

Geen gewichtstoename door pilgebruik

Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. *Combination contraceptives: effects on weight* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester: Wiley.

Achtergrond Veel patiënten en ook artsen geloven dat gewichtstoename een bijwerking van de anticonceptiepil is. Bezorgdheid over gewichtstoename zou vrouwen ervan kunnen weerhouden deze veilige vorm van anticonceptie te gaan gebruiken of de reden kunnen zijn het pilgebruik te stoppen.

De mineralocorticóide werking van oestrogeen kan samenhangen met vochtretentie. Dat de combinatiepil gewichtstoename veroorzaakt is echter niet vastgesteld. Onderzoek hiernaar is relevant wanneer gewichtstoename een reden zou zijn om te stoppen met de pil.

Doel Nagaan hoe de relatie is tussen het gebruik van een combinatieanticonceptiemiddel: de 'combinatiepil' en veranderingen in het gewicht.

Methoden In Medline, Popline, Central, Embase en Liliacs is gezocht naar artikelen over de combinatiepil.

Er werd gezocht naar Engelstalige RCT's waarbij gedurende ten minste drie cycli een combinatiepil werd onderzocht in vergelijking met placebo of in vergelijking met een combinatiepil die verschilde in samenstelling, dosering of gebruik. Verder is navraag gedaan bij deskundigen, onderzoekers en fabrikanten naar gepubliceerde en ongepubliceerde onderzoeksresultaten die bij de onderzoekers nog niet bekend waren. Indien nodig werd bij de auteurs navraag gedaan naar de gemeten gewichten.

Resultaten Van de 570 gevonden artikelen vielen er 529 af omdat de onderzoeksperiode minder dan 3 cycli omvatte of (voldoende) gegevens over gewichtsverandering ontbraken.

De overgebleven 41 artikelen, waaronder 14 ongepubliceerde, beschreven gegevens uit 44 trials. De kwaliteit van de verslaglegging van de onderzoeken was zeer matig en dan ging het om belangrijke

aspecten, zoals het vermelden van randomisatie, blinding, *loss to follow-up*, uitvalers, intent-to-treatanalyse en gegevens over het meetinstrument. In de diverse onderzoeken werden meetmethoden en meetomstandigheden (tijdstip, moment in de cyclus, al dan niet nuchter of gekleed) niet vermeld, zodat er over de betrouwbaarheid van de metingen weinig te zeggen valt.

De opzet van de onderzoeken en de samenstelling van deze hormonale anticonceptiecombinatiepillen waren zeer divers: bij 3 trials was er sprake van een placebogroep, bij één hiervan ging het om een onderzoek naar een 'pleisterpil'. Er werden 17 soorten progestageen onderzocht en 3 soorten oestrogeen. Doorgaans waren het orale anticonceptiva, éénmaal 2 injecteerbare varianten, éénmaal 2 soorten vaginale ringen en éénmaal een pleister. Zeven trials hadden meer dan één interventiegroep; hierbij was er driemaal geen controlegroep. Van 42 trials zijn de resultaten gepoold. Slechts één onderzoek was opgezet met het doel gewichtstoename vast te leggen. Uit de resultaten van de onderzoeken waarin een combinatiepil werd vergeleken met placebo bleek géén significante gewichtstoename. Er was een klein, significant verschil in gewicht bij 5 van de 69 verschillende combinaties (vaak met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Wanneer gewichtstoename oestrogeenafhankelijk zou zijn, zou vergelijking van combinatiepillen met verschillende oestrogeendoses verschil in gewicht kunnen opleveren; dit was echter niet het geval.

Conclusies De auteurs vinden dat bij een zo groot aantal onderzochte combinaties de kleine significante verschillen bij een zo klein aantal trials geen onverwachte bevinding zijn (zogenaamde type-1-fout). Daarbij is de klinische relevantie van de gevonden verschillen zeer beperkt omdat het kleine gewichtsverschillen betreft.

De kans is dus klein dat hormonale anticonceptie in combinatievorm tot belangrijke gewichtstoename leidt.

Commentaar

In de kortgeleden herziene NHG-Stan-

daard Hormonale anticonceptie¹ is weinig te lezen over gewichtstoename bij pilgebruik. Uit een enquête onder Nederlandse pilgebruiksters bleek 40% van de vrouwen gewichtstoename toe te schrijven aan het gebruik van de anticonceptiepil.² Gewichtstoename als gevolg van het gebruik van een combinatiepil wordt in deze review niet bevestigd.

Voor de dagelijkse gang van zaken in de huisartsenpraktijk voldoen de richtlijnen van de NHG-Standaard Hormonale anticonceptie. Lichamelijk onderzoek wordt niet aanbevolen bij vrouwen die orale anticonceptie gaan gebruiken en wegen is niet zinvol. De huisarts kan bij het voorschrijven van hormonale anticonceptie voorlichting geven over de kans op enige gewichtstoename als gevolg van vochtretentie en daarbij gebruikmaken van de NHG-Patiëntenbrief De pil. Daarbij kan desgevraagd aanvullende uitleg worden gegeven over andere oorzaken voor toename van het gewicht.

Marijke Labots-Vogelesang

1 Beijderwells L, Van der Does FEE, Kardolus GJ, Lobo C, Van Sluisveld ILL, Boukes FS. NHG-Standaard Hormonale anticonceptie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:552-63.

2 Nusselder AE, Kuiper CAG, Van der Dussen J, Bos MM, De Koning SMJ, De Bock GH. *De pil: reden tot klagen?* *Huisarts Wet* 2001;44:13-5.

Lokale oestrogenen voor vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen

Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. *Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester: Wiley.

Achtergrond In de menopauze ontstaat door oestrogeendeficiëntie een atrofie van het vaginaslijmvlies. Vrouwen kunnen daar klachten van krijgen als jeuk, pijn, droogheid, en dyspareunie, maar ook urologische klachten. Orale oestrogenen worden gezien hun systemische effecten afgeraden bij deze klachten.

Doel Vergelijking van de effectiviteit van

de verschillende lokale (intravaginale) oestrogeenapplicaties (crème, ovules, vaginale tabletten en vaginale ring) met een placebo en met elkaar.

Selectie Alleen gerandomiseerde onderzoeken werden geselecteerd met een minimale behandelingsduur van 3 maanden; het moest om postmenopauzale vrouwen gaan – laatste menstruatie 1 jaar geleden of FSH >40 IU/l – of om vrouwen met een bilaterale ovariëctomie van minstens één jaar geleden met één of meerdere klachten ten gevolge van vaginale atrofie. Vrouwen met een ernstige ziekte of HST-gebruik tot minder dan 3 maanden vóór het begin van het onderzoek werden uitgesloten.

Op diverse manieren werden de uitkomsten gemeten. Zo werd de effectiviteit gemeten door vaginale pH of cytologie of vastgesteld door lichamelijk onderzoek door de arts (beoordeling van vagina-slijmvlies) en/of door klachtvermelding/vragenlijsten door patiënten.

Veiligheid werd gemeten door de mate van endometriumstimulatie te testen via de progesteronbelastingtest en via echoscopie, hysteroscopie en/of biopsie. Systemische effecten werden vastgesteld via klachten van mastopathie en/of estradiolbloedspiegels. Ten slotte werden allerlei vormen van bijwerkingen geregistreerd.

Wat acceptatie betreft werd gekeken naar het afzien van verdere deelname aan onderzoek vanwege bijwerkingen, gerapporteerde therapietrouw en/of ervaren gebruiks(on)gemak.

Resultaten Na de gebruikelijke Cochrane-zoekstrategie zijn er van 29 gevonden onderzoeksverslagen uiteindelijk 16 onderzoeken ingesloten. Het ging in totaal om 2129 vrouwen. Crèmes (diënestrol en estriol), de ring (2 mg estradiol), vaginale tabletten/ovules (estradiol 0,25 mg, 0,5 mg en 3,5 mg; estriol 0,5 mg; estriol 3,5 mg) en placebo werden met elkaar vergeleken.

Zowel objectief als subjectief werd een effect van alle vormen van lokale oestrogeentherapie aangetoond. Hoewel er per uitkomstmaat wel significante verschillen waren tussen verschillende groepen, waarbij de ring er over het algemeen iets

beter uitkwam, was het niet mogelijk om één specifieke toedieningsvorm in alle opzichten effectiever te noemen.

Alle toedieningsvormen waren veilig. Van slechts twee trials waren bruikbare oestrogeenspiegels voorhanden. Crème gaf significant hogere estradiolspiegels dan de tabletten/ovules en tabletten/ovules gaven significant hogere spiegels dan de ring, maar allemaal binnen de normale waarden voor menopauze. In vier onderzoeken werd het effect op het endometrium gemeten. Hyperplasie en verdikking kwamen maar zelden en niet-significant voor.

Wat betreft de gebruiksvriendelijkheid en acceptatie door de patiënt leek de ring er zowel ten opzichte van de crème als de tabletten/ovules beter uit te komen en de tabletten/ovules beter dan de crème.

Conclusie Alle vormen van lokale oestrogeentherapie verminderen klachten van vaginale atrofie. Zij zijn ook veilig en zijn zonder problemen te gebruiken door patiënten. De vaginale ring lijkt een werkzaam en praktisch alternatief voor de crème, de tabletten en de ovules met enkele significante grotere effecten. Bij langdurig gebruik van een crème (>6 maanden) is waarschijnlijk progestagene ondersteuning nodig.

De auteurs geven ook beperkingen aan: de onderzoeken zijn te verschillend van opzet en gebruikte medicatie, ze hebben diverse uitkomstmaten en vaak kleine patiëntenaantallen. De resultaten lopen bovendien sterk uiteen, ook na correctie voor variabelen. Het is dus niet mogelijk om alle resultaten te combineren.

Commentaar

De conclusie van de auteurs dat lokale oestrogeentherapie werkzaam en veilig is, kan ondanks de beschreven beperkingen onderschreven worden. Alle geïnccludeerde onderzoeken hadden een behandelingsduur van minimaal drie maanden. Aangezien er geen follow-uponderzoek is, is het niet duidelijk of het nadelig is om op geleide van de klachten te behandelen, wat soms korter zal zijn dan drie maanden. Daarmee vervalt een van de redenen voor de lichte voorkeur voor de ring, namelijk

het gebruiksgemak. Met ovules/tabletten/crème kunnen vrouwen zelf bepalen wanneer en hoelang ze behandeling nodig hebben. Ook het nut van continu oestrogeengebruik boven toediening indien nodig, is in deze review niet aangetoond. Bovendien is de vaginale ring duurder (met eigen bijdrage van patiënte). Vrouwen lieten wel een voorkeur blijken voor de tabletten/ovules ten opzichte van de crème. In één onderzoek gaf de crème een hogere estradiolspiegel.

De NHG-Standaard De Overgang geeft bij urogenitale atrofie als eerste keus vaginale tabletten of crème met estriol en als tweede keus vaginale estradioltabletten, omdat estriol mogelijk een minder systemisch effect heeft dan estradiol. Deze review geeft hierover geen duidelijkheid. Naar aanleiding van deze review zou het advies luiden: schrijf liever oestrogeenovules of -tabletten voor dan crème. Overigens worden de estradioltabletten ook maar ten dele vergoed. Of dit berust op de bovengenoemde veronderstelling, wordt in het *Farmacotherapeutisch Kompas* niet vermeld.

M. Smulders

Cochrane Collaboration verbant commercie definitief

Sponsoring van Cochrane-reviews door de farmaceutische industrie blijft onmogelijk. Dat besloot het Steering Committee van de Collaboration onlangs na een hoog oplopend debat over mogelijke financiering van reviews of reviewgroepen door 'belanghebbende' commercie. Alle profit-instellingen met belangen in de zorg – dus ook commerciële verzekeraars – vallen onder dit besluit. Ook sponsoring van aan de Collaboration verbonden organisaties als het Consumer Network is niet toegestaan. De relatie met overige sponsors en mogelijke belangenverstremgeling van reviewers worden in het besluit glashelder geregeld. In alle reviews moet een mogelijke belangenverstremgeling gemeld worden en personen met directe financiële belangen mogen niet bij de review betrokken zijn. Zie voor de volledige tekst: www.cochrane.org. (JZ)