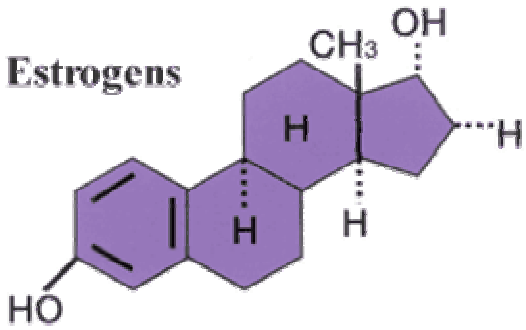
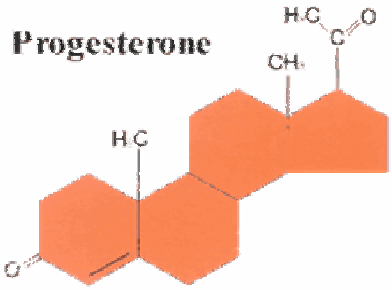
Menopause, Hormonen en Hormonale Substitutietherapie

De menstruele cyclus
Puberteit versus menopause
Hormonale Substitutietherapie
Beslissingen boor behandeling
Menopause verus veroudering

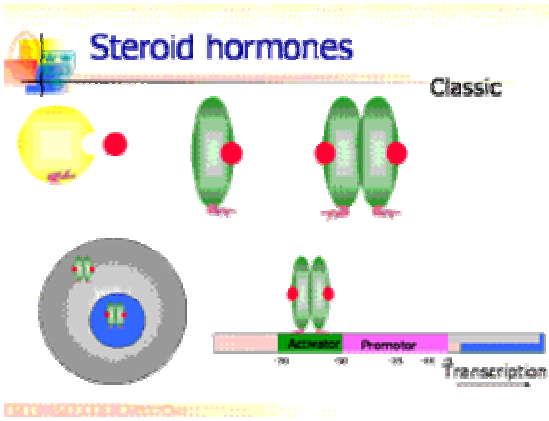
Sexuele Hormonen - Steroid hormonen



Sexuele hormonen zijn chemish **steroid hormonen** en hebben allemaal eenzelfde typische chemische structuur met 4 ringen. het werkings



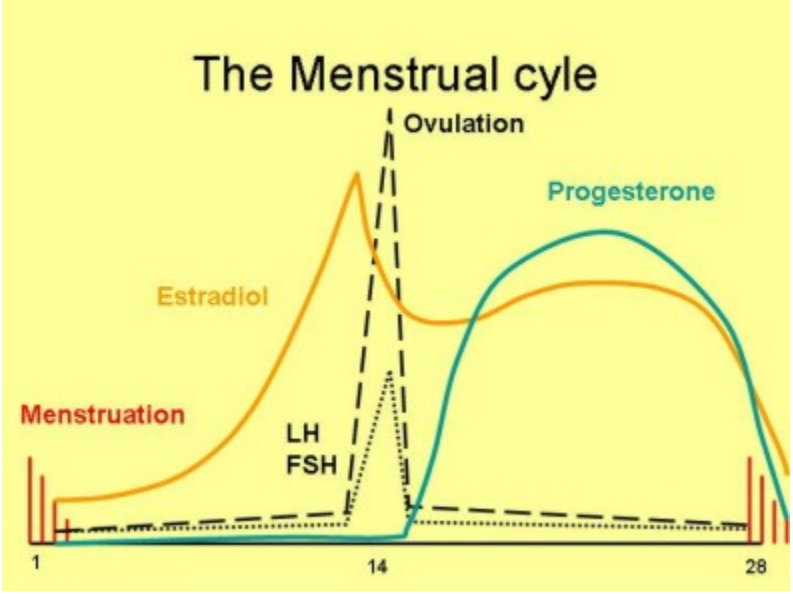
mechisme van alle steroidhormonen is hetzelfd. Ze binden aan een specifieke receptor in de cel die dan in de celkern in het DNA specifieke effecten veroorzaakt.
Kleine verschillen in structuur van de zijketens kunnen grote verschillen veroorzaken in binding aan de receptor en in effect thv de kern. Bij de natuurlijk voorkomende hormonen onderscheidt men verschillende klassen als de corticoiden, de androgenen, oestrogenen en progestagenen. Deze 3 noemt men de sex steroiden.
Elke **groep van sex steroiden bevat een reeks hormonen** die allemaal min of meer hetzelfde effect hebben maar niettemin verschillend zijn. Voor oestrogenen bv heeft men als natuurlijke produkten bij de mens oestradiol (2 –OH ‘s), oestrone (1 –OH) en oestriol (3 –OH’s). Bij andere diersoorten zijn andere oestrogenen natuurlijk, en scheikundig heeft men oestrogenen gemaakt met andere eigenschappen. Het ethinyl-oestradiol bv is



beter oplosbaar dan oestradiol maar heeft overigens hetzelfde effect maar ook kleine verschillen zoals metaboliseerbaarheid. Ook in planten vindt men stoffen met oestrogene effecte, maar deze hebben gewoonlijk een andere chemische structuur.
Oestrogeen is het typische vrouwelijk hormoon dat bij de puberteit zorgt voor borstontwikkeling, groei van de baarmoeder en later voor het opgroeien van het baarmoederslijmvlies en dus de menstruele bloedingen.. Progesterone verandert het

effect van het oestrogeen in het baarmoederslijmvlies : de groei stopt en het slijmvlies verandert om een zwangerschap toe te laten .
Oestrogenen en progesterone worden gesecreteerd door de eierstok en hun sekretie is nauw gekoppeld aan de eisprong : vandaar dat de sekretie wegvalt bij de menopause.
In de eierstok is de sekretie van oestrogeen gekoppeld aan de groei van de follikel en aan de eisprong. Het progesterone is typisch het hormoon dat geproduceerd wordt na de eisprong.
Het mannelijk hormoon wordt vanaf de pubertiet aangemaakt door het ovarium, maar los van de ovulatie, en ook een beetje door de bijnier.

The menstruele cyclus



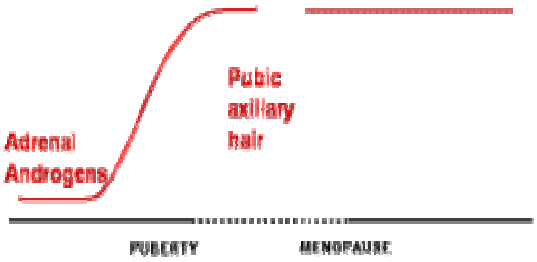
De menstruele cyslus is een domino system : eens de eicel begonnen is met te groeien start een cascade van gebeurtenissen met een zeer precieze timing. Vandaar dat een menstruele cyclus zo regelmatig kan zijn.
De oestrogeen concentratie stijgt parallel met de ontwikkeling van de follikel. Na de eisprong vormt de follikel zich om in een geel lichaam en wordt bovendien progesterone aangemaakt. Dit geel lichaam verdwijnt na exact 14 dagen (tenzij een zwangerschap is opgetreden), en deze daling van oestrogeen en progestageen lokken een dervingsbloeding uit, de menstruatie.
De belangrijke begrippen voor homonale substitutietherapie zijn dus

1. Oestrogenen stimuleren groei vanhet baarmoederslijmvlies,
2. Progesterone stop de groei (dus geen groei als beide samen gegeven worden)
3. Een plotse daling van oestro of progestageenconcentratie lokt een bloeding uit door afschilfering van het slijmvlies. Dus niet of veel minder zo het slijmvlies dun is.

Eicellen

De sekretie van oestrogeen enprogestageen is strict gekoppeld ann de groei van eicellen/follikels. Rond de leeftijd van 50 jaar zijn alle eicellen opgebruikt, en stopt dus de eisprong en ook de menstruaties.

Puberteit verus Menopause



De gelijkenis tussen puberteit en menopause laat toe een en ander beter te verstaan. Bij de puberteit beginnen de bijnieren mannelijk hormoon te maken en hierdoor start de groei van pubis en okselbeharing. Wat later beginnen de ovaria estrogenen te maken : een beetje is genoeg voor borstontwikkeling ; wat meer voor een eerste menstruatie en nog meer voor een regelmatige cyclus.
Menopauze begint als er geen eicellen meer aanwezig zijn zodat de sekretie van oestrogeen en progestageen wegvalt. De sekretie van mannelijk hormoon blijft echter ongewijzigd. Mannelijk hormoon kan bovendien worden omgezet tot oestrogeen (bv in vetweefsel). Dit verklaart waarom bij de menopause pubisbeharing en borstontwikkeling niet verdwijnen.

Hormonale substitutietherapie (Hormone Replacement Therapy)

HRT versus HT

Het is belangrijk een **onderscheid te maken tussen hormonale substitutietherapie (HST) en en Hormoontherapie (HT)** . Deze 2 verschillende begrippen worden continu in de lekenpers en ook in de andere door elkaar gehaspeld.

- **HST betekent het vervangen van hormonen die niet meer gemaakt worden**. Dit betekent dat dosis, type hormoon en gebruik de menstruele cylus nabootst (dus sequentieel oestrogeen en

Hormone replacement therapy
=
to replace hormones
i.e. the menstrual cycle

Hormone therapy
as
preventive medecine, anti aging

oestro-progestageen) . Dit kan men vergelijken met het dragen van een bril of het nemen van insuline bij diabetes.

- **HT is in de betekenis van een medicament** : een behandeling of preventie van klachten of van een ziekte. Zoals een medicament geeft men niet meer als nodig en niet langer als nodig. Dit is typisch de preventieve geneeskunde voor oudere mensen die vaak een pilletje nemen voor de bloeddruk, voor het hart en die gezond proberen te leven en te eten.

Leuven krijgt dit jaar een « menopauzekliniek »

Dr. Koninckx over « hormoonsubstitutie en menopauze »

De Standaard 1981

Met HST zijn wij in Leuven begonnen in het begin van de jaren 80 en waren toen de tweede menopausekliniek in Europa, net na Engeland. De produkten waren toen net beschikbaar, en ook de kennis van endokrinologie. Bovendien had men toen reeds 15 jaar ervaring met kontraceptie. Waarom men hiermee startte was duidelijk : de vrouwen voelde zich beter, hadden geen last van warteopwellingen en zweten. Toen reeds stelde men zich vragen : **Moeten hormonen vervangen worden ? Is dit niet tegen de natuur ? Is dit niet gevaarlijk ?** De volgende 20 jaar is hierover veel onderzoek gebeurd en de voordelen en nadelen zijn beter en beter onderzocht. Ook vandaag echter zijn nog niet alle antwoorden met zekerheid gegeven. De fundamentele vraag is echter bijna filosofisch en blijft een discussiepunt. In 1981 schreef ik

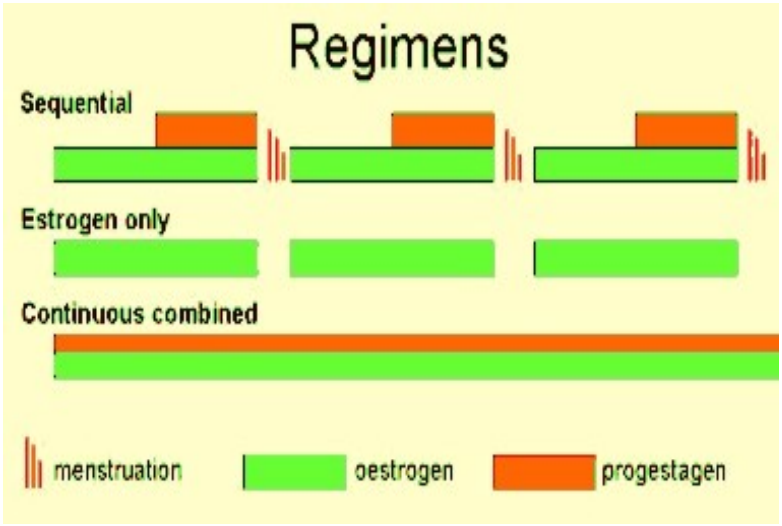
Is menopause iets natuurlijk ?
of
Is menopause een natuurlijke ziekte die bij iedereen voorkomt ?
Overleeft de vrouw haar ovaria ?

- Eerst een psychologisch argument. Neem aan dat men de snelheid van eicelverlies zou kunnen veranderen, dan zou men de leeftijd van menopause kunnen laten beginnen op 40, 50, 60 jaar of later. Ik heb de indruk dat 50 jaar voor de meeste vrouwen te vroeg is.
- Daarom de vraag naar het waarom van menopause op 50 jaar . Waarom zij eicellen opgebruikt op 50 jaar daar waar de natuur alles met een ruime marge voorziet ? Het antwoord ligt in het feit dat eicellen niet meer kunnen bijgemaakt worden, dat eicellen heel vroeg, voor de geboorte aangemaakt worden en dat deze reserve progressief opgebruikt wordt. Eicellen voor reproduktie zijn na 40 jaar oud en vetonen vaak problemen bij zwangerschappen. Dus voor reproduktie was 40-45 jaar lang genoeg. Bovendien waren wij als zoogdieren waarschijnlijk niet geprogrammeerd om zo oud te worden. Als hobewoners, voor vuur en licht was

uitgevonden zullen weinig mensen veel ouder dan 40 geworden zijn, zoals men ziet in de natuur. Daarom ziet men in de natuur zelden een menopause maar als men katten honden enz in menselijke omstandigheden brengt met vuur, licht, voeding, huisvesting en een beetje geneeskunde dan ziet men ook in de dierentuin menopause. Vandaar het concept : **Overleeft de vrouw haar ovaria ?**

- Een kenmerk van sex homonen is dat men niet onmiddellijk sterft zonder : moest het een ander hormoon als insuline zijn, dan zou niemand twijfelen dit een ziekte te noemen en een behandeling noodzakelijk te vinden.

Nu, 25 jaar later, is mijn opinie over de principiële wenselijkheid van HST nog steeds dezelfde. Over welke produkten best gebruikt worden, over toedieningswijze en over individuele aanpassingen en kontra-indikaties veranderen anderzijds de inzichten met de kennis. De praktische invulling verandert met de inzichten over voordelen en nadelen. (zie voordelen en nadelen) . Ik geloof zelfs, en dit gesteund op 25 jaar klinische interesse en ervaring, dat men soms beter hormonen kan geven dan wat de vrouw zelf kan maken : zoals voor vele dingen ald kleur van ogen en gestalte moet men het doen met wat de natuur voor ons voorzien heeft, hetgeen niet betekent dat het niet beter kon.



De behandelingsregimes

Sequentiele oestrogeen-progestageen behandeling

This clearly mimics the menstrual cycle : a period of 12 days of oestrogen is followed by 12 days of estrogen+progesterone, and 4 days without treatment. Mimicking the menstrual cycle means all the symptoms of a menstrual cycle such as a menstruation, for some women premenstrual tension, mood changes etc..

Oestrogeen alleen

If a woman has undesired side effects of progestagens such as breast tenderness, bloating, mood changes etc (like in a normal menstrual cycle) progestagens can be omitted. This implies that the protective effect of progestagens upon the endometrium is no longer present : in general it is widely accepted that the unopposed estrogen effect increases slightly the risk of endometrial cancer. To judge and prevent this risk an individualized regimen should be discussed, with following elements

- in the absence of a uterus the risk clearly does not exist
- the dose of estrogen given should not be too high
- the endometrial growth can be followed by ultrasound or endometrial biopsy.

“Continuous combined”

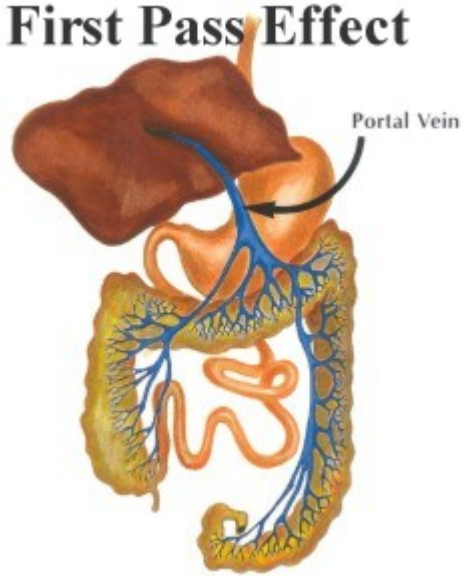
In order to prevent menstrual bleeding, oestrogens and progestogens can be given simultaneously and continuously. These therapies are all associated with irregular bleeding/spotting initially in 30% and after 6 months still in 10% of women.

Andere behandelingen
SERMS specific estrogen receptormodulators. Estrogens have 2 types of receptors one for brain, breast and uterus, and another for bones and cardiovascular. SERMS try to be specific for the second type of receptor.
LIVIAL

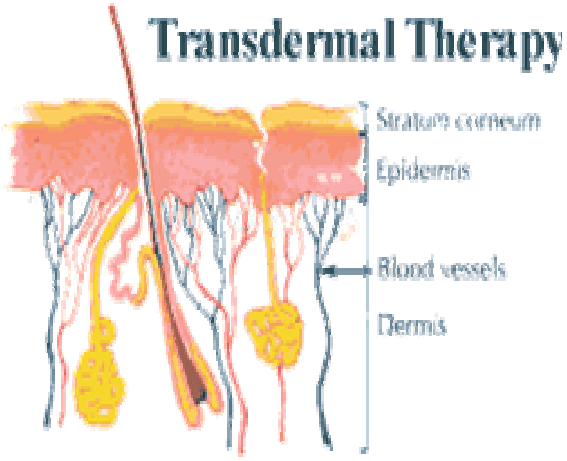
Welke produkten ?

Oestrogens : the natural hormones are 17b-estradiol, estrone and estriol (less active). Oestradiol is so poorly soluble in water that it has to be micronised to be resorbed after oral intake. Solubility can be increased by chemical transformation eg ethinyl-estradiol (very active – the hormone used in oral contraception), eg estradiol-valerate, eg conjugated estrogens (mainly estrone)
Progestagens. Progesterone is so insoluble in water that it poorly resorbed after oral intake unless micronised. Therefore most of the progestagens used are slightly chemically altered. The products used are derivatives of progesterone and derivatives of nor testosterone (most frequently used in oral contraceptives).
Androgens. Androgens are rarely used in HRT. DHEA belongs to the group of weak androgens, but its indication is yet unclear.

Hoe toedienen?



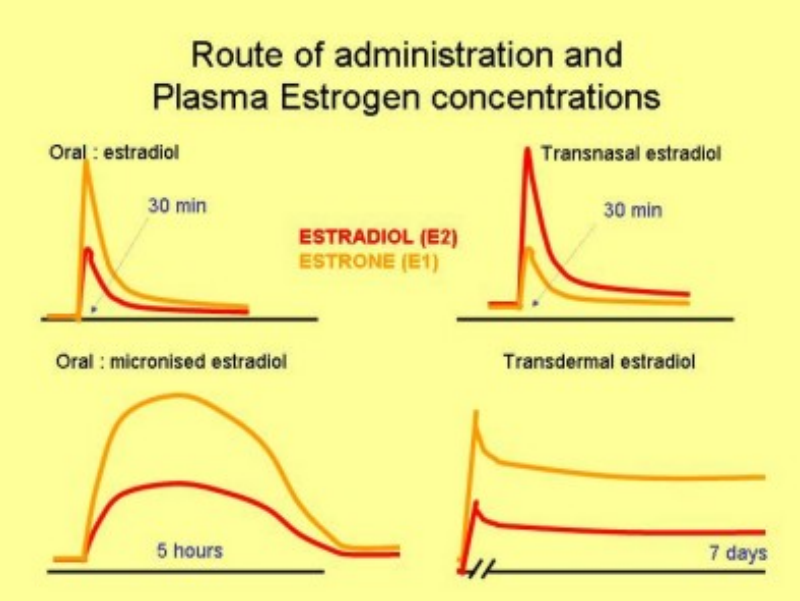
- **oral** : this route necessarily will result in higher liver concentrations since steroids which are resorbed have to pass through the liver. Moreover some hormones are metabolised during this passage, eg estradiol is almost quantitatively transformed into estrone during one liver passage. Therefore after oral intake of estradiol, the plasma hormone will be predominantly estrone. This does not occur when the 17 position of estadiol is blocked eg in ethinyl-estradiol. This phenomenon is known as the first pass effect in the liver



- **Transdermal**: the skin acts as a reservoir from which steroids are slowly but continuously released, thus avoiding the first pass effect in the liver. The plasma concentrations thus are almost constant over the day.

- transvaginal : this administration is similar to transdermal administration, but the uterine concentrations are slightly higher, known as "the first pass effect in the uterus"
- transnasal : this is a newer method of administration. It iscomparable to oral administration since resorbtion is fast with a peak after some 30 min. It is comparable to transdermal therapy since it avoids the first pass effect in the liver
Conclusion and interpretation : It is unclear whether
-the first pass effect in the liver should be avoided in all women. In women with specific risks, it might be wiser to avoid a first pass effect in the liver.
-a continuous or a pulsed plasma concentration should be preferred. Today we know that the effects are not identical but little evidence exist for specific clinical preferences.

In welke dosis en hoe individualiseren ?



Het is duidelijk dat de **gebruikte dosis varieert met het doel** : HST vervangt de nomale concentraties en de dosis zal dus hoger liggen als bij HT waar men zoals voor een medikament niet meer geeft als nodig. De juiste dosis vinden wordt bovendien bemoeiljkt door bio-availability : sommige vrouwen nemen 4 maal en meer op van hetzelfde produkt. Dit betekent ook dat uit voorzichtigheid de meeste commerciële produkten (waar men een goed produkt 'voor iedereen' wil mlaken) doorgaans te laag gedoseerd zijn in oestrogeen (om geen neveneffecten als nausea te hebben) en te hoog in progestageen.(om zeker bij iedereen de baarmoeder te beschermen)
Het is eveneens duidelijk dat de **behandeling geindividualiseerd** moet worden dwz **de ideale dosis, maar ook toedieningswijze , combinatie van produkten en regime**. Dit gebeurt met stielkennis maar ook met 'trial en error' zoals men een kleed eerst moet passen om een juist oordeel te vellen.

Praktische beslissingsboom voor HST en HT

1. Wil ik HST, HT of geen hormonen ?

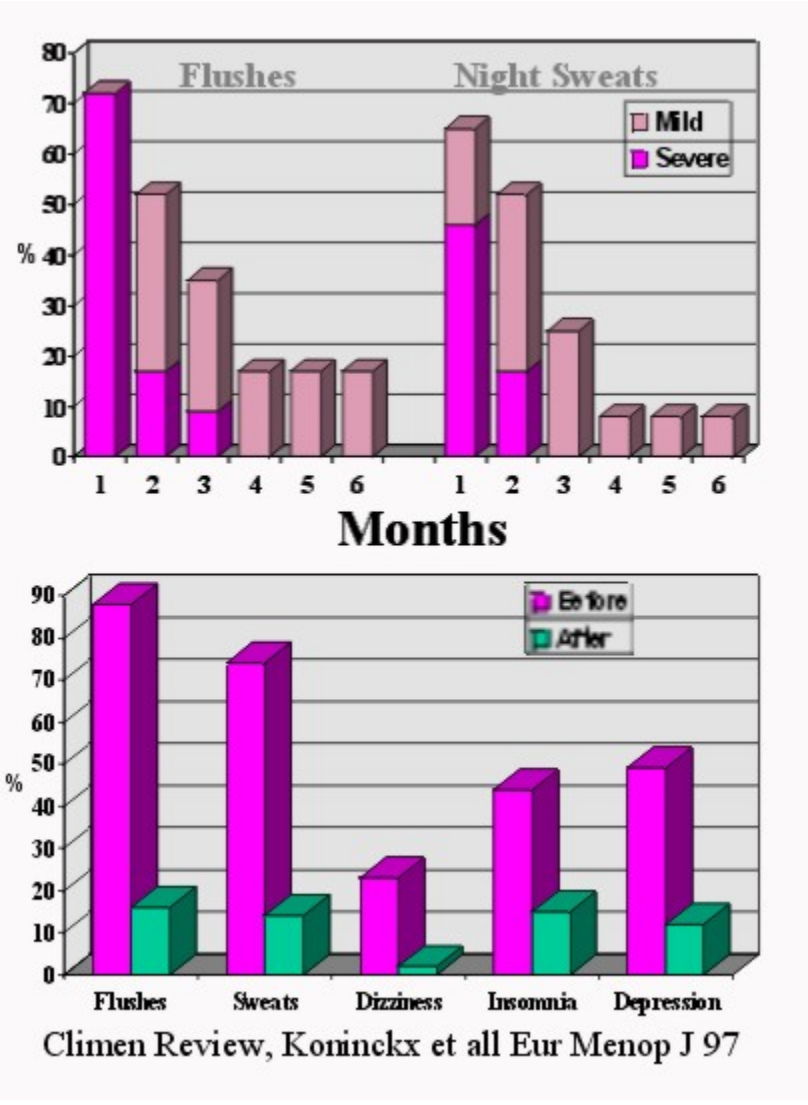
Dit is de eerste en belangrijkste beslissing, gebaseerd op persoonlijke voorkeur, op de inschatting van individuele voordelen en nadelen en op mogelijke contra-indicaties.
Ik wens geen hormonen : want ik voel mij goed zonder of principiëel.

Als men geen hormonen wenst te nemen dwz enkel als een preventieve behandeling of als een behandelingvan klachten, dan betekent dit dat hormoongebruik -HT- beperkt is tot.

- om perimenopausaal de cyclusstoornissen op te vangen
- om vaginale ontstekingen door droogheid uitgelokt te behandelen of te voorkomen
- een beetje oestrogenen voor warmteopwellingen, maar niet langer dan nodig
- eventueel een beetje oestrogenen om osteoporose te voorkomen, voor hart en bloedvaten en misschien voor de hersenen. Maar deze vormen van preventieve geneeskunde staan recent ter discussie.

Ik wens HST

The voornaamste reden om HST te nemen is dat men zich beter voelt, dwz kwaliteit van het leven verhoogt. Dit was de reden waarom in 1981 een menopausekliniek gestart werd. Nadien verschoof de klemtoon naar osteoporose (1985), en later naar hart en bloedvaten (1990), en naar herseneffecten (1995). De laatste jaren na de publicatie van de WHI en de MWS studies waren de reakties in de media maar ook door geneesheren eerder hysterisch dan wetenschappelijk.



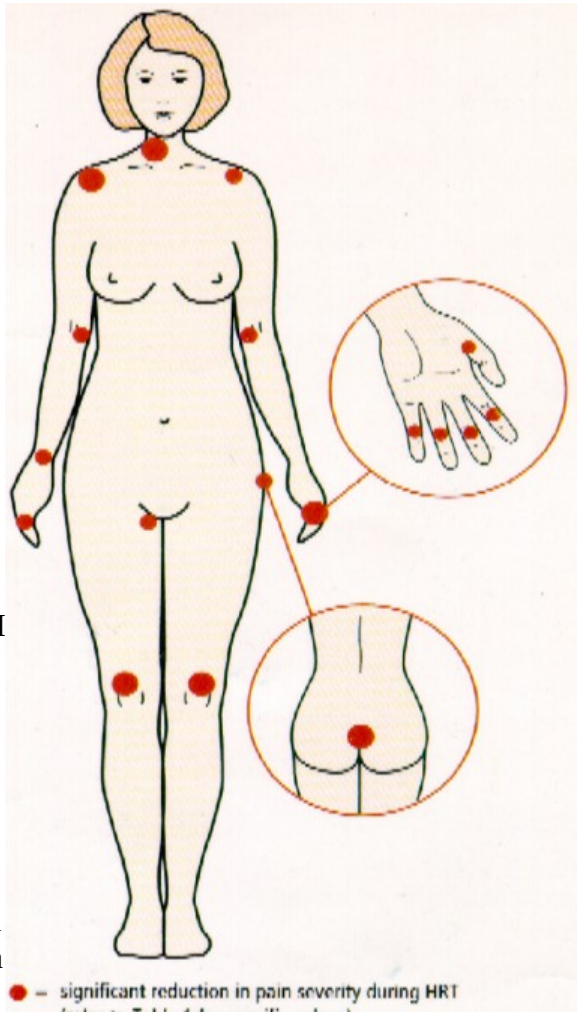
Nu, 25 jaar later, en na heel veel onderzoek gepubliceerd in meer dan 10.000 artikels, zou ik HST, voordelen en nadelen als volgt samenvatten .

1. Men voelt zich beter- de kwaliteit van het leven verhoogt.

Hierover is er niet de minste twijfel gezien dit in tientallen studies steeds bevestigd werd

1. **Warmteopwellingen en nachtelijk zweten** waarvan de helft van de vrouwen na 10 jaar nog veel last heeft, verdwijnen.

2. **Men slaapt beter en er is minder depressiviteit**. Met weet sinds 20 jaar date er een piekverbuik is van psychofarmaca na de menopause bij vrouwen die geen hormonen nemen.
3. **Sexualiteit** is beter volgens alle parameters als aantal betrekkingen, satisfactie en orgasmen.
4. **Een positief effect op de hersenen**. Hier zijn er veel misvattingen. Het staat vast dat de bloedstoevoer naar de hersenen toeneemt, dat in alle studies bij ratten, muizen en bij mensapen het geheugen verbetert, dat oestrogenen een neuroprotectief effect hebben, en dat bij dierproeven het aantal kontakten (synaptic density) tussen cellen en de transmissiesnelheid van de zenuwen toeneemt. Bij de mens varieren de gegevens van een duidelijke verbetering van het verbaal geheugen tot geen effect ; van een duidelijke vermindering van Alzheimer (alle observationele studies) tot geen effect (of een lichte verhoging in de WHI). Het probleem is dat 'ik voel mij beter' moeilijk meetbaar is, en dat sommigen uit negatieve studies het besluit trekken date er geen effect is, daar waar men zou moeten besluiten dat in die studie geen effect kon worden aangetoond (omdat de groep, of het instrument of de dosis misschien verkeerd was. Het ontkennen of in twijfel trekken van deze -wat ik onder de noemer herseneffecten zou brengen- effecten getuigt m.i. van of van een selektieve kennis van de literatuur waarbij aan sommige studies een overdreven gewicht wordt toegekend en de gegevens op een niet correcte manier worden ge-extrapoleerd.



5. **Voorkomen is beter dan genezen.** Recente studies tonen dat het positief herseneffect (brain plasticity) enkel op jonge leeftijd aanwezig is, en vermindert na 70 jaar (dit kan het verschil tussen de observationele studies en de WHI verklaren). Dit is zoals met veel aspekten in geneeskunde: alles wat 'verloren' is niet herstelbaar is. Ook voor de gevolgen van een tekort aan oestrogenen blijkt dit waar te zijn. Dit is waarschijnlijk ook zo voor arteriosclerose, waar oestrogenen dit helpen voorkomen, maar geen effect hebben eens arteriosclerose aanwezig is.

6. **Minder droge ogen** en een verandering in de kwaliteit van de tranen
7. **Er is minder collageenverlies en de huid blijft dikker.** Recent werd aangetoond dat er ook minder **rimpels** zijn. Ik verwacht dan ook dat men er **jonger zal uitzien.**
8. **Minder spier en gewhichtpijn**
9. **Vermindering van colonkanker met 50%**

2. HST heeft een reeks andere effecten . Het probleem is dat sommigen hiervan de voornaamste of enige reden tot het nemen vanhormonen willen maken. **1. Sommigen zijn gunstig** zoals preventie van **osteoporose** (hiervoor zijn oestrogenen ongetwijfeld het meest effectief), en de vermindering van **colonkanker** met 50%.
2. Sommigen zijn ongunstig zoals een lichte verhoging van **trombose** en **galblaaslijden**. **3.Sommige effecten staan ter discussie** zoals zoals vermindering van **cardiovasculaire accidenten** (voor een grondige discussie zie voordelen en nadelen, en kommentaar op WHI). Ook over de interpretatie van de verhoging van het aantal ontdekte **borstkankers** die echter gemiddeld minder kwaadaardig zijn en met een lagere mortaliteit, zijn de meningen verdeeld. (voor een grondiger discussie zie voor en nadelen en kommentaar op de MWS)

3. Contra-indicaties

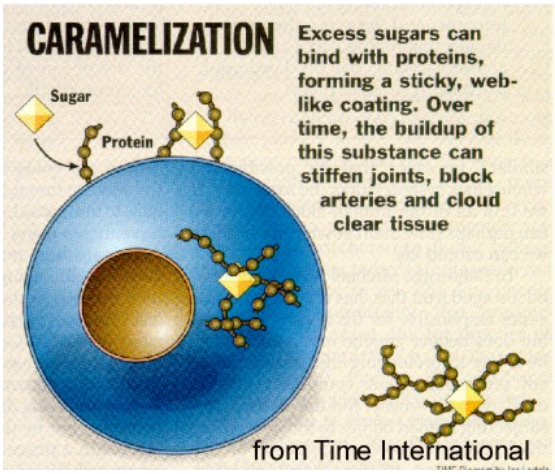
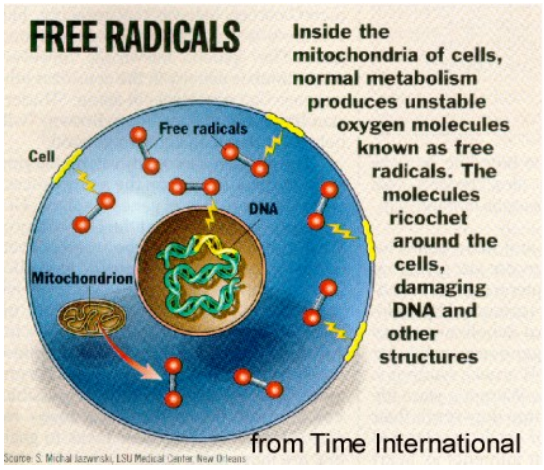
Absolute kontra-indicaties zijn dezelfde als de indicaties zijn om eierstokken weg te nemen bv sommige borstkankers.
Relatieve kontra-indicaties die met de arts moeten besrpoken worden zijn het individueel risico van trombose of van cardiovasculaire accidenten. Ook aandoeningen als endometriose en een fibroom zijn relatieve contra-indicaties : het is duidelijk dat fibromen kunnen groeien onder hormoonbehandeling. Of dit een indicatie is voor een hsysterectomie of om HST te stoppen zal individueel moeten worden besproken.

2. Indien ik HST wil, stelt zich de vraag welke hormonen, hoeveel en welk regime ?

Dit gebeurt in samenspraak met de behandelende arts. De keuze is een compromis tussen de wens van de patient, tussen wat technisch mogelijk is dwz de stielkennis van de arts, en tussen de individuele indicaties en contra-indicaties. Als leidraad, volgende principes
- met of zonder bloedingen ? liever pillen of een transdermaal/transnasaal product ?
- welke produkten dwz welk type estrogeen (micronised estradiol, estradiol, estradiol-valerate, conjuged estrone, estriol) en welk type progestageen (er zijn meer dan 15 verschillende produketen beshikbaar met licht wisselende kenmerken gaande van zuiver progestageen tot progestageen met een licht bijeffect dat kan zijn licht androgeneen , licht anti-androgeen, anti-mineralocorticoid etc)
- welke dosis en welk regime. Het is duidelijk dat alle combinaties niet kunnen worden uitgelegd. De meest voor de hand liggende werden door de industrie als vaste combinaties gecommercialiseerd.

Wat is de beste behandeling voor mij ? Finaal zal dit gebeuren door trial en error.
"Ieder van ons is geboren met een kleur van ogen en haar. Dit en veel andere kenmerken zijn genetisch bepaald en niet te veranderen. Hiermee moeten we leren leven. Ik geloof dat hetzelfde waar is voor hormonen : ieder van ons heeft een specifieke kombinatie met wat meer van dit hormoon en wat minder van een ander. Dit betekent echter niet dat wat de natuur ons gegeven heeft het beste is wat men had

kunnen krijgen. Daarom geloof ik ook dat HST de kans biedt op misschien en beter hormonaal evenwicht dan vroeger . De kombinatiemogelijkheden en de produkten zijn immers zeer groot ’

Veroudering, HST en andere Produkten

HST is geen behandeling of preventie van verouderen. Verouderen is iets totaal verschillend met mechanismen als celbeschadiging door caramelisatie, verkorting van telomeren enz.
De juiste plaats van melatonine, DHEA, binnenkort groeihormoon is nog onduidelijk.