

# Het effect van oestrogenen op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen

HARRY VAN DEN BERG  
TOINE LAGRO-JANSSEN

Van den Berg H, Lagro-Janssen T. Het effect van oestrogenen op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen. *Huisarts Wet* 1998;41(1):19-22.

**Doel** Evaluatie van het effect van oestrogene supplementie op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen met behulp van gepubliceerde onderzoeken in de Engels-, Duits- en Nederlandstalige literatuur.

**Methode** Literatuurstudie.

**Resultaten** Er werden in totaal 13 onderzoeken gevonden, waarvan slechts 5 placebogecontroleerd. In drie van deze vijf studies werd geconcludeerd dat er geen verbetering optrad bij behandeling met oestrogenen: in twee studies ging het om patiënten met stress-incontinentie en in één studie om patiënten met urge-incontinentie. Eén studie liet voor zowel urge- als gemengde incontinentie een significante afname in subjectieve klachten zien. De vijfde – niet gerandomiseerde – studie liet een vermindering van de hoeveelheid urineverlies bij patiënten met stress-incontinentie zien, maar geen afname van de frequentie.

**Conclusie** Het voorschrijven van oestrogenen ter behandeling van urine-incontinentieklachten lijkt slechts zinvol bij postmenopauzale vrouwen met urge- en gemengde incontinentie bij wie blaastrening en andere medicamenteuze therapie tekortschieten.

H.W. van den Berg, huisarts, Huikeling 43, 6581 SN Malden. Prof. dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.  
Correspondentie: H.W. van den Berg.

## Inleiding

Ongewild urineverlies komt vaak voor bij oudere vrouwen; naar schatting heeft ruim 40 procent van de 70-jarigen er last van.<sup>1-3</sup> De klacht kan zeer hinderlijk zijn en kan leiden tot sociaal isolement.

In het urogenitale gebied bevinden zich oestrogeenreceptoren, terwijl de prevalentie van urine-incontinentie toeneemt na de menopauze. Op grond hiervan is de gedachte ontstaan dat incontinentieklachten veelal worden veroorzaakt door een dalende oestrogenspiegel.<sup>4</sup> Lagere oestrogenspiegels leiden tot atrofie van de urethrabekleding, met irritatie en frequente mictiedrang als mogelijke gevolgen. Een duidelijke relatie tussen de toename van incontinentieklachten en het begin van de menopauze is echter nooit aangetoond;<sup>5</sup> mogelijk spelen ook andere fysiologische verouderingsprocessen in het urogenitale gebied een rol.

Niettemin worden postmenopauzale vrouwen met klachten van ongewild urineverlies al geruime tijd op empirische gronden behandeld met oestrogenen. De NHG-Standaard Incontinentie voor Urine geeft bij stress-incontinentie onder medicamenteuze behandeling het volgende advies: 'Bij stress-incontinentie met vaginale atrofie kan behandeling met oestrogenen geprobeerd worden. Andere medicatie is bij stress-incontinentie niet zinvol.' Bij urge-incontinentie wordt gesteld dat geneesmiddelen een zeer beperkte plaats innemen: 'Bij postmenopauzale vrouwen kan, indien blaastrening onvoldoende resultaat geeft en met name indien vagina-epitheelatrofie bestaat, oestriol geprobeerd worden'.<sup>6</sup> Uitgaande van de standaard zou er bij stress- en bij urge-incontinentie dus een verbetering te verwachten zijn. In de begeleidende noten wordt echter gemeld dat over de effectiviteit van de behandeling met oestrogenen weinig gecontroleerd onderzoek bestaat en dat de richtlijnen in de standaard in hoofdzaak gebaseerd zijn op aanwijzingen in de richting van werkzaamheid, met name bij urge- en gemengde incontinentie.

De vraag blijft bij welke vormen van urine-incontinentie het geven van oestro-

genen nu werkelijk zinvol is. Door middel van een literatuuronderzoek zochten wij een antwoord op de volgende vragen:

- Wat is het effect van oestrogene supplementie op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen?
- Zijn er verschillen in effect bij stress-, urge- en gemengde incontinentie?
- Zijn er verschillen in effect met betrekking tot dosering en toedieningsvorm?

## Methoden

In Medline (1982-1995) werd gezocht onder de trefwoorden 'urinary incontinence', 'female', 'oestrogens/estrogens', 'drug/therapy', 'treatment', 'menopause/menopausal' en 'trial'. Alleen artikelen in Engels, Duits en Nederlands werden geselecteerd. Beoordeling naar mogelijke relevantie voor het onderzoek vond plaats aan de hand van titel en abstract. Verder werden relevante artikelen opgezocht naar aanleiding van literatuurverwijzingen. Navragen bij de Cochrane Collaborative Review Group on Incontinence leverde nog één artikel op.

De gevonden artikelen werden vervolgens getoetst aan de hand van de volgende criteria:

1. Werde het onderzoek dubbelblind, gecontroleerd uitgevoerd?
2. Werde een duidelijk onderscheid gemaakt naar stress-, urge- en gemengde incontinentie (hetzij door urodynamisch onderzoek, hetzij door een adequate anamnese)?
3. Werde er een duidelijke beschrijving gegeven van gebruikte medicatie, dosis en toedieningsvorm?
4. Vond effectmeting objectief en/of subjectief plaats en werd de mate van ernst van de incontinentie nauwkeurig beschreven?
5. Werde gekeken naar reeds ingestelde behandelingen c.q. operaties en werd hierin de verwerking van de resultaten rekening mee gehouden?
6. Werde gekeken naar de reeds bestaande duur van de klachten en werden hierin de verwerking conclusies aan verbonden?

## Resultaten

In eerste aanleg werden 14 artikelen gevonden.

De criteria 1 t/m 3 werden van essentieel belang geacht voor het beantwoorden van de vraagstellingen, en werden daarom nauwgezet toegepast. Criterium 4 werd

daarentegen mild gewogen. In de gevonden artikelen werden uiteenlopende meetinstrumenten gehanteerd, die slechts zelden adequaat werden beschreven (*kader*). Het kritisch handhaven van dit criterium zou betekend hebben dat geen van de onderzoeken zou voldoen. Ten aanzien van de criteria 5 en 6 kan worden gemeld dat

alle onderzoeken als uitsluitingscriterium recente hormonale therapie hanteerden. In de artikelen waarin melding werd gemaakt van eerdere operatieve ingrepen, werd niet apart vermeld of dit invloed had op het bereikte effect van oestrogensuppletie. Slechts eenmaal werd voor insluiting rekening gehouden met de duur van

### Meetinstrumenten

Criterium 4 leverde een grote verscheidenheid op aan meetinstrumenten om de ernst van de incontinentie en het effect van behandeling te bepalen: subjectieve vragenlijsten, urodynamisch onderzoek, mictiedagboek, nappy-test, pad-weighingtest en cytologie.

- Bij de *vragenlijsten* viel op dat er een slechte beschrijving gegeven werd van de mate van ernst van de incontinentie. Dit maakte het nagenoeg onmogelijk om veranderingen in de incontinentieklachten te beoordelen. Hangt bijvoorbeeld een subjectieve verbetering samen met een afname van de incontinentie of met een afname van andere klachten van het urogenitale apparaat?

Er bestaan wel goede gevalideerde vragenlijsten die zijn samengesteld uit gestandaardiseerde vragen, maar deze werden nauwelijks gebruikt.<sup>8</sup>

- Wat werd exact gemeten bij het *urodynamisch onderzoek*? Komen afwijkende waarden overeen met de ernst van de incontinentieklachten? Betekent een verbetering in de uitkomsten van het urodynamisch onderzoek ook een afname van de klachten? Omdat tussen beide geen correlatie is aangetoond, voldoet het urodynamisch onderzoek niet als meetinstrument voor de ernst.
- Met behulp van een *mictiedagboek* kan systematisch worden bijgehouden hoe vaak urineverlies optreedt.<sup>9</sup> De dagboekmethode

is inmiddels gevalideerd. Deze methode werd echter in een minderheid van de onderzoeken toegepast.

- Bij de *nappy-test* wordt het urineverlies elektronisch gekwantificeerd door middel van sensoren in een verbandje. Bij de *padweighingtest* wordt het verbandmateriaal gewogen na een 1 uur durende gestandaardiseerde belasting. Beide tests leveren een betrouwbare maat voor de hoeveelheid urineverlies op.<sup>8</sup>
- *Cytologie* levert een maat voor het lokale effect op de atrofie van het vagina-epitheel. De methode is ongeschikt als instrument voor het meten van de mate van incontinentie.

**Tabel** Opzet gecontroleerde onderzoeken naar het effect van oestrogenen op incontinentieklachten bij postmenopauzale vrouwen

Eerste auteur	Type incontinentie (meetinstrument)	Dosis oestrogeen	Toedieningswijze en duur	Meetinstrumenten / tijdstip effectmeting	Populatie (oestrogeen/placebo)
Samsioe, <sup>1</sup> 1985	stress, urge en gemengd (anamnese*)	3 mg oestriol	oraal (3 maanden)	subjectief, urinekeekweek en cytologie week 0, 12 en 24	31 (cross-over)
Wilson, <sup>10</sup> 1987	stress (urodynamisch onderzoek*)	3 mg oestrone	oraal (3 maanden)	subjectief†, dagboek, urodynamisch onderzoek, nappy-test en cytologie week 0, 6, 12, 18 en 24	36 (18/18)
Hilton, <sup>11</sup> 1990	stress (urodynamisch onderzoek*)	1,25 mg geconjugeerde oestrogenen	oraal/vaginaal (4 weken)	subjectief†, urodynamisch onderzoek en padweighingtest week 0 en 4	30 (10/10/10)
Walter, <sup>12</sup> 1990	stress (padweighingtest)	4 mg oestriol	oraal (4 weken)	subjectief, dagboek (3 dagen), padweighingtest en cytologie week 0, 4, 8 en 12	14 (cross-over)
Cardozo, <sup>13</sup> 1993	urge (urodynamisch onderzoek)	3 mg oestriol	oraal (3 maanden)	subjectief, dagboek (3 dagen), urodynamisch onderzoek en cytologie week 0, 4 en 12	56 (31/25)

\* Geen onderscheid naar ernst. † Geen gestandaardiseerde vragenlijst.

### Effecten in de vijf geselecteerde onderzoeken

- *Samsioe et al.*<sup>1</sup> In de groep met stress-incontinentie werd geen verschil in urineverlies gevonden tussen behandeling en placebo. In de groep met urge-incontinentie trad een significante vermindering van het urineverlies op in de oestrogeenperiode. In de groep met gemengde incontinentie werd ook een significante verbetering bereikt gedurende de oestrogeenperiode. Ten nadele van deze studie spreekt het kleine aantal patiënten. Bovendien kan een doorwerkend effect van de medicatie niet worden uitgesloten.
- *Wilson et al.*<sup>10</sup> Er werden geen significante verschillen tussen de behandelde groep en de controles gevonden, noch objectief noch subjectief.
- *Hilton et al.*<sup>11</sup> In alle drie de groepen werd

een significante afname van het gebruik van incontinentiemateriaal vastgesteld. Een gunstig effect van oestrogeenbehandeling kon niet worden aangetoond. Overigens was het tijdsverloop tussen behandeling en effectmeting erg kort.

- *Walter et al.*<sup>12</sup> De onderzochte vrouwen werden na een periode van behandeling met placebo verder behandeld met oestrogenen of phenylpropanolamine. Bij dit onderzoek kan niet worden gesproken van een dubbelblinde opzet voor oestrogenen versus placebo; het is toch geaccepteerd vanwege het crossover-design: de 14 vrouwen kregen na de placebo-periode oestrogenen. Oestriol leidde, vergeleken met de placebo, weliswaar niet tot een significante afname van de frequentie van het urineverlies, maar

de pad-weighingtest liet wel een significante vermindering van de hoeveelheid urineverlies zien. Indien phenylpropanolamine werd toegevoegd aan de reeds gestarte oestrogeenbehandeling, trad wel een significante afname van de frequentie van het urineverlies op.

- *Cardozo et al.*<sup>13</sup> Er kon geen significant verschil worden aangetoond tussen de oestriol- en de placebogroep. Wel leidden zowel oestriol als placebo tot een significante afname van de klachten van nycturie en urge-incontinentie. Oestriol gaf ook een significante toename van het vullingsvolume voordat mictiedrang ontstond, en een significante afname van detrusorspanning bij urodynamisch onderzoek. De onderzoekers suggereren dat het ontbreken van sig-

de klachten. Het handhaven van deze criteria was daarom niet zinvol.

Het eerste criterium zorgde al voor een groot aantal afvallers: in slechts vijf onderzoeken was gebruik gemaakt van een controlegroep die een placebo ontving (*tabel*); in twee gevallen ging het om een crossover-studie. In deze vijf onderzoeken vond driemaal effectmeting uitsluitend bij stress-incontinentie plaats, eenmaal bij stress-, urge- en gemengde incontinentie en eenmaal bij uitsluitend urge-incontinentie. Slechts één onderzoek betrof een longitudinaal populatie-onderzoek;<sup>1</sup> de andere studies vonden plaats in een gynaecologische of urologische poliklinische setting. Geen van de onderzoeken vond plaats in de huisartspraktijk.

Er werd een scala van oestrogenen in verscheidene toedieningsvormen onderzocht. Zo werden oestrone, oestriol en geconjugeerde oestrogenen toegediend langs orale weg en vaginaal middels crème-applicatie. Ook liepen dosering, doseringsfrequentie en behandelduur nogal uiteen (4 weken tot 3 maanden). In alle onderzoeken werd duidelijk aangegeven hoelang (>1 jaar) verstreken moest zijn na de laatste menstruatie om in het onderzoek te kunnen worden opgenomen.

Oestrogeentoediening gaf in slechts

twee onderzoeken een significante afname van de urine-incontinentie (*kader*). Hierbij kon geen eenduidig effect worden vastgesteld bij één van de drie typen. In één onderzoek werd een significante afname van subjectieve klachten gevonden bij stress-incontinentie. Dit kon in drie andere onderzoeken niet worden bevestigd. In één onderzoek kon een subjectief significante verbetering worden bereikt in de oestrogeengroep voor zowel urge- als gemengde incontinentie. In andere onderzoeken werd dit niet bevestigd.

Ten aanzien van verschillen tussen de gebruikte oestrogeenvormen en de toedieningswijze kan op basis van de ingesloten onderzoeken geen uitspraak worden gedaan. Het enige significante verschil tussen oraal oestriol (1 dd 3 mg gedurende 3 maanden) en placebo (*Samsioe et al.*<sup>1</sup>) kon immers niet worden bevestigd in het onderzoek van *Cardozo et al.*<sup>13</sup> Tussen systemische en lokale toediening kon geen significant verschil worden aangetoond.

### Beschouwing

Aanvankelijk leek het er op dat er uitgebreid onderzoek was verricht naar de effecten van oestrogeensuppletie bij urine-incontinentie. Slechts vier artikelen be-

troffen echter dubbelblind gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en één onderzoek had een crossover-opzet zonder randomisatie.

De noodzaak van een controlegroep blijkt overduidelijk uit deze literatuurstudie. Uit vele onderzoeken kwam dan wel een significante afname van incontinentieklachten naar voren, maar dit gold ook voor evenzovele placebogroepen. In de placebogecontroleerde onderzoeken werd slechts eenmaal een significant verschil tussen de behandelde groep en de placebogroep gevonden.<sup>1</sup> Dit verschil werd niet gevonden in de groep met stress-incontinentie, maar bij de patiënten met urge- en gemengde incontinentie. De te bereiken resultaten lijken dan ook hooguit van toepassing op vrouwen met urge- en gemengde incontinentie.

Op dit moment schrijven dus veel artsen, deels gesteund door de NHG-standaard, oestrogenen voor bij alle typen van urine-incontinentie, terwijl dit nog niet wetenschappelijk is onderbouwd.

*Fantl et al.* melden in hun meta-analyse, waarbij ook niet-gecontroleerde studies werden betrokken, dat zij geen hard bewijs kunnen vinden voor een objectieve verbetering na oestrogeensuppletie. Wel vinden zij enige subjectieve verbetering,

die mogelijk een secundair effect van de therapie is. Zij komen dan ook de volgende uitspraak: 'However, because the data seem to support the impression of benefit of estrogen therapy for the management of urinary incontinence and as no evidence was shown to contradict its use, it seems reasonable to encourage further assessment.'<sup>14</sup>

Een mogelijke verklaring voor het gebrek aan significante verschillen in de placebogecontroleerde studies is het feit dat de onderzochte populaties steeds zeer klein waren. Een ander punt van kritiek is dat effectmeting op langere termijn ontbreekt.

Het lijkt dan ook zinvol een groot prospectief dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek op te zetten naar de effecten van oestrogenen bij stress-, urge- en gemengde incontinentie. Hierbij dient een duidelijke indeling naar de ernst van de klachten te worden gemaakt door middel van gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijsten. Verder kan gebruik gemaakt worden van een mictiedagboek en een pad-weighingtest of een nappy-test. Urodynamisch onderzoek lijkt geen aanvullende informatie op te leveren om de effectiviteit van de behandeling te meten. Daarnaast zou de populatie bij voorkeur afkomstig moeten zijn uit de huisartspraktijk, aangezien daar immers de grootste doelgroep voor toekomstige therapie ligt. Hierbij zal de effectmeting niet beperkt moeten blijven tot de periode van oestro-

geentoediening, maar zich moeten uitstrekken tot 3 maanden en 1 jaar.

In de tussenliggende periode lijkt het advies gerechtvaardigd om tijdelijk oestrogenen te proberen bij postmenopauzale vrouwen met urge- en gemengde incontinentie bij wie blaastraining onvoldoende effect heeft. Bij vrouwen met stress-incontinentie heeft oestrogeentoediening waarschijnlijk geen effect op de incontinentie. Dit advies komt in grote lijnen overeen met de NHG-standaard, zij het dat de behandeling van stress-incontinentie met oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen door ons niet zinvol wordt geacht.

Over de toedieningsvorm en dosering die hierbij de voorkeur heeft, kan op basis van deze literatuurstudie geen uitspraak worden gedaan. Mogelijk kan ook dit in een toekomstig onderzoek worden meegenomen.

#### Literatuur

- 1 Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanborg A. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a seventy year old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335-42.
- 2 Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980; 281: 1243-5.
- 3 Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in woman. *Maturitas* 1995; 20: 129-38.
- 4 Geelen JM, Van de Weijer PHM, Arnolds HTh. Urogenitale verschijnselen en hinder daarvan bij thuiswonende Nederlandse vrouwen van 50 tot 70 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 713-6.
- 5 Cardozo L. Role of estrogens in the treatment of female urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 326-8.
- 6 Lagro-Janssen ALM, Breedveldt Boer HP, Van Dongen JJAM, et al. NHG-Standaard Incontinentie voor Urine. *Huisarts Wet* 1995; 38: 71-80.
- 7 Lagro-Janssen ALM, Debruyne FMJ, Van Weel C. Diagnostiek in de huisartsenpraktijk van incontinentia urinae bij vrouwen goed mogelijk door gerichte anamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1441-4.
- 8 Vierhout ME. Meting van ongewenst urineverlies bij de vrouw. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1837-40.
- 9 Lagro-Janssen ALM. Urine-incontinentie bij vrouwen in de huisartspraktijk [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1991.
- 10 Wilson PD, Faragher B, Butler B, et al. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 568-74.
- 11 Hilton P, Tweddell AL, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha-adrenergic stimulation in genuine stress incontinence. *Int Urogynecol J* 1990; 1: 80-6.
- 12 Walter S, Kjærgaard B, Lose G, et al. Stress urinary incontinence in postmenopausal women treated with oral estrogen (estriol) and an alpha-adrenoceptor-stimulating agent (phenylpropanolamine). A randomised double-blind placebo-controlled study. *Int Urogynecol J* 1990; 1: 74-9.
- 13 Cardozo L, Rekers H, Tapp A, et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53.
- 14 Fantl JA, Wyman JF, Anderson RL, et al. Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen supplemented and estrogen-supplemented women. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 823-8.