHG-werkgroep De overgang. NHG-Standaard De overgang. <https://richtlijnen.nhg.org>. Utrecht: NHG, 2022. Geraadpleegd op 7 augustus 2022.
11. Woertman WH, Groenewoud HMM, Van der Wilt GJ. Bayesiaanse statistiek. Wat, hoe en waarom? Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:A7485.
12. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Vijfde, herziene druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2018.

Olijslagers LAH, Biermans MCJ. Liever een pleister bij overgangsklachten? Huisarts Wet 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1583-y. Nijmegen: L.A.H. Olijslagers, waarnemend huisarts, lieke.olijslagers@outlook.com. Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: dr. M.C.J. Biermans, senior onderzoeker, gedragswetenschappelijk docent. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic (CAT), waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.