

Werkt oxybutynine tegen opvliegers?

Grietje Lier, Dika Luijendijk

Sommige vrouwen met overgangsklachten vragen om niet-hormonale medicamenteuze behandeling. We onderzochten welk effect oxybutynine heeft op opvliegers, nachtrust, kwaliteit van leven en bijwerkingen bij gezonde vrouwen. Uit 2 trials met een hoog risico op bias blijkt dat oxybutynine een effectieve en veilige optie kan zijn.

Een 52-jarige vrouw komt op het spreekuur vanwege frequente opvliegers die haar nachtrust ernstig verstoren. Ze hoorde van een kennis dat oxybutynine kan helpen. Is dat ook zo? In de pathofysiologie van opvliegers zijn behalve hormonen ook neurotransmitters betrokken, waaronder acetylcholine. Oxybutynine zou vanwege de anticholinerge werking effectief kunnen zijn bij opvliegers. Toch noemen de NHG-Standaard De overgang en de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dit middel niet als behandelingsoptie. Het is ook niet voor opvliegers geregistreerd.

ZOEKSTRATEGIE

Op 29 september 2022 zochten we in PubMed naar literatuur met de volgende zoekstrategie: 'oxybutynin or cholinergic antagonist' and 'hot-flashes or vasomotor-symptoms or hyperhidrosis or menopause or climacteric', in alle velden en als Mesh-terms. Dit leverde 379 hits op. Er waren 25 placebocontroleerde trials, waarvan die van Simon et al. en Leon-Ferre

et al. de vraagstelling betroffen.^{1,2} Van de 104 reviews ging er 1 over medicatie voor overgangsklachten.³ Deze meldde 1 van de reeds gevonden trials.¹ De overige hits waren ongeschikt, voornamelijk omdat ze andere indicaties of medicijnen betroffen. In de Cochrane Library zochten we vervolgens in 'Title, Abstract, Keywords' met 'oxybutynin hot-flashes'. Deze zoekstrategie leverde 8 hits op; 6 betroffen al eerder gevonden trials en 2 een andere indicatie of ander vergelijkingsmiddel.

BESCHRIJVING VAN DE ONDERZOEKEN

Simon et al. beschrijven een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde trial in 16 onderzoekscentra en gynaecologieklinieken in de Verenigde Staten.¹ Via advertenties werven de onderzoekers 148 vrouwen van 40 tot 65 jaar met 7 of meer matig ernstige opvliegers per dag. Exclusiecriteria waren gebruik van anticholinergische of hormonale medicijnen, ovariëctomie en een psychiatrische aandoening. De deelnemers kregen gedurende 12 weken eenmaal daags oxybutynine 15 mg met vertraagde afgifte of een placebo. Ze hielden de frequentie en ernst van de opvliegers bij in een dagboek. Ook rapporteerden ze maandelijks hun slaapkwaliteit. Tijdens de follow-upbezoeken werd naar bijwerkingen gevraagd. Het effect op opvliegers berekenden de onderzoekers met een covariantieanalyse. De trial liet een afname zien van matig ernstige opvliegers in het voordeel van oxybutynine versus placebo. Dit gold voor de ernst ervan (-1,0 op een schaal van 0-3 bij een gemiddel-



Bij ernstige opvliegers kunt u oxybutynine in een lage dosis overwegen, maar het middel is voor deze klacht niet geregistreerd. Foto: Shutterstock

de van 2,6 bij aanvang; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) -1,3 tot -0,7) en het aantal (-4,8 per dag bij een gemiddelde van 11,3 bij aanvang; 95%-BI -6,4 tot -3,2). De slaapkwaliteit verbeterde enigszins.

DROGE MOND

De effecten waren al na een week zichtbaar. Bijna de helft van de vrouwen had last van een droge mond als gevolg van oxybutynine (risicoverschil 47%; 95%-BI 33 tot 58%). Ook traden vaker dyspepsie (11%), diarree (10%) en blaasontsteking (7%) op. De uitval vanwege bijwerkingen was hoger in de oxybutyninegroep (risicoverschil 9%; 95%-BI 0,1% tot 9,4%).

Leon-Ferre et al. voerden een gerandomiseerde dubbelblinde trial uit in 10 tweede- of derdelijnscentra in de Verenigde Staten. Ze rekruteerden 150 vrouwen van gemiddeld 57 jaar met 28 of meer opvliegers per week gedurende minimaal een maand. Ongeveer twee derde van hen had borstkanker gehad. Exclusiecriteria waren behandeling met chemotherapie en een anticholinergicum, en eerder gebruik van oxybutynine. De vrouwen kregen gedurende 6 weken dagelijks 2 x 2,5 ml oxybutynine, 2 x 5 ml oxybutynine (beide 1 mg/ml), 2 x 2,5 ml placebo of 2 x 5 ml placebo. Ze hielden de ernst en frequentie van de opvliegers bij in een dagboek. Ze registreerden ook slaap, kwaliteit van leven en bijwerkingen. De auteurs analyseerden de opvliegerscore (ernst x frequentie) met een *repeated-measures mixed model*.

Leon-Ferre et al. rapporteren voor beide oxybutyninegroepen een vermindering van opvliegers vergeleken met een placebo. Voor de 2 x 2,5 mg-groep was dat 4,9 op de opvliegerscore (bij een aanvangsgemiddelde van 17,6; 95%-BI 0,8 tot 9,0), en voor 2 x 5 mg daags was het 11,2 (bij een aanvangsgemiddelde van 19,6; 95%-BI 5,1 tot 17,3). Ook wat betreft slaap en kwaliteit van leven ervoeren de deelnemers een verbetering in het voordeel van oxybutynine. Wel hadden volgens *clinicaltrials.gov* meer vrouwen bijwerkingen door oxybutynine 2 x 2,5 mg 9% (95%-BI -8% tot 25%) en door oxybutynine 2 x 5 mg 23% (95%-BI 4% tot 40%).⁵ Een droge mond en urineretentie kwamen het meest voor.

KRITISCHE BEOORDELING

Beoordeling vond plaats met de Cochrane risk of bias tool. In de trial van Simon et al. bepaalde een toevalsgenerator de allocatievolgorde, maar het is onduidelijk of deze volgorde voor de rekruteerders geheim werd gehouden. Bij aanvang van de trial had de oxybutyninegroep vaker en ernstiger klachten dan de placebogroep. Hiervoor corrigeerden de onderzoekers wel in de analyse. Ondanks blinding met een placebo kunnen veelvoorkomende specifieke bijwerkingen de meting van de (subjectieve) uitkomsten hebben beïnvloed. De totale uitval was hoog (18%) en hoger in de oxybutynine- dan in de placebogroep (23% respectievelijk 13%). Voor ontbrekende waarden gebruikten de onderzoekers een biasgevoelige methode. De producent van oxybutynine sponsorde de trial en 1 van de auteurs had voor dit bedrijf gewerkt. De trial werd pas enkele jaren na afronding op *clinicaltrials.gov* geregistreerd.

We kunnen concluderen dat het risico op bias hoog is. In de trial van Leon-Ferre et al. beperkt de inclusie van een relatief groot aantal vrouwen dat tamoxifen gebruikte de generaliseerbaarheid van de resultaten naar een eerstelijns populatie. De werving via advertenties vergroot die juist weer. Bias door verschillen tussen de groepen op baseline kan niet uitgesloten worden vanwege de (restrictieve) dynamische allocatiemethode, de vermelding van baselinekenmerken voor slechts 113 vrouwen en correctie voor slechts een deel van de gemelde verschillen in de analyses. Bij 15% van de deelnemers ontbraken data en *clinicaltrials.gov* vermeldt dat 25% de trial niet voltooidde. Een intention-to-treatanalyse werd slechts gedaan als sensitiviteitsanalyse. Volgens het artikel financierde de (onafhankelijke) Breast Cancer Research Foundation de trial, maar volgens *clinicaltrials.gov* ging het om het ACCRU, een onderzoeksnetwerk voor industriegeponsorde trials. Ook bij deze trial is het risico op bias dus hoog.

CONCLUSIE

Twee trials suggereren dat oxybutynine een klinisch relevante vermindering van opvliegers geeft, en een kleine verbetering van de nachtrust en kwaliteit van leven. Bijwerkingen traden vaak op, maar waren niet ernstig. Zowel de effecten op opvliegers als die op bijwerkingen waren onzeker voor de laagst geteste dosering (2 x 2,5 mg per dag) en het grootst voor de hoogste dosering (15 mg XR per dag). Ondanks het beperkte aantal trials, die bovendien een hoog risico op bias hebben, valt een (off-label) behandeling met oxybutynine in een lage dosis te overwegen bij ernstige opvliegers, gezien de effectgrootte, milde bijwerkingen en het gebrek aan niet-hormonale alternatieven. ■

LITERATUUR

1. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD; Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause* 2016;23:1214-21.
2. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, Faubion SS, Ruddy KJ, Flora D, et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603). *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkz088.
3. Guttuso T Jr. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 2012;72:6-12.
4. *Clinicaltrials.gov*. The effect of extended-release oxybutynin chloride on vasomotor symptoms in healthy post-menopausal women. 2012. Beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00990886>. Geraadpleegd op 26 augustus 2022.
5. *Clinicaltrials.gov*. Oxybutynin Chloride in Managing Hot Flashes. 2020. Beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961790>. Geraadpleegd op 26 augustus 2022.

Lier G, Luijendijk HJ. Werkt oxybutynine tegen opvliegers? *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2190-2. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Groningen: G. Lier, huisarts in opleiding; dr. H.J. Luijendijk, senior onderzoeker, h.j.luijendijk@umcg.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

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