

Verminderen soja-isoflavonen de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen tijdens de overgang en de menopauze?

Klinische vraag

Wat is, in vergelijking met placebo, het effect van soja-isoflavonen op het aantal en de intensiteit van warmteopwellingen bij peri- en postmenopauzale vrouwen?

Duiding

Sabine De Weirdt, Inter-universitair Centrum voor Huisartsenopleiding

Achtergrond

Gedurende vele jaren is hormonale substitutietherapie (HST) met cyclische of continue inname van alleen oestrogenen of een combinatiepil aangeraden om de frequentie van warmteopwellingen tijdens de overgang en de menopauze te verminderen. Na de publicatie van studies die wezen op gevaarlijke ongewenste effecten zoals myocardinfarcten, CVA's, longembolen en borstkanker¹⁻⁴, stellen richtlijnen momenteel voor om HST alleen te gebruiken aan de laagst mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke periode^{4,5}. Daardoor is de laatste jaren de interesse voor alternatieve behandelingen van warmteopwellingen sterk toegenomen. Zo onderzochten tal van studies het effect van sojavoeding en soja-isoflavonen op de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen. Bestaande systematische reviews en meta-analyses konden een positieve tendens aantonen, maar waren te heterogeen om definitieve besluiten te kunnen trekken.

Referentie

Taku K, Melby MK, Kronenberg F, et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012;19:776-90.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database tot en met 14 december 2010
- referentielijsten van relevante systematische reviews en geïnccludeerde studies
- contact met onderzoekers voor bijkomende informatie en niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusie van 19 RCT's in de systematische review en 17 RCT's in de meta-analyse (op 277 potentieel relevante publicaties)
- inclusiecriteria
 - ~ peri- of postmenopauzale vrouwen met klachten van warmteopwellingen
 - ~ evaluatie van soja-isoflavonen of chemisch gesynthetiseerde soja-isoflavonen aan een duidelijk vermelde dosis
 - ~ inclusie van minstens één controlegroep waarbij placebo hetzelfde uitzicht en dezelfde smaak had als het product met isoflavonen
 - ~ rapportering van het effect op de frequentie, de intensiteit of een samengestelde score van warmteopwellingen als individueel symptoom (frequentie x intensiteit)
 - ~ **parallelgroepen-** of **crossover studies**
 - ~ gepubliceerd in het Engels, Chinees, of Japanees
- exclusiecriteria
 - ~ gelijktijdig gebruik van andere behandelingen die een effect hebben op warmteopwellingen (oestrogenen, fyto-oestrogenen,...) in de interventie- en/of de controlegroep
 - ~ uitsluitend rapportering van totaalscores op menopauzale klachten- of subschalen
 - ~ carry-over effect niet uitgesloten in crossover studies.

Bestudeerde populatie

- meer dan 3000 peri- en postmenopauzale vrouwen uit tien verschillende landen; gemiddelde leeftijd 54 jaar (29-70); ook inclusie van vrouwen met borstkanker.

Uitkomstmeting

- verschil tussen soja-isoflavonen en placebo uitgedrukt als procentuele vermindering van de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen ten opzichte van de beginwaarden
- de deelnemers rapporteerden het aantal warmteopwellingen in een dagboek
- de deelnemers evalueerden de intensiteit van warmteopwellingen op basis van diverse schalen voor intensiteit
- meta-analyse met de intention to treat gegevens van de verschillende studies
- aanvullende sensitiviteits- en subgroupanalyses.

Resultaten

- frequentie van warmteopwellingen (N=13): 20,62% minder warmteopwellingen (95% BI van -28,38 tot -12,86; I² 67%) met soja-isoflavonen dan met placebo na een mediane inname van 54 mg per dag gedurende zes weken tot twaalf maanden
- intensiteit van warmteopwellingen (N=9): 26,2% vermindering in ernst van de warmteopwellingen (95% BI van -42,23 tot -10,15; I² 86%) met soja-isoflavonen versus placebo na een mediane inname van 54 mg per dag gedurende zes weken tot twaalf maanden
- een hogere genisteïneconcentratie (>18,8 mg per dag) halveerde de frequentie in vergelijking met een lagere concentratie (p=0,03)
- driemaal minder warmteopwellingen bij langerdurende interventies (>12 weken) (p<0,006).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat soja-isoflavonen significant werkzamer zijn dan placebo voor het verminderen van de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen. Verder onderzoek is noodzakelijk om de invloed te achterhalen van een complex gamma van factoren zoals dosis en toedieningsvorm, basisfrequentie van warmteopwellingen en duur van behandeling.

Financiering van de studie

Niet vermeld

Belangenconflicten

Twee van de vijf auteurs zijn actief betrokken bij het Soy Nutrition Institute (V.S.) en één van hen doet regelmatig consultancy voor producenten van sojavoeding en/of sojasupplementen.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en raadpleegden ook alternatieve bronnen. De twee **funnel plots** in functie van de eindpunten konden geen publicatiebias aantonen. Waar nodig contacteerden de auteurs de onderzoekers van de oorspronkelijke studies voor supplementaire informatie. Minstens twee auteurs includeerden de relevante studies en extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. In tegenstelling tot eerdere systematische reviews includeerden ze alleen studies met soja-isoflavonen. Niettegenstaande dit selectiecriteria bleef er een belangrijke heterogeniteit bestaan tussen de studies. De auteurs drukten de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies uit aan de hand van codes (A tot C). Het gebruik van een lettercode om de methodologische kwaliteit van een onderzoek weer te geven is echter weinig transparant en wordt niet meer als correct beschouwd⁶. **Concealment of allocation** was adequaat in slechts acht studies. Volgens vooraf vastgelegde sensitiviteitsanalyses had de methodologische kwaliteit geen invloed op de resultaten van de meta-analyse. Naast sensitiviteitsanalyses werden a priori subgroepanalyses opgezet om te achterhalen welke factoren het verschil in resultaat tussen de verschillende studies kunnen verklaren.

Interpretatie van de resultaten

Uit deze meta-analyse blijkt dat soja-isoflavonen meer verlichting van warmteopwellingen geven dan placebo. Ook in de placebo-groep was de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen echter gedaald met respectievelijk 29,62 en 21,41%. Uit deze meta-analyse blijkt alweer dat er een belangrijk **placebo-effect** bestaat bij de behandeling van warmteopwellingen. Zowel voor de frequentie als voor de intensiteit liepen de resultaten van de geïncludeerde studies sterk uiteen. Uit de subgroepanalyses blijkt dat deze variatie het gevolg is van een belangrijke heterogeniteit in studieduur (6-12 weken) en van de gebruikte doses soja-isoflavonen. Met een hogere concentratie genesteïne, het actieve product van soja-isoflavonen, bleek het effect ongeveer 50 tot 200% krachtiger en ook een langere behandelingsduur (>12 weken) verdrievoudigde de werkzaamheid. In België zijn twee geregistreerde geneesmiddelen op basis van soja-isoflavonen op de markt. In tegenstelling tot de maximaal toegelaten dosis van 40 mg soja-isoflavonen per dag (40 maal hoger dan de normale dagelijkse inname) voor een voedingssupplement, bevat het geneesmiddel per capsule 100 mg soja-isoflavonen (dus het dubbele van de mediane inname in de studie). De invloed van andere factoren zoals het metabolisme van de vrouw kon men niet identificeren wegens een tekort aan studies. Uit ander onderzoek weten we bijvoorbeeld dat soja-isoflavonen slechts bij 1/3 van de vrouwen worden omgezet in equol, een molecule die sterk gelijk op estradiol⁷. Bij gebrek aan dichotome uitkomstmaten (bijvoorbeeld minstens 50% reductie van het aantal warmteopwellingen) is het ook moeilijk om de klinische relevantie van de bekomen effecten te interpreteren. In de studie is ook niets gerapporteerd over de invloed van een daling in frequentie en intensiteit van warmteopwellingen op de levenskwaliteit van de vrouwen. Ook de ongewenste effecten zijn niet in kaart gebracht. Een Cochrane review toonde aan dat soja gepaard gaat met meer gastro-intestinale bijwerkingen⁸. Een langdurige inname van soja-isoflavonen (>5 jaar) zou ook kunnen leiden tot endometriale hyperplasie⁹. Het effect van fyto-oestrogenen op de incidentie van borstkanker is niet aangetoond¹⁰, daarvoor is verder onderzoek nodig.

Andere studies

Sinds het eerste klinische onderzoek in 1995 zijn er meer dan 50 nieuwe onderzoeken gepubliceerd die het effect evalueren van sojavoeding en soja-isoflavonen op warmteopwellingen. Naast placebogecontroleerd onderzoek zijn er ook studies met een actieve controlegroep. Carmignani et al. toonden in een RCT met zestig gezonde personen aan dat inname van soja-isoflavonen de warmteopwellingen evenveel verminderde als hormoontherapie (met estradiol en norethisteronacetaat)¹¹.

De Europese Food and Safety Authority (EFSA) concludeerde dat er onvoldoende evidentie is om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen het gebruik van soja-isoflavonen en de vermindering van vasomotorische symptomen in de menopauze¹². Deze consensusgroep baseerde haar besluit op de resultaten van twaalf interventiestudies, waarvan er in de hier besproken systematische review drie uitgesloten waren omdat het interventieproduct soja-proteïnes of sojavoedsel was en geen isoflavonenextracten.

In 2009 vermeldde Minerva in een korte bespreking dat inname van soja-isoflavonen (voor osteoporose) warmteopwellingen en gastro-intestinale klachten doet toenemen¹³. In deze studie waren 'warmteopwellingen' echter een secundaire uitkomstmaat en misschien had de studie onvoldoende power om over het aantal warmteopwellingen iets te kunnen concluderen.

Minerva had eerder al aandacht voor andere niet-hormonale therapieën bij de behandeling van warmteopwellingen. Zowel voor zilverkaars¹⁴ als voor SSRI's (paroxetine, venlafaxine, en fluoxetine)¹⁵ bleek er op lange termijn onvoldoende bewijs te zijn over hun effect bij de behandeling van warmteopwellingen.

Besluit Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont op basis van zeer heterogene studies aan dat soja-isoflavonen de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen significant verminderen in vergelijking met placebo. Het effect van deze interventie is afhankelijk van de gebruikte dosis en de behandelingsduur. Verder onderzoek is nodig om de ongewenste effecten en de veiligheid op lange termijn te evalueren. Zolang de veiligheid niet is aangetoond, zijn soja-isoflavonen voorlopig af te raden bij vrouwen met verhoogd risico van borstkanker.

Voor de praktijk

Na uitsluiting van andere oorzaken voor vasomotorische symptomen (zoals bv. hyperthyroïdie, ontwenningsverschijnselen of medicatie) kan men bij vrouwen vanaf 45 jaar starten met een aantal eenvoudige maatregelen zoals kleding in laagjes, verlagen van de omgevingstemperatuur en ademhalingsoefeningen¹¹. Het gebruik van soja-isoflavonen wordt in de richtlijnen niet aangeraden^{5,11}, enerzijds wegens de afwezigheid van evidentie over het (gewenste) effect op lange termijn (>12 maanden) en anderzijds omwille van nog onvoldoende gekende, mogelijk gevaarlijke ongewenste effecten. Vrouwen met contra-indicaties voor HST omwille van een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hormoonafhankelijke kankers (borst, baarmoeder of ovarium) en trombo-embolische of cardiovasculaire aandoeningen, komen evenmin in aanmerking voor een behandeling met soja-isoflavonen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be