MENOPAUZEKLINIEK

Perimenopauze is geen oestrogeentekort

De jaren vóór de laatste menstruatie worden meestal uitgelegd als een tekort: de eierstokken raken uitgeput, het oestrogeen zakt, de klachten volgen. De metingen tonen iets anders. Het oestradiol daalt pas laat, het progesteron vroeg, en daartussen heerst vooral wanorde.

6,1 jaar
vóór de laatste menstruatie begint het FSH te stijgen

2 jaar
vóór de laatste menstruatie begint het oestradiol pas te dalen

37%
van de cycli met een eisprong toont een tweede oestradiolpiek

Het klassieke verhaal is helder. Een vrouw van 46 slaapt slecht, is prikkelbaar, verliest haar concentratie. De verklaring ligt klaar: haar hormonen zakken weg.

Voor de menopauze zelf klopt dat.

Voor de jaren ervoor klopt het niet.

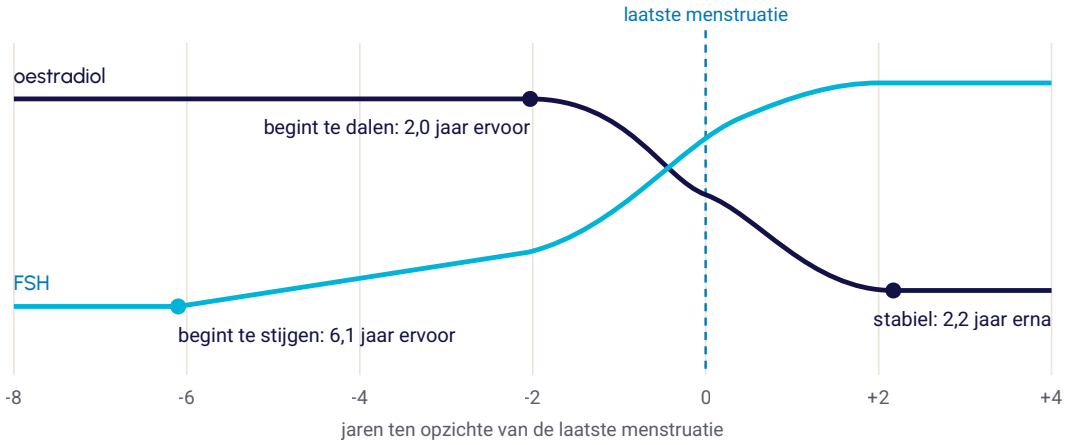
+ Wat de metingen tonen

De Amerikaanse SWAN-studie volgde vrouwen jarenlang met een jaarlijkse bloedafname, tot voorbij hun laatste menstruatie. Bij 1.215 van hen kon het verloop van de hormonen rond die laatste menstruatie worden uitgetekend [1]. Het FSH, het hormoon waarmee de hersenen de eierstok aansporen, begint al 6,1 jaar vóór de laatste menstruatie te stijgen. Het gemiddelde oestradiol, het belangrijkste oestrogeen, verandert al die tijd niet. Het begint pas te dalen 2 jaar vóór de laatste menstruatie, zakt het snelst rond die laatste menstruatie zelf en wordt ruim 2 jaar later opnieuw stabiel.

Tussen het eerste signaal en de eerste daling liggen dus ongeveer vier jaar.

In de overgang en de eerste jaren erna is het risico op depressieve klachten twee tot vier keer hoger [5]. Veel klachten beginnen met andere woorden in een periode waarin het gemiddelde oestradiol nog op peil is.

FSH EN OESTRADIOL ROND DE LAATSTE MENSTRUATIE



Figuur 1. Verloop van FSH en oestradiol rond de laatste menstruatie bij 1.215 vrouwen. Schematisch: de tijdstippen komen uit de bron, de hoogte van de lijnen is niet op schaal. Bron: [1].

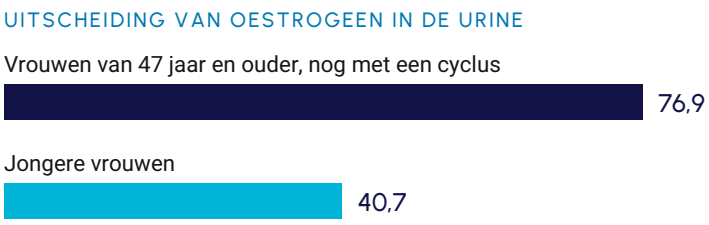
+ Soms te veel, niet te weinig

Een gemiddelde verbergt wat er in één vrouw gebeurt. Toen onderzoekers zes vrouwen van 47 jaar en ouder, die nog menstrueerden, zes maanden lang elke ochtend een urinestaal lieten afgeven, vonden ze geen tekort. De uitscheiding van oestrogeen lag gemiddeld bijna dubbel zo hoog als bij jongere vrouwen: 76,9 tegenover 40,7 nanogram per milligram creatinine. Het progesteron in de tweede cyclushelft lag lager [2].

Het mechanisme is later beschreven. In 11 van 29 cycli met een eisprong bij vrouwen in de overgang zagen Australische onderzoekers een tweede oestradiolpiek in de tweede cyclushelft, die doorliep tot in de volgende cyclus [3]. Het hoge FSH zet een nieuwe follikel, het blaasje waarin een eicel rijpt, aan het werk terwijl de vorige cyclus nog niet is afgerond. Twee cycli schuiven over elkaar. Het resultaat is meer oestradiol, minder progesteron en een cyclus die korter of langer uitvalt.

Het progesteron is intussen wel aan een gestage daling bezig. In de dagelijkse hormoonmetingen van SWAN zakte het afbraakproduct van progesteron in de urine met 6,6% per jaar [4].

Eerst valt dus het progesteron weg. Het oestradiol schommelt. Pas op het einde zakt het.



Gemiddelde over de hele cyclus, in nanogram oestronconjugaten per milligram creatinine. Zes vrouwen, zes maanden.

Figuur 2. In de perimenopauze lag de uitscheiding van oestrogeen hoger, niet lager, dan bij jongere vrouwen. Bron: [2].

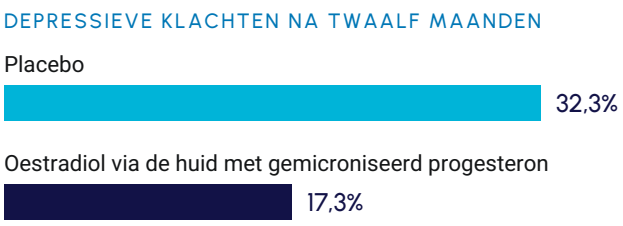
+ Waarom een schommeling meer klachten geeft dan een laag peil

De hersenen zijn een doelorgaan van beide hormonen. Oestradiol stuurt mee de signaalstoffen die stemming, slaap en lichaamstemperatuur regelen. Een afbraakproduct van progesteron werkt op dezelfde rem in de hersenen als kalmerende middelen. Het brein lijkt beter om te gaan met een stabiel peil, hoog of laag, dan met een peil dat van week tot week verspringt.

Een lamp die dooft, geeft duisternis. Een lamp die flikkert, geeft hoofdpijn.

Eén gerandomiseerde studie heeft dat idee rechtstreeks getest. Aan 172 vrouwen zonder depressieve klachten, in de overgang of er net voorbij, werd twaalf maanden lang oestradiol via de huid met om de paar maanden gemicroniseerd progesteron gegeven, of placebo. In de placebogroep kreeg 32,3% klinisch betekenisvolle depressieve klachten, in de behandelde groep 17,3% [5].

Twee details zijn belangrijker dan het hoofdresultaat. Het effect zat bij de vrouwen vroeg in de overgang, niet bij de vrouwen laat in de overgang of na de menopauze. En het oestradiolpeil bij de start voorspelde niet wie baat had.



172 vrouwen van 45 tot 60 jaar zonder depressieve klachten bij de start.

Figuur 3. Aandeel vrouwen dat klinisch betekenisvolle depressieve klachten ontwikkelde. Bron: [5].

+ Wat een bloedafname dan wel en niet zegt

Eén oestradiolwaarde in de perimenopauze is een momentopname. Dezelfde vrouw kan op dag 20 van de ene cyclus een hoge waarde hebben en twee weken later een lage. Een normale uitslag sluit een hormonale oorzaak van de klachten dus niet uit. De internationale indeling van de overgang steunt daarom op het patroon van de cyclus en niet op een bloedwaarde [6].

In de Menopauzekliniek van Doktershuis Antwerpen vertrek ik om dezelfde reden van het verhaal en van de kalender: welke klachten, sinds wanneer, op welk moment van de cyclus. Het labo komt daarna, om andere oorzaken uit te sluiten en om een vertrekpunt te hebben.

+ Waar het bewijs stopt

De studie met de urinestalen telde zes vrouwen. De overlappende cycli zijn beschreven in 29 cycli. Dat zijn nauwkeurige metingen bij weinig mensen, geen cijfers voor alle vrouwen. De studie over depressieve klachten is één studie, ze ging over voorkomen en niet over behandelen, en ze is geen argument om elke vrouw van 45 hormonen te geven.

Dat het om instabiliteit gaat en niet om een tekort, is mijn lezing van die resultaten. Dat ik in de praktijk kijk welk hormonaal signaal bij een vrouw het eerst wegvalt, en de aanpak daarop afstem, is klinische ervaring en geen bewezen indeling. En of het vroeg stabiliseren van de hormonen ook de latere opvliegers kan voorkomen, is een vraag die ik mij stel. Een studie die ze beantwoordt, ken ik niet.

+ De vraag anders gesteld

De echte vraag is dus niet hoeveel oestrogeen een vrouw van 46 nog heeft, maar hoe stabiel haar hormonen nog zijn en welk signaal het eerst is weggevallen.

Praktisch verandert dat drie dingen. Klachten met een normale bloeduitslag verdienen een hormonale uitleg, niet alleen een geruststelling. Een dagboek van klachten en cyclus zegt meer dan een tweede bloedafname. En wanneer een behandeling aangewezen is, is het doel stabiliteit: bij menopauzeklachten is hormoontherapie voor mij de eerste keuze, met oestradiol via de huid en gemicroniseerd progesteron als referentie.

De menopauze is een tekort.

De perimenopauze is een storing.

VOOR DE COLLEGA

- SWAN (n = 1.215): FSH stijgt vanaf 6,10 jaar vóór de laatste menstruatie (FMP); E2 onveranderd tot 2,03 jaar vóór de FMP, stabiel vanaf 2,17 jaar erna [1].
- Perimenopauzaal tegenover jonger: oestronconjugaten 76,9 tegenover 40,7 ng/mg creatinine (p = 0,023), lager pregnaandiol in de luteale fase; n = 6 [2].
- LOOP-patroon (luteal out-of-phase) in 11 van 29 ovulatoire cycli (37%) in de transitie, met lager luteaal progesteron en hoger vroegfolliculair FSH [3].
- Pregnaandiolglucuronide daalt met 6,6% per jaar in de SWAN Daily Hormone Study [4].
- Transdermaal E2 0,1 mg/d met intermitterend gemicroniseerd progesteron tegenover placebo (n = 172, 12 maanden): klinisch significante depressieve symptomen 17,3% tegenover 32,3%; effect in de vroege transitie, niet gemodereerd door het E2 bij de start [5].

+ Bronnen

1. Randolph JF, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011.
2. Santoro N, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996.
3. Hale GE, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. Menopause, 2009.
4. Santoro N, et al. Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008.
5. Gordon JL, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 2018.
6. Harlow SD, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause, 2012.

Dr. Philippe Elst schrijft deze blog in eigen naam. Dit artikel geeft algemene informatie en vervangt geen consultatie.