

# Postmenopauzale vulvovaginale klachten: welke lokale behandeling is het meest effectief ?

## Referentie

Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018;178:681-90. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0116

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is bij een postmenopauzale vrouw de relatieve effectiviteit van vaginale tabletten met estradiol, van een hydraterende vaginale crème en corresponderende placebo's voor de behandeling van matige tot ernstige vulvovaginale symptomen?

## Achtergrond

Een onderzoek uitgevoerd in de V.S. en Europa toonde aan dat 40 tot 55% (naargelang het land) van de postmenopauzale vrouwen, 40 tot 75 jaar oud (naargelang het land), klaagde over symptomen 'als gevolg van vulvovaginale atrofie'. De helft van deze vrouwen noemde deze symptomen matig tot ernstig, met in geval van 'ernstig' een vergelijkbare impact op hun levenskwaliteit als met ernstige chronische aandoeningen (artrose, COPD, astma, prikkelbare darm) (1). Het gebruik van de term 'genito-urinair syndroom' is zonder twijfel minder stigmatiserend voor de patiëntes (2), maar is moeilijker te hanteren voor een precieze evaluatie van de klachten en de effectiviteit van de behandelingen. Het lijkt ons dus meer opportuun om deze term te gebruiken in dialoog met een patiënte maar niet voor een wetenschappelijke beoordeling van een behandeling. De meest frequente vulvovaginale symptomen zijn een gevoel van droogte, dyspareunie en irritatie (3). Als behandeling wordt de toediening van estriol via vaginale weg aanbevolen (4). In de praktijk maakt slechts 7% van de menopauzale vrouwen in de V.S. met vaginale klachten gebruik van dit medicament, 25% onder hen zoekt zijn toevlucht tot een glijmiddel of een hydraterende vaginale crème, producten die vrij te koop zijn (5). Een vergelijking van de onderlinge effectiviteit (en versus placebo) van deze behandelingen was dus nuttig.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen met een leeftijd van 45 tot 70 jaar, gerekruteerd via mail of Facebook, zonder menstruaties sinds minstens 2 jaar, met minstens 1 matig tot ernstig vulvovaginaal symptoom (jeuk, pijn, irritatie, droogte) waarvan ze gedurende de laatste 30 dagen minstens eenmaal per week last hadden of met penetratiepijn minstens eenmaal per maand
- exclusiecriteria: bestaande vaginale infectie, hormonale behandeling in de voorbije twee maanden, gebruik van antibiotica of hydraterende vaginale crèmes in de voorbije maand, chronische vulvovaginale symptomen in de premenopauze
- belangrijkste karakteristieken van de geïncludeerde vrouwen (302): een meerderheid (78%) van de vrouwen was tussen 55 tot 64 jaar, de gemiddelde leeftijd was 61 jaar, van het blanke ras (88%), seksueel actief (81%); penetratiepijn was het meest storende symptoom (=Most Bothersome Symptom (MBS)) en werd het meest gesignaleerd (60%), vulvovaginale droogte werd als tweede vaakst gesignaleerd (21%).

### Studieopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen in twee verschillende Amerikaanse centra

- interventie: vaginale tabletten met 10 µg estradiol (Vagifem®) + placebo vaginale gel (n=102), placebo vaginale tabletten + hydraterende vaginale crème (Replens®) (n=100), placebo vaginale tabletten + placebo vaginale gel (n=100) (hydroxyethylcellulose met minimaal effect op de vaginale flora en de ontsteking, met een verschillende kleverigheid en zuurtegraad (pH) als Replens®); de vaginale tabletten moesten dagelijks worden toegediend gedurende de eerste 2 weken ('s morgens in te brengen, de gel 's avonds aan te brengen) en daarna 2x/week gedurende de volgende 10 weken (alternerend dagen naargelang het aanbrengen van gel); de hydraterende crème moest om de 3 dagen worden aangebracht
- telefonisch contact op week 1, 3 en 11 (controle van de therapietrouw, verzamelen van ongewenste effecten); controlebezoeken op week 4 en 12 (vragenlijsten, gynecologisch onderzoek, controle van de gebruikte medicatie)
- studieduur: 12 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van het meest storende vulvovaginaal symptoom (MBS) dat door de patiënte bij inclusie uit 5 mogelijkheden werd bepaald: jeuk, pijn, droogte, irritatie, penetratiepijn; score van 0 (afwezig), 1 (licht), 2 (matig) tot 3 (ernstig); een verschil van minstens 2 punten wordt als klinisch relevant beschouwd (zonder vermelding van referentie)
- secundaire uitkomstmaten: **Vaginale Symptoom Index** (gemiddelde score van ernst voor de 5 vastgelegde MBS-uitkomsten), tevredenheid met de therapie (op een Likert-schaal van 0 tot 10), significant voordeel van de behandeling (ja of nee), **Female Sexual Function Index (FSFI)** bestaande uit verlangen, opwinding, lubricatie, orgasme, tevredenheid, pijn en alle criteria samen, **Female Sexual Distress Scale Revised**, **Vaginale Maturatie Index (VMI)** (mate van rijping van de slijmcellen als gevolg van oestrogeen), pH, **Menopausal Quality of life**, **Generalized Anxiety Disorder**, **Patient Health Questionnaire-8**
- **gemodificeerde ITT-analyse**: alle gerandomiseerde patiënten met een initiële MBS-score en met een evaluatie van de ernst van deze score na 4 of 12 weken.

### Resultaten

- er zijn resultaten beschikbaar voor 97% van de geïncludeerde vrouwen en 78 tot 82% van de vrouwen waren therapietrouw voor de ingestelde behandeling
- gemiddelde initiële MBS: 2,4 (met 95% BI van 2,3 tot 2,6) voor de estradiolgroep; 2,5 (met 95% BI van 2,3 tot 2,6) voor de groep met hydraterende crème; 2,5 (met 95% BI van 2,4 tot 2,6) voor de placebogroep
- evolutie van de gemiddelde MBS-score na 12 weken: -1,4 (met 95% BI van -1,6 tot -1,2) voor de estradiolgroep; -1,2 (met 95% BI van -1,4 tot -1,0) voor de groep met hydraterende crème; -1,3 (met 95% BI van -1,5 tot -1,1) voor de placebogroep; geen significant verschil versus placebo; geen verschil in het aantal vrouwen met een vermindering van de score met minstens 2 punten; gelijkaardige resultaten voor elke gekozen MBS
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil, o.a. voor de FSFI na 4 en 12 weken, behalve voor het percentage vrouwen met een vermindering van de vaginale pH in de estradiol-versus de placebogroep (maar niet met hydraterende crème versus placebo); er waren vergelijkbare resultaten voor het criterium toename van het aantal oppervlakkige cellen op de VMI
- ongewenste effecten: geen verschil tussen de twee groepen, behalve voor vaginale candidose: 5% met estradiol, 2% met vaginale crème en 2% met placebo.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten suggereren dat noch vaginale tabletten met estradiol op voorschrift noch vrij te verkrijgen vaginale crème een meerwaarde bieden versus placebo-tabletten en vaginale gel om postmenopauzale vulvovaginale symptomen te verminderen.

### **Financiering van de studie**

National Institutes of Health/National Institute on Aging; de sponsor heeft zich op geen enkel ogenblik gemengd in de studie en de publicatie van de resultaten.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

3 auteurs (waarvan de eerste) verklaren een link te hebben met een farmaceutisch bedrijf.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze studie berust op een correcte studieopzet en het lijkt erop dat het protocol goed gerespecteerd werd. De randomisatie gebeurde in blokken van 9, gestratificeerd per site. Men respecteerde de dubbele blindering en gelijkaardige placebo's versus te evalueren producten. De deelnemers, het personeel en de betrokken klinici van de studie waren duidelijk geblinderd, maar er is geen duidelijke vermelding van de blindering van de onderzoekers die de resultaten analyseerden. Men corrigeerde de resultaten voor de correlatie tussen herhaalde uitkomstmetingen. De auteurs voerden talrijke secundaire analyses uit, rekening houdend met de leeftijd van de patiëntes, de duur van de menopauze, de initiële vaginale pH >5, een initiële VMI van maximaal 5%, een verbetering (vermindering van de ernst) van de MBS-score met minstens 2 punten. Er zijn 2 belangrijke tekortkomingen van deze studie te vermelden: de duur die beperkt was tot 12 weken en vooral de keuze van de placebo's die de interpretatie van de resultaten complexer maakt (*zie paragraaf betreffende de placebo's*).

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze RCT toont geen verschil in de evolutie van de gemiddelde MBS-score noch van het aantal vrouwen met een vermindering van deze score met minstens 2 punten - een vermindering die als klinisch relevant beschouwd wordt - net zomin met de vaginale tabletten als met de hydraterende crème versus placebo. Merken we op dat de dosis estradiol die in deze studie gebruikt wordt, hoger is dan de aanbevolen dosis in de bijsluiter. In deze studie is gedurende de eerste twee weken de toediening dagelijks en niet 2x/week (wat in deze studie na de eerste 2 weken wel het geval is maar door de bijsluiter wordt aanbevolen vanaf de start van een behandeling). Onderlijnen we ook dat de vaststelling van biologische effecten (significante veranderingen van de pH en van het percentage oppervlakkige cellen in VMI versus placebo) onder estradiol (maar niet onder hydraterende crème) zich niet vertaalt in een sterkere verbetering van de symptomen ten opzichte van placebo.

### **Keuze en effectiviteit van placebo, placebo-effect**

De placebo's die in dit onderzoek gebruikt worden, zijn, zoals de auteurs zelf signaleren, verschillend van de placebo's in andere studies. Ze beantwoorden in meerdere opzichten aan de optimale vereisten voor hydraterende vaginale producten. De auteurs vermelden dat de vastgestelde effectiviteit met placebo suggereert dat de geclaimde muco-adhesieve eigenschappen voor hydraterende crème niet essentieel zijn om de symptomen te verbeteren. De gunstige respons die in deze studie met placebo bereikt wordt ('placebo-effect'), is vergelijkbaar (maar sterker) dan de respons op de ernst van vulvovaginale symptomen, vastgesteld in meerdere andere studies die de auteurs in hun discussie citeren. Het probleem van een placebo die er eigenlijk geen is omwille van een potentiële activiteit buiten het placebo-effect, hebben we reeds aangehaald in Minerva (6,7) wanneer we het hadden over placebo-oogdruppels met een hygiënisch en/of bevochtigend effect. Een ander belangrijk luik in deze discussie is het belangrijk placebo-effect, in deze studie net zoals in andere studies binnen dit domein, een effect dat niet toegeschreven kan worden aan een verandering van pH of VMI (niet vastgesteld!) maar dat te maken heeft met andere factoren, waarmee de lokale vulvovaginale verandering gepaard gaat. In deze studie is de penetratiepijn (een van de elementen van dyspareunie) het vaakst gesignaleerde (60%) MBS-symptoom. Het relationele en seksuele leven van de patiënte in overweging nemen, complementair met de anatomo-fysiologische beschouwingen, is noodzakelijk.

### **Andere studies**

In Minerva kwam het nut van zilverkaars voor de behandeling van klachten te wijten aan vaginale atrofie reeds aan bod (8,9), echter zonder dat er een invloed was op de vaginale cytologie, de concentratie vrouwelijke hormonen, of op de atrofie van de vaginale mucosa, maar wel met een risico van hepatotoxiciteit (10,11). In Minerva vermeldden we ook een mogelijk belang van oestrogenen via intravaginale weg, bij postmenopauzale, urinaire incontinentie (12,13). Op basis van een literatuuronderzoek dat bijna exclusief bestond uit kleine, open studies, worden in consensus (14,2) verschillende glijmiddelen en hydraterende crèmes aanbevolen, samen met of ter vervanging van lokale oestrogenen.

Ospemifene, een selectieve modulator van de oestrogeenreceptoren, in orale vorm, en prasterone (een dehydroepiandrosterone) in vaginale crème worden binnenkort door het EMA geaccepteerd voor de behandeling van vulvovaginale atrofie, maar deze producten zijn wel duurder.

### **Ongewenste effecten van oestrogenen in vaginale toediening**

Deze RCT toont over een korte observatieperiode (12 weken) geen ongewenst effect van estradiol versus placebo. Een systematische review van de Cochrane Collaboration van 2016 (15) besluit dat er bewijs van lage kwaliteit is dat de dikte van het endometrium toeneemt met een oestrogene crème versus oestrogene ring, mogelijk als gevolg van een hogere dosis in de crème. Men onderlijnt ook dat er geen enkel bewijs bestaat voor een toename van het risico van ongewenste effecten tussen de verschillende vormen van oestrogenen versus placebo.

## **Besluit van Minerva**

Deze RCT met een correcte studieopzet bij een populatie van menopauzale vrouwen van 50 tot 70 jaar oud in een urbane regio in de V.S. met menopauzale vulvovaginale klachten, toont geen meerwaarde aan van een behandeling met vaginaal estradiol (in tabletten) aan een initiële dosis die hoger is dan wordt aanbevolen, noch met een hydraterende vaginale crème in vergelijking met placebo (die zeer waarschijnlijk actiever was dan een volledig neutraal placebo) voor de verbetering van vulvovaginale symptomen.

## **Voor de praktijk**

De NHG-Standaard gepubliceerd in 2012 beveelt op basis van een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2010 aan om een lokaal oestrogeen (estriol) te gebruiken bij klachten die te maken hebben met vaginale atrofie (4,16). De update van deze systematische review, gepubliceerd in 2016, onderlijnt de zwakte van het bewijs over het nut van deze intravaginale hormonale behandelingen versus placebo om de symptomen van vaginale atrofie te verlichten (5). De NICE-richtlijn van 2015 beveelt aan (op basis van bewijs van zeer zwakke of matige kwaliteit en expertopinie van de auteurs) om een vaginaal oestrogeen voor te stellen aan vrouwen die klagen over een genito-urinair syndroom tijdens de menopauze (17). Ze vragen ook om vrouwen die klagen van vaginale droogte te adviseren dat hydraterende crèmes en glijmiddelen nuttig kunnen zijn, alleen of in combinatie met vaginale oestrogenen (niet op basis van bewijs maar van expertopinie van de auteurs). De hier geanalyseerde RCT moedigt niet aan om een lokale hormonale behandeling als formele eerste keuze te beschouwen maar wel om de keuze van de behandeling te individualiseren in functie de verwachtingen, de bezorgdheden, de financiële mogelijkheden en de wens van de patiënte om over haar ervaringen te spreken.

**Referenties** zie website