

BEHANDELING VAN MENOPAUAZALE KLACHTEN

Hormonale substitutietherapie (HST) heeft bij vele vrouwen een gunstig effect op de menopauzale klachten (o.a. vasomotorische symptomen, urogenitale atrofie). De huidige kennis over de ongewenste effecten van HST maakt echter dat, vóór starten ervan, de risico-batenverhouding individueel dient te worden ingeschat, en regelmatig dient te worden hergeëvalueerd [zie Folia oktober 2003]. Het is dan ook waarschijnlijk dat voor vrouwen die behandeling van de menopauzale klachten wensen, dikwijls een alternatief zal worden gezocht. Meerdere middelen worden voorgesteld, maar de evidentie van hun doeltreffendheid is zwak (b.v. voor fyto-oestrogenen), de ongewenste effecten beperken het gebruik (b.v. voor clonidine) en/of de gegevens over veiligheid op lange termijn zijn schaars (b.v. voor tibolon en fyto-oestrogenen).

De Folia van oktober 2003 waren gewijd aan een evaluatie van de risico-batenverhouding van hormonale substitutietherapie (HST). De conclusie in dat artikel in verband met de plaats van HST bij menopauzale klachten (o.a. vasomotorische symptomen, urogenitale atrofie) was de volgende. „*HST heeft zeker een gunstig effect op de menopauzale klachten. De beslissing om om deze reden HST te starten dient individueel te gebeuren, na afwegen, bij elke vrouw, van de ernst van de klachten en de risico's van de behandeling. De risico's zijn o.a. veneuze trombo-embolie (vanaf de start van de behandeling) en borstkanker (het risico neemt toe met de behandelingsduur); met de combinatie van geconjugeerde oestrogenen en medroxyprogesteronacetaat (MPA) werd vanaf het eerste behandelingsjaar ook een verhoogd risico van coronaire accidenten gezien. De keuze van de vrouw zelf, na degelijke voorlichting, is zeer belangrijk. Wanneer vaginale atrofie de enige klacht is, verdient estriol vaginaal de voorkeur. Regelmatige evaluatie van de noodzaak de behandeling verder te zetten, is aangewezen. De dosis oestrogeen zal in ieder geval zo laag mogelijk gehouden worden.*”

Waarschijnlijk zal, met de huidige kennis over de ongewenste effecten van HST, voor vrouwen die behandeling van de menopauzale klachten wensen, dikwijls een alternatief worden gezocht. Dit is zeker het geval bij vrouwen met antecedenten van borstkanker: een studie over behandeling van menopauzale klachten bij vrouwen met antecedenten van borstkanker, werd recent vroegtijdig gestopt (na een mediane follow-up van 2,1 jaar) omwille van een onaanvaardbare verhoging van het risico van heroptreden van borstkanker door gebruik van HST (de HABITS-studie).

De gegevens over de evidentie van doeltreffendheid en risico van ongewenste effecten van de andere middelen die worden voorgesteld bij menopauzale klachten, worden hier besproken. Bij het onderzoek naar de doeltreffendheid van geneesmiddelen bij menopauzale klachten dient men rekening te houden

met een belangrijk placebo-effect, en met het feit dat de vasomotorische symptomen de neiging hebben om met de tijd spontaan te verdwijnen. De grote interindividuele variatie in de symptomatologie maakt dat in de studies een groot aantal patiënten moet worden geïncludeerd om een effect te kunnen aantonen, maar dit is slechts zelden het geval.

Tibolon

Tibolon is een synthetisch steroïd met progestagene, zwak oestrogene en zwak androgene eigenschappen. Tibolon heeft een gunstig effect op de warmte-opwellingen en de transpiratie, en het is daarbij waarschijnlijk even doeltreffend als HST. Met tibolon is ook een gunstig effect op de botdensiteit aangetoond, maar er is geen evidentie van een effect op de incidentie van fracturen. Tibolon ontlokt geen dervingsbloedingen, maar vooral bij vrouwen in het eerste jaar van de menopauze zijn doorbraakbloedingen frequent ($\pm 30\%$ van de vrouwen). Tibolon dient daarom bij voorkeur gestart te worden bij vrouwen die reeds minstens één jaar menopauzaal zijn (d.w.z. vrouwen die gedurende minstens één jaar geen bloedingen meer hebben gehad). De ongewenste effecten zijn vooral misselijkheid, oedeem en gevoeligheid van de borsten. De gegevens over veiligheid op lange termijn (o.a. in verband met borsten, endometrium, en hart en bloedvaten) zijn beperkt in vergelijking met wat men weet over HST. Een recente studie, de *Million Women Study* toont voor tibolon, zoals voor HST op basis van een oestrogeen-progestageen-associatie of op basis van een oestrogeen alleen, een verhoogd risico van borstkanker (18.186 van de 285.987 vrouwen onder behandeling, namen tibolon). De risicoverhoging was wel minder uitgesproken dan voor HST op basis van een oestrogeen-progestageenassociatie, maar was meer uitgesproken dan voor HST op basis van een oestrogeen alleen [zie Folia oktober 2003]. Behandeling met tibolon is ook duurder dan een behandeling met HST.

Fyto-oestrogenen

Fyto-oestrogenen zijn plantaardige stoffen die ter hoogte van het maag-darmstelsel worden omgezet tot derivaten met oestrogene eigenschappen. De belangrijkste zijn isoflavonen, lignanen en coumestanen. Ze zijn aanwezig in bijvoorbeeld sojabonen, vlaszaad, granen, (peul)vruchten, groenten, rode klaver.

De studies tot nog toe uitgevoerd met fyto-oestrogenen zijn van korte duur, en meestal van geringe kwaliteit. In gerandomiseerde studies was het effect van een dieet rijk aan soja en van soja-extracten (waarbij de dagdosis werd uitgedrukt in mg isoflavonen) op de warmte-opwellingen, vergelijkbaar met of iets groter dan dat van placebo; in de meeste studies waren echter hooguit 100 vrouwen geïncludeerd. Recent verschenen de resultaten van een gerandomiseerde studie (de *ICE-studie*) bij 252 vrouwen naar het effect van twee extracten van rode klaver (82 of 57 mg totale isoflavonen p.d.): na 12 weken was er geen verschil in het aantal warmte-opwellingen per dag tussen de groep die het extract van rode klaver kreeg, en de placebogroep. Er zijn geen gegevens over het effect van fyto-oestrogenen op andere menopausale klachten. De gegevens dat fyto-oestrogenen een effect zouden hebben op de botdensiteit,

zijn weinig overtuigend, en er is geen enkel bewijs van een effect op de incidentie van fracturen.

In de studies met de soja-extracten waren er vooral gastro-intestinale ongewenste effecten. De huidige gegevens tonen geen effect van fyto-oestrogenen op het endometrium, maar de studies zijn beperkt in aantal en zijn van korte duur (maximum 4 maand). Of fyto-oestrogenen het risico van borstkanker verhogen, is op dit ogenblik niet geweten, maar gezien hun oestrogene eigenschappen is voorzichtigheid geboden, zeker bij vrouwen met antecedenten van borstkanker. Een ongunstig effect op lange termijn kan inderdaad niet worden uitgesloten.

In België zijn geen preparaten met fyto-oestrogenen als geneesmiddel geregistreerd. Hun farmaceutische kwaliteit kan daarom niet worden gegarandeerd.

Clonidine

Clonidine is een α_2 -agonist met centrale werking. In enkele gerandomiseerde studies was clonidine (50 tot 150 μg per dag in twee giften) doeltreffender dan placebo voor wat betreft de warmte-opwellingen, maar in andere studies werd geen verschil ten opzichte van placebo gezien. In vergelijkende studies was clonidine minder doeltreffend dan HST op basis van een oestrogeen-progestageenassociatie. Gebruik van clonidine wordt daarenboven beperkt door de ongewenste effecten (sedatie, slaapstoornissen, duizeligheid, maag-darmstoornissen, droge mond, orthostatistische hypotensie, moeheid). Ernstige bradyaritmieën zijn een contra-indicatie voor clonidine.

Progestagenen

Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies tonen voor *medroxyprogesteronacetaat*, *progesteron* en *megestrolacetaat* een gunstig effect op de vasomotorische symptomen. Ongewenste effecten zijn vooral vaginale bloedingen, maar ook b.v. trombo-embolische accidenten en gewichtstoename.

Varia

- Er is enige evidentie uit kleinschalige studies van een gunstig effect van sommige *selectieve serotonine-heropnameremmers* (b.v. *paroxetine*) en *venlafaxine* op de warmte-opwellingen. De meeste van die studies zijn uitgevoerd bij vrouwen met antecedenten van borstkanker (waarbij men oestrogenen vermijdt) en vrouwen met vasomotorische symptomen bij chemotherapie of tamoxifentoediening.
- *Veralpride*, een neurolepticum van de benzamidegroep, en *methyl dopa* zijn onderzocht bij menopauzale klachten, maar hun ongewenste effecten beperken hun gebruik.
- Er is onvoldoende evidentie voor het gebruik van *vitamine E*.

Naar Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées. Peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer. *La Revue Prescrire* **23**, 603-609 (2003)

F.M. Helmerhorst en D. Bijl. Behandeling van overgangsklachten. *Geneesmiddelenbulletin* **36**, 109-115 (2002)

V. Stearns et al.: Hot flushes. *Lancet* **360**, 1851-1861 (2002)

J.A. Tice et al.: Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flushes: the isoflavone clover extract (ICE) study. *JAMA* **290**, 207-214 (2003)

L. Holmberg en H. Anderson: HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* **363**, 453-455 (2004)

R.T. Chlebowski en N. Col. (Commentary): Menopausal hormone therapy after breast cancer. *Lancet* **363**, 410-411 (2004)

Nota van de redactie

Het gebruik van hopbestanddelen bij menopauzale klachten berust, in tegenstelling tot sommige persberichten, op geen enkele evidentie. Zie ook Goed om weten van 5 december 2003 op onze website (www.bcfi.be).

FLASH

➔ In verband met **thiomersal als bewaarmiddel in vaccins voor kinderen** werd in de Folia van mei 2000 vermeld dat er volgens het Europese *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) geen evidentie is voor een neurotoxisch effect. Deze stelling wordt versterkt door twee epidemiologische studies bij in totaal meer dan 100.000 kinderen, recent uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk: de resultaten tonen geen verhoogd risico van ontwikkelings- en gedragsstoornissen (met inbegrip van autisme) door blootstelling aan thiomersal in vaccins. Een andere studie toont daarenboven dat thiomersal snel wordt geëlimineerd, en niet wordt opgestapeld in het lichaam van het kind [*Lancet* **360**, 1737-1741 (2002)]. In het kader van het globale plan om wereldwijd de blootstelling aan kwik te reduceren, blijven Europese en Amerikaanse gezondheidsinstanties wel aandringen, o.a. bij de fabrikanten van vaccins, om kwikbevattende bewaarmiddelen zoals thiomersal, te elimineren uit vaccins.

[Zie ook http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/thiomersalstatement_210203.pdf (laatste raadpleging op 18 februari 2004)]

➔ De plaats van **acetylcysteïne in de preventie van nierinsufficiëntie door contraststoffen** werd reeds besproken in de Folia van februari 2001 en augustus 2003. De studies die hierover reeds werden gepubliceerd, zijn kleinschalig, en leveren tegenstrijdige resultaten. Recent werd een meta-analyse van 7 gerandomiseerde gecontroleerde studies gepubliceerd in de *Lancet* [**362**, 598-603 (2003)]. Ze toont dat toediening van acetylcysteïne, naast hydratatie, het risico van nierinsufficiëntie door contraststoffen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie vermindert. Gezien de onschadelijkheid en de lage kostprijs van deze behandeling, stelt de auteur van een commentaar in verband met deze meta-analyse [*Lancet*, **362**, 589-590 (2003)] dat deze preventieve behandeling zou moeten gegeven worden aan patiënten met nierinsufficiëntie, maar ook aan diabetici en aan patiënten met cardiovasculair lijden of leveraandoeningen.