

Algemeen vergaderstuk: Vaginale toediening van oestrogenen en systemische blootstelling

AANLEIDING

Bij de medicatiebewaking van oestrogenen worden uitsluitend preparaten meegenomen die systemisch worden opgenomen. Tot nu toe zijn alleen middelen opgenomen waarvan bekend is dat zij systemisch werken. Vaginale oestrogenen werden verondersteld uitsluitend lokaal te werken. De werkgroep stelt echter de vraag of deze aanname terecht is.

Dit rapport onderzoekt, op basis van literatuuronderzoek, of vaginale oestrogenen klinisch relevante systemische effecten vertonen. Daarnaast wordt beoordeeld of zij op grond hiervan in de medicatiebewaking moeten worden opgenomen.

CONCLUSIE

Diverse studies naar het effect van vaginale oestrogenen op serumconcentraties tonen een stijging van de piekserumconcentraties na vaginale toediening. Santen et al. (2020) onderzochten de normaalwaarden voor estradiol bij postmenopauzale vrouwen. Zij schatten de gemiddelde serumconcentratie op 3,9 pg/ml, met een bereik van ondetecteerbaar tot 10,7 pg/ml, als basale waarde voor onbehandelde postmenopauzale vrouwen.

Analyse van verschillende studies met vaginale oestrogeenpreparaten, waarvan de doseringen overeenkomen met de beschikbare oestrogeenpreparaten in Nederland, toont aan dat de stijging van estradiolconcentraties na langdurige vaginale behandeling nauwelijks afwijkt van deze normaalwaarden [Mitchell et al., 2022; Santen et al., 2015; Santen et al., 2020].

Studies die aanzienlijke stijgingen in estradiolconcentraties rapporteerden, maakten gebruik van vaginale oestrogeenpreparaten met hogere doseringen. Deze doseringen zijn in Nederland niet beschikbaar als vaginaal preparaat. Bovendien lagen de basale oestrogenniveaus in deze studies boven het normale bereik [Martin et al., 1979; Heimer et al., 1984].

Zowel landelijke richtlijnen als fabrikanten geven aan dat vaginale oestrogenen slechts minimaal systemisch worden geabsorbeerd. Om de klinische relevantie van deze bevindingen goed te beoordelen, zijn gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) nodig. Deze studies moeten de impact van minimale systemische absorptie onderzoeken bij aandoeningen waarvoor systemische hormoontherapie wordt afgeraden.

Op basis van de huidige bevindingen kan worden geconcludeerd dat vaginale toediening van oestrogenen leidt tot een minimale systemische blootstelling. De verwachte klinische en systemische effecten zijn gering en niet vergelijkbaar met die van systemische toedieningsvormen, zoals orale oestrogenen. Op grond hiervan is besloten dat vaginale oestrogenen **niet** opgenomen moeten worden in de huidige medicatiebewaking van oestrogenen. NB: vaginale oestrogenen worden al wel bewaakt bij borstkanker/endometriumcarcinoom, maar niet bij de overige CI's.

Afkorting: omschrijving afkorting

Als: aromataseremmers; AUC: area under the curve; BMI: Body Mass Index; CEE: geconjugeerde equine oestrogenen; CHD: coronaire hartziekte; E1: oestron ; E2: 17 β -estradiol; FSH: follikelstimulerend hormoon; LC of GC/MS/MS: vloeistof- of gaschromatografie/massaspectrometrie; LH: luteïniserend hormoon ; PK: pharmacokinetics, farmacokinetiek; SD: Standaarddeviatie; SHBG: geslachtshormoonbindende globulinen *; SMR: gestandaardiseerd mortaliteitsrisico; RCT: Randomized controlled clinical trial; RIA: radioimmunoassay ; VVA: vulvovaginale atrofie ; 95% BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval

*transporteiwit dat bindt aan oestrogeen, waardoor de hoeveelheid vrij (actief) oestrogeen in het bloed afneemt. Alleen het vrije oestrogeen kan direct op weefsels inwerken.

Datum literatuursearch: 13-02-2025

Zoektermen:

PUBMED: ("vaginal estrogens" OR "vaginal estriol" OR "vaginal estradiol" OR "vaginal estrogen therapy" OR "vaginal estrogen preparations") AND ("systemic exposure" OR "plasma levels" OR "serum levels" OR "systemic effects" OR "systemic absorption")

EMBASE: ('vaginal estrogens' OR 'vaginal estriol' OR 'vaginal estradiol' OR 'vaginal estrogen therapy' OR 'vaginal estrogen preparations') AND ('systemic exposure' OR 'plasma levels' OR 'serum levels' OR 'systemic effects' OR 'systemic absorption')

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR, Stefanović SM, Folić MM, Milovanović OZ, Mamillapalli C, Milosavljević MN. The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2019 Dec;19(6):e731-e740.	Deze meta-analyse evalueerde de veiligheid van lokale hormonale behandeling van vulvovaginale atrofie (VVA) bij vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker die behandeld werden met aromataseremmers (Als). 11 studies (2 RCTs en 9 observationele studies) voldeden aan de inclusiecriteria. In deze studies bestond lokale behandeling uit vaginale crème/gel, ring of tabletten met (zeer) lage dosering estradiol, estriol of testosteron. De primaire uitkomstmaten waren borstkankerterugval en sterfte. Secundaire uitkomstmaten waren het verschil in serumconcentraties van oestrogenen (estriol, estradiol en oestron), testosteron, geslachtshormoonbindende globulinen (SHBGs), follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) voor (baseline) en na de lokale behandeling (na dag 1 en na 2,4,8 en 12 weken behandeling), en de incidentie van andere geslachtshormoonafhankelijke vormen van kanker. Het random effects-model werd gebruikt om studieresultaten te combineren, rekening houdend met variaties binnen en tussen studies. Daarnaast werd de Mantel-Haenszel-methode (fixed effect-model) toegepast om de invloed van modelaannames en studieheterogeniteit te beoordelen. Een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd om de invloed van individuele studies te beoordelen. Belangrijkste resultaten • Geen van de studies rapporteerde terugval- of sterftcijfers voor borstkanker. • De serumconcentraties van estradiol waren niet significant veranderd, met een matige ($I^2 = 30\text{-}50\%$) tot substantiële ($I^2 = 50\text{-}90\%$) heterogeniteit tussen de studies.
Meta-analyse	

	• Serumconcentraties estriol verdrievoudigden na 8 en 12 weken ten opzichte van de baseline (baseline: 0.62 ± 12.25 pg/ml; 8 weken: 1.88 ± 1.10 pg/ml; 12 weken: 2.2 ± 0.89 pg/ml). • FSH-concentraties stegen na 8 weken ten opzichte van baseline (baseline: 68.96 ± 0.288 pg/ml; 8 weken: 101.71 ± 0.08 pg/ml). • De sensitiviteitsanalyse toonde geen significante veranderingen na het uitsluiten van individuele trials. Opmerkingen auteurs • De verhoogde FSH-concentraties bij het gebruik van vaginale oestrogenen vormt indirect bewijs dat geslachtshormonen niet systemisch worden geabsorbeerd; hoge oestrogeenspiegels hebben namelijk een remmend effect op de FSH-productie. • Volgens de auteurs wees intravaginale toediening bij vrouwen met AI-therapie voor borstkanker niet op systemische absorptie van geslachtshormonen, wat duidt op een laag terugvalrisico van borstkanker. Door de aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies (waaronder baseline serumconcentraties van estradiol en de analysemethoden om de verschillende serumconcentraties te meten) moeten de resultaten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd op basis van individuele risicofactoren. • Estriol heeft een kortdurende werking vanwege de korte halfwaardetijd en snelle excretie. Volgens de auteurs zal de tijdelijke stijging van serumestriolspiegels na vaginale toediening waarschijnlijk geen effect hebben op het endometrium en de borst, aangezien dit pas optreedt bij langdurig verhoogde estriolspiegels. Opmerkingen KNMP • De sterktes en doseringen van de vaginale preparaten worden niet genoemd. • VVA is een veelvoorkomende complicatie van de endocriene therapie voor borstkanker. Het ontstaat door een verdere daling van het oestrogeenniveau en komt 20% vaker voor bij borstkankeroverlevenden dan bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker. • Vrouwen die aromataseremmers gebruiken hebben waarschijnlijk lagere systemische estradiolspiegels dan gezonde postmenopauzale vrouwen.
Mitchell CM, Larson JC, Crandall CJ, Bhasin S, LaCroix AZ, Ensrud KE, Guthrie KA, Reed SD. Association of Vaginal Estradiol Tablet With Serum Estrogen Levels in Women Who Are Postmenopausal: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.	Deze studie betreft een post-hoc analyse van gegevens uit een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische trial (RCT). De analyse vergelijkt serum oestrogeenconcentraties bij postmenopauzale vrouwen (45-70 jaar, gemiddeld 61 jaar; n=174) na behandeling met een vaginale estradioltablet (10 µg) versus een placebo. Vrouwen werden willekeurig toegewezen aan een 12-weekse behandeling: • Oestrogeengroep: vaginale estradioltabletten plus placebo-gel (n=88). • Placebogroep: placebo-tabletten plus vaginale vochtinbrengende gel óf placebo-tabletten plus placebo-gel (n=86). De dosering van de tabletten bestond uit een dagelijkse toediening gedurende de eerste 2 weken, gevolgd door tweemaal per week gedurende de resterende 10 weken. De gel werd om de 3 dagen gedurende 12 weken aangebracht. Voor en na de behandeling werden bloedmonsters verzameld, waarna via vloeistofchromatografie en massaspectrometrie de serumconcentraties van estradiol, estron en SHBG werden bepaald. Een subgroepanalyse werd uitgevoerd om de invloed van baselinekarakteristieken (baseline estradiol, body mass index (BMI), leeftijd, duur van de menopauze) te

JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2241743. Post-hoc analyse RCT	onderzoeken. Ook werden de baselinekarakteristieken vergeleken tussen vrouwen met een estradiolspiegel op week 12 van $\leq 2,7$ pg/ml versus $> 2,7$ pg/ml om een beter beeld te krijgen van de mogelijke klinische relevantie van de resultaten. De RCT van Cumming et al. suggereert namelijk dat concentraties boven deze drempelwaarde van 2,7 pg/ml mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op borstkanker. [1] Resultaten • Serum estradiolconcentraties: Na 12 weken was de estradiolconcentratie significant hoger in de estradiolgroep (4.3 [2.2] pg/ml) dan in de placebogroep (3.5 [2.1] pg/ml)($P=0.01$). Hogere concentraties waren geassocieerd met hogere BMI, baseline estradiol- en oestronconcentraties, lagere SHBG-concentraties, slechtere menopauzale kwaliteit van leven en een lagere vaginale pH. Na correctie voor baseline estradiol bleef estradiolbehandeling geassocieerd met een 24.5% hogere estradiolconcentratie op week 12 ($P=0.006$), met minimale verandering na verdere correcties. • Oestron en SHBG: Geen significante verandering in serumconcentraties tussen de behandelingsgroepen. • Estradiol $> 2,7$ pg/ml: Geen significant verschil tussen de groepen in het aantal vrouwen dat een hoger borstkankerrisico ($>2,7$ pg/ml) bereikte. [1] Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene.JAMA. 2002;287(2):216-220. Opmerkingen auteurs Het uitblijven van verandering in oestron- en SHBG-concentraties suggereert dat de systemische biologische effecten van vaginale toediening van estradiol beperkt zijn. Opmerkingen KNMP • De afkapwaarde van 2.7 pg/ml is willekeurig en op basis van 1 studie gekozen; daardoor blijft de klinische relevantie van de resultaten onzeker. • Hoewel de estradiolconcentratie in de estradiolgroep hoger was dan in de placebogroep, bevonden de estradiolniveaus in beide groepen zich binnen het 'normale' bereik voor postmenopauzale vrouwen.
Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. Climacteric. 2015 Apr;18(2):121-34. Systematische review	Deze review onderzoekt hoe de dosering, het type preparaat en de behandelduur van vaginale toediening van estradiol de systemische blootstelling aan dit hormoon beïnvloeden. Via Medline en PubMed werden 33 relevante artikelen gevonden. De geïnccludeerde studies betroffen postmenopauzale vrouwen met bekende basale estradiolniveaus (variërend van 3 tot 30 pg/ml), die vaginale oestrogeentherapie ontvingen. Bij postmenopauzale vrouwen worden normale estradiolniveaus beschouwd als 20 pg/ml of lager [1]. De meeste deelnemers hadden de diagnose vaginale atrofie en waren voorafgaand aan de studie gedurende minimaal 2 tot 6 maanden gestopt met oestrogeentherapie. De gebruikte doseringen in de studies werden gecategoriseerd als laag, intermediair of hoog. [1] Laboratory normal ranges . In Jameson JL, De Groot LJ, eds . Endocrinology: Adult and Pediatric, 6th edn . Philadelphia: Saunders , 2010 : 2812

Resultaten

Lage dosering:

- **Vaginale tabletten met 10 µg estradiol (1x per dag gedurende 2–3 weken, daarna tweemaal per week):**
enkele uren na toediening trad een piekconcentratie op, variërend van 3–3.5 pg/ml, 5.5 pg/ml en 24 pg/ml. Vervolgens daalden de concentraties na enkele uren weer naar het basisniveau. Bij langdurig gebruik (dag 14 tot 84) rapporteerde één studie een verhoogde blootstelling op dag 84 (area under the curve, AUC: 111 pg·uur/ml op dag 84 versus 76 pg·uur/ml bij aanvang van de behandeling). Andere studies rapporteerden concentratiestijgingen die binnen het normale bereik vielen, zoals:
 - 7.45 ± 1.6 pg/ml vóór behandeling versus 13.6 ± 8.1 pg/ml na 84 dagen.
 - 4.3 ± 0.98 pg/ml vóór behandeling versus 5.71 ± 0.78 pg/ml na 84 dagen.
- **Vaginale ring met 7.5 µg estradiol (dagelijkse afgifte gedurende drie maanden, daarna vervangen):**
veroorzaakte enkele uren na inbreng een piekconcentratie van 60 pg/ml, wat de bovengrens van postmenopauzale estradiolniveaus overschreed. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de ophoping van estradiol aan het oppervlak van de ring bij de eerste inbreng. De concentraties daalden echter snel tot onder 20 pg/ml. Bij langdurig gebruik (dag 14 tot 84) bleven de estradiolniveaus onder de 20 pg/ml.
- Ondanks plasmaconcentraties van estradiol onder 20 pg/ml bij lage-dosis preparaten, zijn systemische effecten waargenomen, zoals een afname van botresorptie en LDL-cholesterol bij de 7,5 µg vaginale ring.

Intermediaire dosering:

- **Vaginale tabletten met 25 µg estradiol (1x per dag of 1x per dag gedurende 2 weken, daarna 2x per week):**
De 25 µg estradioltabletten leidden tot piekconcentraties die grotendeels boven 20 pg/ml lagen (variërend van $12,37 \pm 1,88$ tot 50 pg/ml). Bij langdurig gebruik benaderden of overschreden de estradiolniveaus de 20 pg/ml-grens, met waarden tussen 12.4 en 21.4 pg/ml.
- **Vaginale ring met 25 µg estradiol (dagelijkse afgifte gedurende drie maanden, daarna vervangen):**
De vaginale ring resulteerde in piekconcentraties boven 20 pg/ml (tot 96 pg/ml). Bij langdurig gebruik werden estradiolniveaus net boven de 20 pg/ml-grens gemeten.

Hoge dosering:

- Bij toediening van 200–500 µg estradiol stegen de piekconcentraties tot boven 50 pg/ml. Preparaten van 50–2000 µg resulteerden in chronische niveaus van 35–200 pg/ml, vergelijkbaar met de vroege folliculaire en luteale fasen van de menstruatiecyclus, en werden als ‘systemisch’ beschouwd. Sommige vaginale ringen zijn ontworpen om systemische estradiolniveaus te bereiken.
- Hoge-dosis vaginale oestrogeenpreparaten (50 µg of meer) veroorzaakten aanzienlijke systemische effecten, zoals verlichting van opvliegers en verminderde botresorptie

	Geconjugeerde equivalente oestrogeen (CEE): De classificatie van CEE-doseringen is gecompliceerd door het feit dat deze preparaten meer dan 200 verbindingen bevatten en serumconcentraties van estradiol slechts een indirecte manier bieden om hun biologische oestrogeniciteit te beoordelen. Preparaten met 0.3 mg CEE werden als een intermediaire dosis beschouwd omdat het plasma estradiolniveaus boven 20 pg/ml verhoogde, maar LH- en FSH-concentraties niet verlaagden. Preparaten van CEE van 0,625 mg en hoger verhoogden estradiol en onderdrukten LH- en FSH-concentraties en werden daarom beschouwd als hoge doses. Opmerkingen auteurs • Alleen zeer gevoelige assays kunnen verhogingen in plasma estradiol bij toediening van 7,5 of 10 µg estradiol via de vagina detecteren, en deze zijn niet algemeen beschikbaar. • Acute absorptie: ○ Acute absorptie van estradiol uit vaginale preparaten werd waargenomen in bijna alle studies. Dit fenomeen wordt over het algemeen toegeschreven aan het feit dat dunne, atrofische vaginale slijmvliezen estradiol gemakkelijker absorberen dan normaal, goed geplooid, verdikt slijmvlies. ○ De acute absorptie van estradiol piekte na 6-8 uur en verdween na 12 uur. Bij chronische toediening is de biologische impact minimaal, omdat de stijging van estradiol slechts twee periodes van 12 uur per week betreft. • Lage doses vaginale oestrogenen zijn effectief voor het beheersen van vulvovaginale atrofie zonder significante systemische absorptie en zouden klinisch de voorkeur moeten krijgen boven hogere doses. Opmerkingen KNMP • De afkapwaarde van 20 pg/ml is willekeurig en op basis van 1 studie gekozen; daardoor blijft de klinische relevantie van de resultaten onzeker. • Lokale oestrogeenbehandeling is in Nederland alleen beschikbaar in de vorm van vaginale estriol crème (1mg/g) of ovule (0.5 mg) of estradiol tablet (10 µg; lage dosering conform studie). Andere oestrogenen, andere applicatievormen en andere doseringen zijn in Nederland niet beschikbaar.
Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. Menopause. 2020 Mar;27(3):361-370. Systematische review	Deze review bouwt voort op die van Santen et al. (2015) en is geactualiseerd met recente studies over laaggedoseerde vaginale oestrogeenproducten sinds die publicatie. PubMed werd doorzocht naar studies over systemische estradiolniveaus bij laaggedoseerde (25 µg estradiol of 0,3 mg CEE) en ultra laaggedoseerde (≤10 µg estradiol) vaginale oestrogenen. Gegevens over systemisch estradiol, inclusief serumspiegels, AUC en maximale concentratie (Cmax), werden uit de artikelen gehaald, evenals baseline estradiolwaarden. Studies die estradiolniveaus onderzochten bij vrouwen die aromataseremmers gebruikten, werden uitgesloten. Resultaten

	• Basale estradiolniveaus: Een gemiddeld systemisch estradiolniveau van 3.9 pg/ml met een bereik van ondetecteerbaar tot 10.7 pg/ml werd voorgesteld als schatting voor basale estradiolniveaus bij normale, onbehandelde postmenopauzale vrouwen • Systemische estradiolniveaus: • 25 µg softgel capsule: 7.1 (dag 14) tot 9.1 (dag 1) pg/ml. • 25 µg tablet: 16.7 (dag 7) tot 22.7 (dag 1) pg/ml. • 10 µg softgel capsule: 4.6 (dag 14) tot 7.4 (dag 1) pg/ml. • 10 µg tablet: 6.6 (dag 14) tot 14.8 (dag 1) pg/ml. • 4 µg softgel capsule: 3.6 (dag 14) tot 3.9 (dag 1) pg/ml. Opmerkingen auteurs • Serum estradiolconcentraties waren over het algemeen lager wanneer gemeten met specifiekere en gevoeliger assays, zoals MS. Estradiolabsorptie was dosisafhankelijk en kon worden beïnvloed door de dikte van de vaginale wand, dosis, formulering (lagere blootstelling bij softgel capsules) en plaatsing in de vagina (lagere blootstelling bij plaatsing lager in de vagina). • Handboeken vermelden piekwaarden van serum-estradiol bij postmenopauzale vrouwen als 20 tot 30 pg/ml. Deze waarden zijn echter gebaseerd op oudere studies met minder specifieke assays, zoals RIA's, en zouden moeten worden herzien op basis van recentere studies met gevoeliger en specifiekere assays met minder kruisreactiviteit. • Laaggedoseerde vaginale oestrogenen zijn gecontra-indiceerd voor borstkankeroverlevenden. De <i>North American Menopause Society</i>, <i>Endocrine Society</i> en de <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> adviseren echter een gedeeld besluitvormingsproces met een oncoloog om het gebruik ervan te bepalen bij vrouwen met urogenitale atrofie en een geschiedenis van borstkanker, als niet-hormonale behandelingen niet helpen. • Vaginale atrofie neemt af gedurende behandeling met lokale oestrogenen, met een toegenomen dikte van de vaginale wand als gevolg. Hierdoor kan de systemische absorptie van oestrogenen afnemen. Dit is echter niet goed onderzocht. Opmerkingen KNMP • In Nederland is lokale estradiolbehandeling alleen beschikbaar als vaginale tablet van 10 µg.
Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. <i>Hum Reprod.</i> 2016 Apr;31(4):804-9.	Deze studie onderzocht of vaginale estradiol het sterfterisico door coronaire hartziekte (CHD) en beroerte bij postmenopauzale vrouwen beïnvloedt. Voor de studie werd gebruikgemaakt van gegevens uit een Fins voorschrijfregister. Hieruit werden alle vrouwen van 50 jaar en ouder geïdentificeerd (n = 195.756; gemiddelde leeftijd bij aanvang: 65,7 ± 10,9 jaar) die tussen 1994 en 2009 werden behandeld met Vagifem (25 microgram estradiolcrème, tweemaal per week) of Estring (vaginale ring, 7.5 µg estradiol per 24 uur). Een exclusiecriteria was de aankoop van systemische hormonale preparaten voor, tijdens of na aankoop van Vagifem of Estring.

Retrospectieve observationele studie	De primaire uitkomstmaat was sterfte door CHD of beroerte. De sterftecijfers werden uitgedrukt in een gestandaardiseerd mortaliteitsrisico (SMR). De SMR's van de studiepopulatie werden vergeleken met die van een leeftijdsgematchte achtergrondpopulatie. Daarnaast werd de sterfte vergeleken op basis van blootstellingsduur aan Vagifem of Estring (<1, 1-3, 3 t/m 5, 5 t/m 10 en >10 jaar) en tussen verschillende leeftijdsgroepen, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen vrouwen die jonger of ouder waren dan 66 jaar bij aanvang van de behandeling. Resultaten • Sterfte door CHD: Het gebruik van vaginale estradiol was geassocieerd met een lager risico op CHD-sterfte. De grootste risicoreductie werd gezien bij vrouwen met een blootstelling van 3 t/m 5 jaar (SMR 0.64; 95% BI: 0.57–0.70). • Sterfte door beroerte: De sterkste daling in sterfte door beroerte werd waargenomen bij een blootstellingsduur van 5 t/m 10 jaar (SMR 0.64; 95% BI: 0.57–0.72). • Leeftijdsgroepen: De risicoreductie voor zowel CHD als beroerte was zichtbaar in alle leeftijdsgroepen, met de meest uitgesproken afname bij vrouwen tussen de 50 en 59 jaar (SMR 0.43; 95% BI: 0.19–0.88 voor CHD en SMR 0.21; 95% BI: 0.06–0.58 voor beroerte). • Klinische implicaties: In een groep van 1000 vrouwen die vaginale estradiol tot 10 jaar gebruiken, zouden naar schatting 24 sterfgevallen door CHD en 18 sterfgevallen door beroerte kunnen worden voorkomen. Opmerkingen auteurs • De resultaten suggereren dat vaginale estradiol mogelijk een beschermende rol speelt bij cardiovasculaire aandoeningen, maar een definitief oorzakelijk verband is nog niet vastgesteld. • De achtergrondpopulatie omvatte vrouwen die zowel vaginale estradiol als systemische hormoontherapie gebruikten. Volgens de auteurs zou dit de resultaten niet vertekenen, aangezien deze groep minder dan 10% van de populatie uitmaakte. • Het gebruik van vaginale crèmes met biologisch zwak estriol kan niet worden uitgesloten, omdat deze zonder doktersrecept verkrijgbaar zijn. Opmerkingen KNMP • Behalve leeftijd ontbreken belangrijke baselinekarakteristieken van zowel de studie- als de achtergrondpopulatie. Het is onbekend hoeveel vrouwen risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen hadden, waardoor hier niet voor gecorrigeerd kon worden. • Lokale oestrogeenbehandeling is in Nederland alleen beschikbaar in de vorm van vaginale estriol crème of ovule of estradiol tablet. Andere oestrogenen, andere applicatievormen en andere doseringen zijn in Nederland niet beschikbaar.
Heimer G, Englund D. Estriol: absorption after long-term vaginal treatment and	Zes gezonde postmenopauzale vrouwen (53-62 jaar) kregen 21 dagen lang dagelijks 1 mg estriol vaginaal (ovule), gevolgd door een maand wash-out en eenmalige orale toediening van 10 mg estriol. Geen van hen had in de afgelopen 6 maanden oestrogeentherapie ontvangen.

gastrointestinal absorption as influenced by a meal. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984;63(6):563-7. PK-studie	Plasmamonsters werden gedurende 24 uur op dag 1 en dag 21 van de intravaginale behandeling, en gedurende 24 uur na orale toediening verzameld, en vervolgens gemeten d.m.v. RIA.										
	Resultaten Vaginale absorptie: - Dag 1: langzame absorptie gevolgd door een snelle en aanzienlijke stijging van de plasmaconcentraties van estriol. - Dag 21: Significante afname in absorptie t.o.v. dag 1 (gemiddelde afname AUC= 32,1%, P=0.05). - Verschillen in concentraties tussen dag 1 en dag 24:										
	<table><tr><td></td><td>C_{0uur} dag 1</td><td>C_{24uur} dag 1</td><td>C_{0uur} dag 21</td><td>C_{24uur} dag 21</td></tr><tr><td>Gemiddelde estriolconc. (pg/ml)</td><td>16,3</td><td>23,4</td><td>54,7</td><td>43,6</td></tr></table>		C _{0uur} dag 1	C _{24uur} dag 1	C _{0uur} dag 21	C _{24uur} dag 21	Gemiddelde estriolconc. (pg/ml)	16,3	23,4	54,7	43,6
		C _{0uur} dag 1	C _{24uur} dag 1	C _{0uur} dag 21	C _{24uur} dag 21						
	Gemiddelde estriolconc. (pg/ml)	16,3	23,4	54,7	43,6						
Waarden overgenomen uit tabel II (omgerekend van pmol/l naar pg/ml)											
Orale absorptie: - Een initiële stijging van de plasmaconcentraties gevolgd door een tweede stijging na het eten van een maaltijd; dit wijst mogelijk op enterohepatische recirculatie van estriol. Vaginale vs orale absorptie: - De plasmaconcentraties van estriol na vaginale toediening (op dag 21) lagen vrijwel in hetzelfde bereik als de plasmaconcentraties van estriol na orale toediening. - De verschillen in AUC_{0-24h}-niveaus na vaginale toediening (AUC_{0-24h}: 10716 pmol/l) en orale toediening (AUC_{0-24h}: 9719 pmol/l) waren niet significant (verschil in percentage: 7,8%). Opmerkingen auteurs - De iets verminderde opname bij langdurig vaginaal gebruik komt mogelijk door de rijping van het vaginale slijmvlies door estriol. Dit belemmert de opname echter niet en voorkomt geen systemische effecten. Opmerkingen KNMP - De studie werd ondersteund door de fabrikant van beide preparaten (Leo AB, Zweden). - Omdat de orale dosering slechts eenmalig is toegediend en de steady-state concentraties nog niet zijn bereikt, is het moeilijk om de concentraties van vaginaal toegediend estriol te vergelijken met die van oraal toegediend estriol. - In Nederland is lokale estriolbehandeling alleen beschikbaar als vaginale ovule van 0.5 mg of vaginale crème van 1mg/g. - De bepaling van estriol werd gedaan met RIA. Volgens Santen et al (2020) is deze methode niet specifiek genoeg om lage concentraties te bepalen vanwege kruisreactiviteit.											
Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Vaginal	Tien gezonde postmenopauzale vrouwen (gemiddeld 65 jaar, bereik 50-91 jaar)										

absorption of estrone and 17beta-estradiol. Fertil Steril. 1977 Oct;28(10):1063-6. PK-studie	kregen 0.5 mg 17β-estradiol, gemicroniseerd (E2) (n=5) of 0.5 mg oestron (E1) (n=5) vaginaal toegediend. Bloedmonsters werden genomen voor en na de toediening, elk uur gedurende 6 uur. Plasma niveaus van E1, E2, FSH en LH werden gemeten met behulp van radioimmunoassay. Resultaten • E2 Toediening: • Een 29-voudige toename in plasma E2 concentraties werd waargenomen 1 uur na vaginale toediening van 0.5 mg E2. • Plasma E2 concentraties bleven verhoogd (800-900 pg/ml) gedurende 2 uur en daalden daarna geleidelijk. • Een bescheiden toename in plasma E1 concentraties (4-voudig) werd ook waargenomen. • Maximaal 25% en 37% daling in plasma FSH en LH niveaus respectievelijk, 5 uur na behandeling. • E1 Toediening: • Een 24-voudige toename in plasma E1 concentraties werd waargenomen 1 uur na vaginale toediening van 0.5 mg E1. • Plasma E1 concentraties bleven verhoogd gedurende 2 uur en daalden daarna geleidelijk. • Een 3.7-voudige toename in plasma E2 concentraties werd ook waargenomen. • Maximaal 30% daling in plasma FSH en LH niveaus, 3 uur na behandeling. Opmerkingen auteurs • De studie toonde aan dat zowel E1 als E2 effectief via de vagina worden geabsorbeerd, resulterend in verhoogde plasma niveaus gedurende minstens 6 uur na toediening. Vaginale toediening van E2 resulteerde in plasma E2 niveaus die 10 keer hoger waren dan die bereikt met orale toediening van een vier keer hogere dosis. • Vaginale toediening van E2 kan fysiologische bloedconcentraties bereiken zonder ongewenste verhogingen van E1 tot niet-fysiologische niveaus. • Vaginale oestrogenen moeten niet worden gebruikt bij patiënten voor wie systemische oestrogeentherapie gecontra-indiceerd is. Opmerking KNMP • Geconjugeerde oestrogenen zijn een mengsel van natuurlijk voorkomende oestrogenen, voornamelijk sulfaatesters van oestron, equilinesulfaten en 17α/β-oestradiol. In NL zijn ze enkel als orale toedieningsvorm (0,46 mg) beschikbaar, in combinatie met bazedoxifeen. • Resultaten zijn niet statistisch getoetst.
Martin PL, Yen SS, Burnier AM, Hermann H. Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen	29 postmenopauzale vrouwen met vaginale atrofie kregen een vaginale crème met 1.25 mg geconjugeerde oestrogenen (n=20) (Premarin) of 0.2 mg gemicroniseerde estradiol (n=9) (Estrace). Alle eerdere oestrogeenbehandelingen waren gedurende ten minste twee maanden ervoor stopgezet. De crèmes werden dagelijks diep in de vagina aangebracht.

creams. JAMA. 1979 Dec 14;242(24):2699-700.	Bloedmonsters werden genomen voor en 12 uur na de eerste toediening, en opnieuw op de 15e dag. De plasma concentraties van E1 en E2 werden gemeten met radio-immunoassay. PK-studie Resultaten - Serumhormoonniveaus: Zowel de E2- als E1- plasmaconcentraties namen 12 uur na toediening toe en bleven na 15 dagen stabiel. - Estradiol: baseline E1: 16.6±1.0 pg/ml; na 12 uur: 41.2±3.8 pg/ml; na 15 dagen: 37.2±2.7 pg/ml)(baseline E2: 18.1±1.2 pg/ml; na 12 uur: 62.6±18.0 pg/ml; na 15 dagen: 61.1±16.0 pg/ml. - Geconjugeerde oestrogenen: baseline E1: 21.6±3.0 pg/ml; na 12 uur: 79.8±7.8 pg/ml; na 15 dagen: 69.2±19.0 pg/ml)(baseline E2: 11.9±0.9 pg/ml; na 12 uur: 22.5±2.0 pg/ml; na 15 dagen: 23.0±5.1 pg/ml. - Klinische symptomen: Beide crèmes verbeterden de systemische symptomen van oestrogeendeficiëntie aanzienlijk, zoals opvliegers. Opmerkingen auteurs De studie bevestigt dat oestrogenen die lokaal in de vagina worden aangebracht, snel en efficiënt systemisch worden geabsorbeerd. Dit resulteert in serumconcentraties oestrogeen die vergelijkbaar zijn met die van de folliculaire fase bij ovulerende vrouwen. Opmerkingen KNMP Resultaten zijn niet statistisch getoetst en de klinische relevantie van een eventuele stijging is onbekend. De bepaling van estriol werd gedaan met RIA. Volgens Santen et al (2020) is deze methode niet specifiek genoeg om lage concentraties te bepalen vanwege kruisreactiviteit.
---	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NVOG richtlijn Management rondom menopauze 2018	Lange termijn studies (> 1 jaar vaginale oestrogeenbehandeling) ontbreken, echter het is niet aannemelijk dat langer gebruik bijwerkingen geeft, vanwege de lage systemische absorptie. Daarom kunnen vrouwen met een contra-indicatie voor systemische HST wel behandeld worden met vaginaal estriol. Ook vrouwen met systemische HST die klachten hebben van urogenitale atrofie kunnen baat hebben bij additief vaginaal oestriol (NICE guideline 2015). <i>Borst- of endometriumkanker</i> Voor de complicaties op langere termijn zijn de resultaten voor endometriumhyperplasie/- carcinoom en borstkanker onderzocht. Voor vrouwen met een voorgeschiedenis van borst- of endometriumkanker wordt in oncologische richtlijnen afgeraden van elke vorm van oestrogeen toediening. Vanwege het ontbreken van gerandomiseerd gecontroleerd

	onderzoek naar het effect van vaginaal oestrogeen op het risico van recidief endometriumcarcinoom, bij postmenopauzale vrouwen blijft het gebruik van vaginaal oestrogeen controversieel en afhankelijk van de ernst van de urogenitale klachten en tumorkarakteristieken. Er is echter geen bewijs voor een verhoogd risico op recidief borstkanker bij vaginaal oestrogeen en er zijn evenmin gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid bij borstkanker kunnen bevestigen. Met de gebruikelijke dosering van vaginaal toegediend oestrogeen (10mcg estradiol of 0.5 mg estriol) is niet of nauwelijks sprake van verhoogde serumspiegels van oestradiol.). De werkgroep is van mening dat hormoontoediening bij patiënten met een voorgeschiedenis van een hormoongevoelige kanker afgeraden moet worden maar dat in overleg met de behandelende oncoloog in individuele gevallen met zeer ernstige klachten van vaginale atrofie en na niet-succesvolle behandelingen met niet-hormonale middelen van deze aanbeveling afgeweken kan worden. Dit geldt met name voor de lokale vaginale toediening van oestriol met weinig tot geen systemische werking. <i>Samenvatting literatuur</i> 1. Endometriumhyperplasie: Rahn, 2014, rapporteerde dat in zes placebo-gecontroleerde studies (Bachmann 2008, Bachmann 2009, Cordozo 2001, Foidart 1991, Freedman 2009, Simon 2008) endometriumbiopsen werden verricht, waarbij in totaal n=600 vrouwen met vaginaal oestrogeen behandeld werden. In deze groep vrouwen is na één jaar vaginaal oestrogeenbehandeling één geval van endometriumcarcinoom vastgesteld (0,17%), echter er was geen baseline-biops uitgevoerd. In 10 studies (Ayton 1996, Bachmann 1997, Barentsen 1997, Dugal 2000, Kicovic 1980, Manonai 2001, Mattsson 1989, Mettler 1991, Rioux 2000, Trevoux 1982) waarin het ene vaginale oestrogeenpreparaat werd vergeleken met het andere vaginale oestrogeen zijn endometriumbiopsen uitgevoerd. Endometriumafwijkingen waren zeldzaam en beperkt tot één studie (Bachmann 2008) waarin, na 12 weken onder 165 deelnemers, twee gevallen van endometriumhyperplasie met atypie werd geconstateerd (1,2%). 2. Borstkanker: In de studies die zijn geëvalueerd in de review van Rahn, 2014, met een follow-up van maximaal 12 maanden, is geen borstkanker gerapporteerd. Serumoestradiol bleef binnen normale postmenopauzale waarden (<120 pmol/l) bij gebruik van vaginaal oestrogeen met uitzondering van hoge doseringen vaginaal geconjugeerde oestrogenen (niet in Nederland verkrijgbaar). Het feit dat de serum-oestradiolspiegel binnen normale postmenopauzale waarden bleef onder toediening van vaginaal oestrogeen, maakt de stelling aannemelijk dat deze behandeling geen verhoogd risico op borstkanker geeft. De serum-oestradiolspiegels werden niet gemeten vanwege de beperkte validiteit en relevantie ten gevolge van de korte halfwaardetijd en geringe affiniteit voor de oestrogeenreceptoren.
Praktische handleiding hormoonsuppletie therapie (HST) en geregistreerde niet hormonale farmacotherapie - Dutch	<i>Algemene overwegingen</i> Na hysterectomie of bij lokale vaginale behandeling met estriol is geen progestageen nodig. <i>Opmerkingen KNMP</i> Bovenstaande overweging suggereert dat lokale vaginale behandeling met estriol geen systemische effecten heeft,

Menopause Society 06-06-2024	waaronder endometriumstimulatie: Omdat deze stimulatie verwaarloosbaar is, is toevoeging van een progestageen om endometriumhyperplasie te voorkomen dus niet nodig.
Informatorium Medicamentorum, hoofdstuk Geslachtshormonen	Bij vaginale atrofie kunnen estradiol, estriol en prasteron vaginaal worden gebruikt. Toevoeging van een progestageen is daarbij niet nodig, omdat bij vaginale toepassing een relatief lagere dosis wordt gebruikt en de systemische absorptie gering is. Hierbij treedt geen endometriumstimulatie op. Langetermijneffecten zijn echter niet bekend. De veiligheid voor het endometrium bij langer durend (langer dan een jaar) of herhaald gebruik van vaginaal toegediend oestrogeen is niet bekend. Daarom moet, bij een herhaling, de behandeling ten minste elk jaar opnieuw worden herzien. Oestrogenen worden oraal, transdermaal en vaginaal toegediend. Bij orale toediening is de biologische beschikbaarheid laag, vanwege het uitgebreide 'first pass'-effect. Estradiol wordt hierbij snel omgezet tot onder andere de minder actieve oestrogenen estriol en estron. Bij transdermale en vaginale toediening wordt dit 'first pass'-effect omzeild.

SPC Bron

Resultaten/ opmerkingen

SPC's Vagifem 10 microgram tabletten, Vagirux 10 microgram tabletten [13-04-2022] (estradiol)	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Het farmacokinetisch profiel van Vagifem 10 microgram toont aan dat er zeer weinig systemische absorptie is van estradiol gedurende de behandeling (zie rubriek 5.2.). Echter, omdat Vagifem 10 microgram een HST product is, dient het volgende in acht te worden genomen, met name bij langdurig of herhaald gebruik van dit product: <u>Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is</u> Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, in het verleden aanwezig was en/of verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moet de patiënte extra gecontroleerd worden. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen zouden kunnen terugkeren of verergeren tijdens behandeling met oestrogeen, in het bijzonder bij: <i>Leiomyomen (uterus fibromen) of endometriose; Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder); Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, bijvoorbeeld mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid; Hypertensie; Leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom); Diabetes Mellitus met of zonder vasculaire symptomen; Cholelithiasis; Migraine of (ernstige) hoofdpijn; Systemische Lupus Erythematosus; Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder); Epilepsie; Astma; Otosclerose.</i> Het farmacokinetisch profiel van Vagifem 10 microgram toont aan dat er zeer weinig absorptie is van estradiol gedurende behandeling (zie rubriek 5.2). Hierdoor is het opnieuw optreden of de verergering van bovengenoemde aandoeningen minder waarschijnlijk dan bij systemische oestrogeen-behandeling. <i>Endometriumhyperplasie en –carcinoom</i>
---	---

	Tijdens Vagifem behandeling kan een weinig systemische absorptie optreden in sommige patiënten, met name gedurende de eerste twee weken van dagelijkse toediening. Echter, gemiddelde E2-concentraties (C_{gemid} 0-24) tijdens alle geëvalueerde dagen bleven binnen de normale postmenopauzale waarden in alle patiënten (zie rubriek 5.2) De endometriale veiligheid van langdurig (langer dan een jaar) of herhaaldelijk gebruik van lokaal, vaginaal toegediend oestrogeen is onzeker. Daarom, moet de behandeling, wanneer herhaald, minstens jaarlijks worden geherevalueerd met speciale aandacht voor symptomen van endometriumhyperplasie of – carcinoom. - De volgende risico's zijn geassocieerd met systemische HST en gelden in mindere mate voor oestrogeenproducten voor vaginale toediening waarbij de systemische blootstelling aan het oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft. Echter, deze risico's moeten overwogen worden in het geval van langdurig of herhaald gebruik van dit product: <i>Mammacarcinoom</i>: Uitkomsten van een grote meta-analyse van epidemiologische onderzoeken suggereren dat het gebruik van een lage dosering vaginaal toegediend oestrogeen het risico op mammacarcinoom niet verhoogd bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van mammacarcinoom. Het risico op recidief mammacarcinoom bij vrouwen met een voorgeschiedenis van mammacarcinoom is niet bekend. <i>Ovariumcarcinoom</i> <i>Veneuze trombo-embolieën</i> <i>Coronaire vaatziekten</i> <i>Ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)</i> <i>Overige aandoeningen</i>: De minimale systemische absorptie van estradiol bij lokale vaginale toediening (zie rubriek 5.2, Farmacokinetische eigenschappen) resulteert waarschijnlijk in een minder uitgesproken effect op plasmabindende eiwitten dan bij systemische hormonen. De intravaginale applicator kan in geringe mate lokaal trauma veroorzaken, met name bij vrouwen met ernstige vaginale atrofie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie, is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met Vagifem. Echter, interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen moeten worden overwogen. 5.2 Farmacokinetische eigenschappen Absorptie Oestrogenen worden goed geabsorbeerd door de huid, de slijmvlies en het maagdarmkanaal. Na vaginale toediening wordt estradiol geabsorbeerd, waardoor first-pass-metabolisme wordt ondervangen
--	---

	De gemiddelde plasmaconcentraties voor E2 (Cgemid (0-24)) bleven op alle beoordeelde dagen echter binnen het normale postmenopauzale bereik bij alle proefpersonen. Vergeleken met baseline wijzen de gegevens van dag 82 en 83 erop dat er geen cumulatief effect optreedt tijdens tweemaal wekelijkse onderhoudstherapie
SPC's Synapause-E3 1 mg/g, crème voor vaginaal gebruik en ovules 0.5 mg [11-12-2023]	4.4 <i>Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:</i> zie SPC's Vagifem 10 microgram tabletten, Vagirux 10 microgram tabletten [13-04-2022] 4.5 <i>Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie</i> Vanwege de vaginale toediening en de minimale systemische absorptie is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante geneesmiddelinteracties zullen optreden met Synapause-E3. Men dient echter rekening te houden met interacties met andere lokaal toegediende vaginale behandelingen. 5.2 <i>Farmacokinetische eigenschappen</i> • <i>Absorptie</i> Intravaginale toediening van estriol waarborgt optimale beschikbaarheid op de plaats van werking. Estriol wordt ook opgenomen in het bloedcirculatie, wat blijkt uit de snelle toename van de plasmaspiegels van ongeconjugerd estriol. • <i>Distributie</i> Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 1 à 2 uur na toediening. Na vaginale toediening van 0.5 mg estriol is Cmax ongeveer 100 pg/ml, Cmin is ongeveer 25 pg/ml en Coverage ongeveer 70 pg/ml. Na 3 weken dagelijkse toediening van 0.5 mg vaginaal estriol, is Coverage gedaald tot 40 pg/ml. In een klinisch onderzoek bedroegen de mediane plasmaspiegels gemeten 12 uur na toediening van estriolcrème gedurende 12 weken 8,5 pg/ml (interkwartiele spreiding [IQR, 'interquartile range']: 3,3- 24,3). Na een mediane toediening van driemaal per week gedurende 21 maanden (IQR: 9,2-38,4) bedroegen de mediane serumspiegels van estriol in de chronische groep 5,5 pg/ml (IQR: 1,9-10,2). • <i>Biotransformatie</i> Nagenoeg al het estriol (90 %) wordt gebonden aan albumine in het plasma; in tegenstelling tot andere oestrogenen wordt estriol nauwelijks gebonden aan het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het metabolisme van estriol bestaat voornamelijk uit conjugatie en deconjugatie tijdens de enterohepatische kringloop. • <i>Eliminatie</i> Estriol, dat een metabool eindproduct is, wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine in de geconjugeerde vorm. Een klein gedeelte (ongeveer 2 %) wordt met de feces uitgescheiden, voornamelijk als ongeconjugerd estriol. De eliminatiehalfwaardetijd na vaginale toediening bedraagt circa 6-9 uur.