Toepassing progesteron in perimenopauze en PMDD

Drs. Liselotte Robbe

Introductie

- Gynaecoloog - Specialisatie in Brussel (BE)
  2013- 2020 St. Annaziekenhuis, Geldrop
  2020 Karmenta – vroege perimenopauze, PMS/PMDD

- 2023 Leefstijlarts, Academie voor Coaching en Leefstijl
  Docent - 6 daagse "Hormooncoach voor leefstijlcoaches"
  - 3 daagse "Vrouwen en Hormonen voor artsen"

- Adviesraad nieuwe onderzoek in PMDD

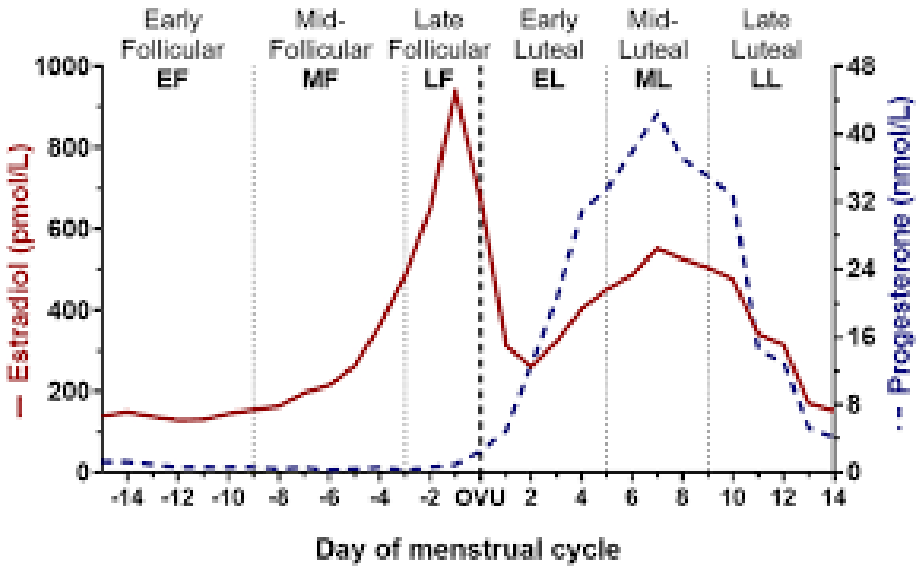
Inhoud

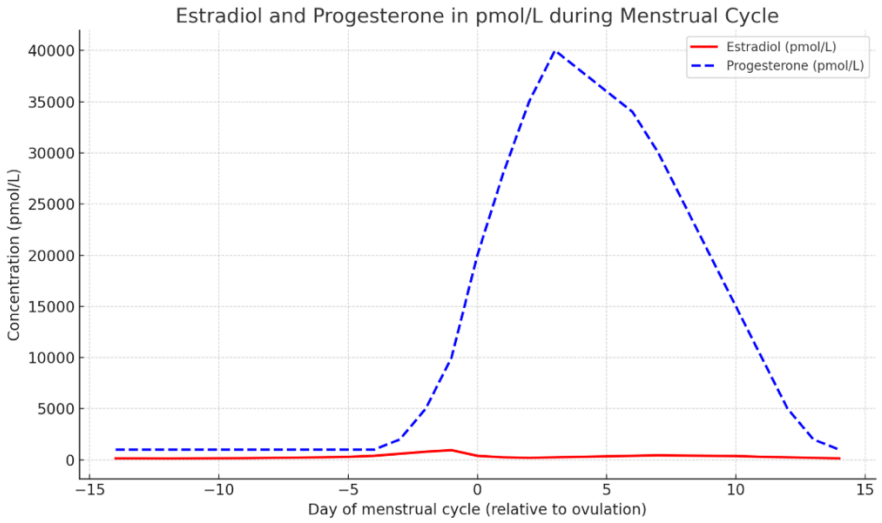
- Mythes over progesteron
- Werking van progesteron
- Klachten en behandeling in vroege perimenopauze
- Progesteron behandeling bij PMDD

Mythes over progesteron

Reputatie: Vermijden

- Oestrogeen alleen heeft de voorkeur in HRT (o.a. WHI studie, CGHFBC)
- Progesteron is alleen nodig voor endometriumprotectie
- Progesteron wordt verward met progestagenen in contraceptie
- Hormoon van de luteale fase en dus “het probleem”

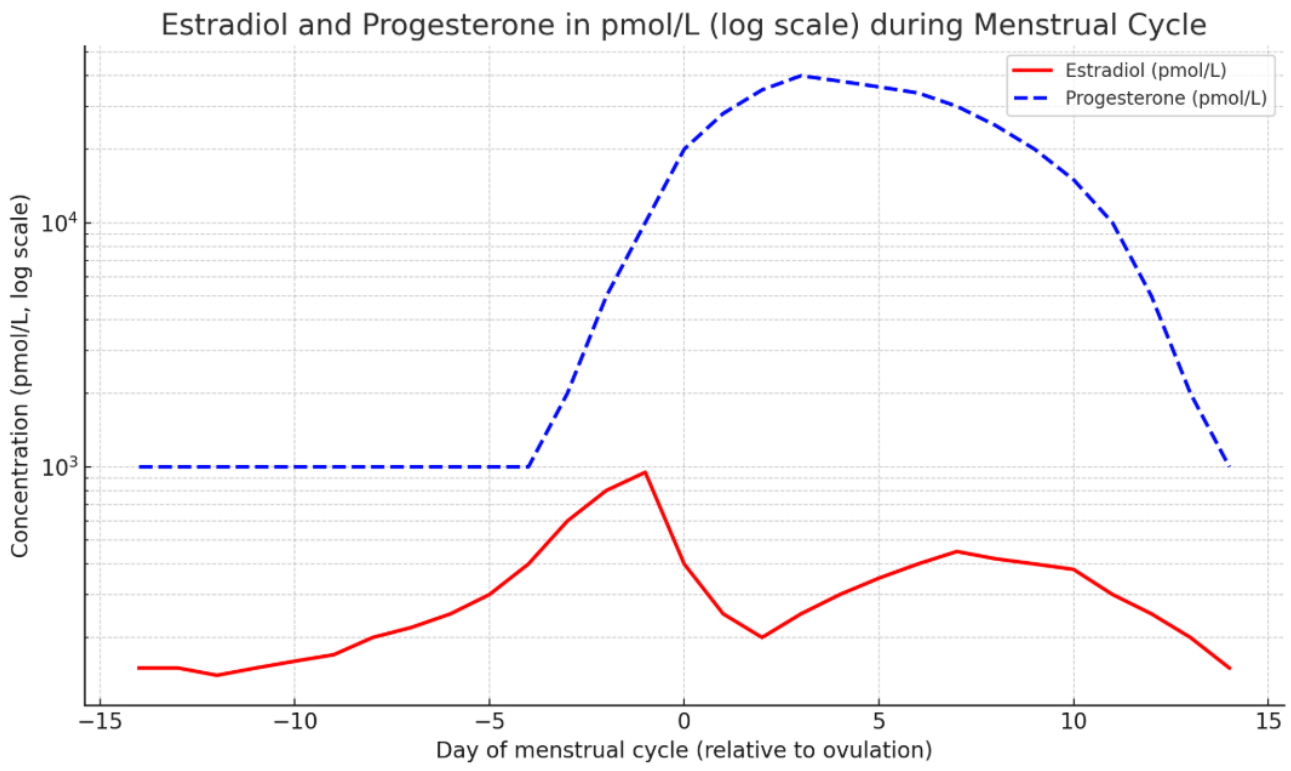




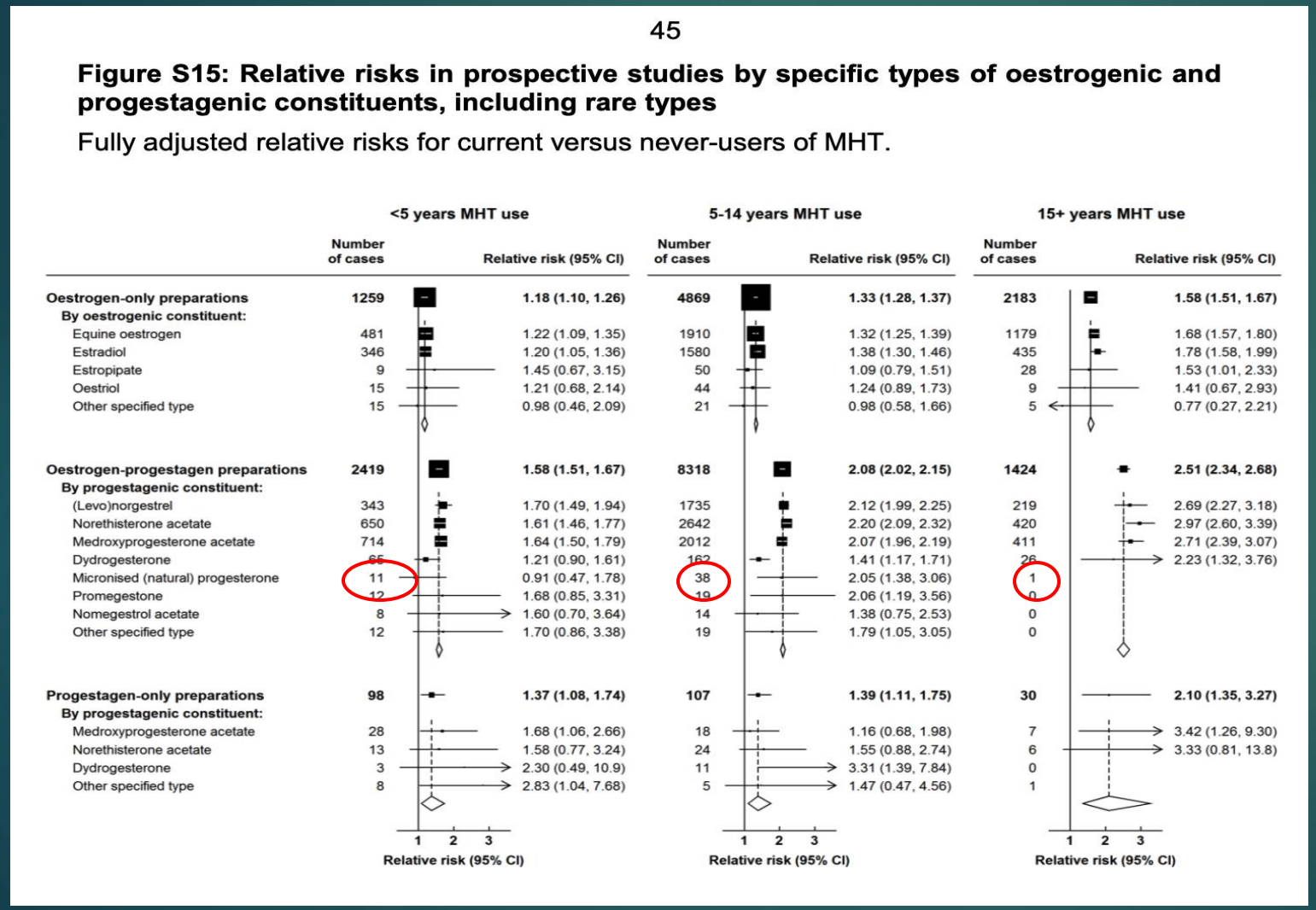
Vergelijken van E2 en P

- meer ≠ activiteit

-> Zeker niet hormoon van de luteale fase



Risico's gemicroniseerd progesteron



Lancet 2019

Collaborative Group On Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing…

Risico's gemicroniseerd progesteron

- Geen verhoogd risico op borstkanker bij gebruik progesteron in HRT (Fournier et al. 2008, E3N cohort study 80.000 vrouwen)
- Geen verhoogd risico op diepe veneuze trombose bij gebruik gemicroniseerd progesteron (Canonico 2011, 2015)
- Het risico op cardio-vasculaire aandoeningen (MI, CVA, hartfalen) is lager bij vrouwen met E2/P4 (24/10000) vergeleken met synthetisch CEE/MPA (85/10000) (Stevenson 2025)

En toch….

JAMA 2025 Sep 15:e254510. Online ahead of print.

Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Diseases in Women With Vasomotor Symptoms: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials

Jacques E Rossouw

➔ The findings support guideline recommendations for treatment of VMS with HT in women aged 50 to 59 years, **caution if initiating HT in women aged 60 to 69 years, and avoidance of HT in women 70 years and older**.

➔Enkel CEE of CEE/MPA behandeling!

Progesteron

Synthese van progesteron

- Bijnieren (ACTH)
- Ovaria (FSH)
- Hersenen
- Myelineschede van zenuwen(Schwann cellen)

Werking

- “Balanceren” estrogenen -> Estradiol stimuleert celgroei en proliferatie; progesteron gaat proliferatie tegen en zorgt voor cel maturatie
  - Myomen, endometriose, endometrium hyperplasie
- Vermindert proliferatie en migratie van mestcellen in het immuunsysteem
  - Vermindert histamine afgifte
- Relaxatie glad spierweefsel:
  - Maag: vertraging lediging
  - Longen: dilatatie geeft meer inflow, verminderd astmatische symptomen
  - Hart: verkorting repolarisatietijd -> beschermend aritmieen

Werking

- Bloedvaten: NO afgifte in endotheel (indicator cardiovasculaire gezondheid) P4 is equivalent of superieur aan E2 in het vergroten van de endotheel afhankelijke bloeddoorstroming
- Bot metabolisme – stimuleert osteoblasten
- Huid – stimuleert de huidbarrière proteïnen (ceramiden, keratinocyten) om vocht vast te houden
- Haar – Stimuleert talgproductie

- **Verbetert slaap– vermindering van waakzaamheid en moduleert melatonine secretie**

Werking

Effect in de hersenen:

- Bevordert cel overleving (door BDNF)
- voorkomt neuro-inflammatie
- Stimuleer t de bloed-hersenbarrière
- Moduleert neurotransmitters, serotonine (5-HT), dopamine, GABA en glutamaat

  -> Stemming, cognitie en gedrag

- Gemicroniseerd progesteron vermindert hersenoedeem, neuronen verlies en gedragsveranderingen in traumatisch hersenletsel (Cohen et al, 2025)

Vroege perimenopauze

- Hogere FSH waarden
- Hogere estradiol waarden
- Vaker afwezigheid van ovulatie of ovariële cysten
- Gelijke of lagere waarden progesteron

  -> Relatief progesterontekort

Symptomen

- (verergering) PMS klachten (stemmingswisselingen, depressie, irritatie)

- Slaapstoornissen (mn doorslapen, licht slapen, uren wakker liggen)
- Nachtzweten
- Verkorting van de menstruele cyclus
- Menorragie
- Pijn in spieren en gewrichten
- Eetbuien (suiker)

Behandeling

Gemicroniseerd progesteron - oraal, vaginaal, rectaal, transdermaal
- luteaal, continu, cyclisch, semi-intermittent
- 1 of meerdere toedieningen

Dosering – individueel, maar 100 mg tot 300 mg is gebruikelijk

Serum tests niet bijdragend
-> Monitor de klachten

Voeg alleen oestradiol toe als symptomen niet verdwijnen

Plan van aanpak

- Bij klachten luteaal -> behandel alleen luteaal
- Bij chronische slaapproblematiek -> overweeg continu

- Indien bij continu gebruik nog klachten luteaal -> luteaal ophogen

- Voor kalmering en sedatie oraal (omzetting allopregnanolon)
- Indien te suf vaginaal of rectaal

- Tot 300 mg meestal geen ovulatieremming
- Gemicroniseerd progesteron soms onvoldoende om menorrhagie te behandelen (vaker behandeling eerste helft nodig)
- Bij cyclusstoornis (doorbraakbloedingen) overweeg cyclisch zoals OAC

PMDD

- PreMenstrual Dysphoric Disorder – Fysieke en psychiatrische symptomen die een significatie beinvloeding geven in de luteale fase van de menstruele cyclus met een verbetering in de eerste helft van de cyclus
- 2013 DSM V

- **3-8%** van de vrouwen wereldwijd heeft PMDD, prevalentie van **61%** vn vrouwen met blootstelling aan trauma
- 34% zelfmoordpoging
- 12 years tot diagnose PMDD

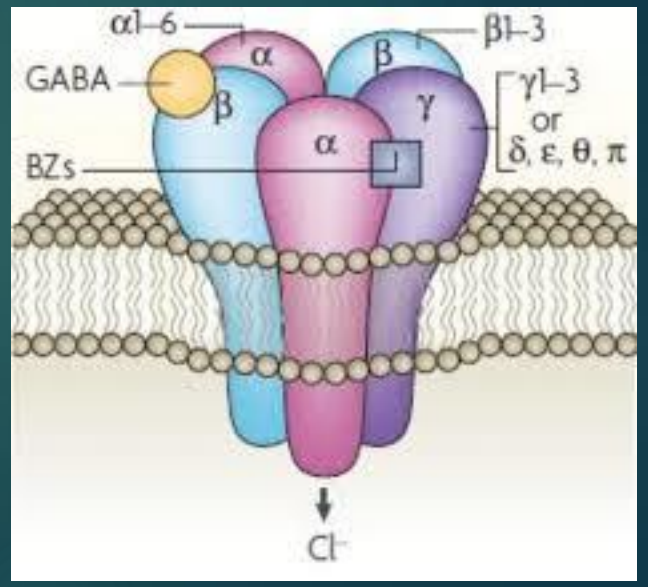
PMDD etiologie

- **Emotionele dysregulatie**
- **Fysiologische componenten** psychofysiologische veranderingen zoals bij angststoornissenen en veranderde serotonine neurotransmissie in de luteale fase
- **Persoonlijkheidstrekken en stress (kindermishandeling)**
- **Neuro-inflammatie en stressoren**
- **Hormonale verschillen:** PHASE study 2024 -> vroege stijging progesteron-> hogere preovulatoire progesteronwaarden en meer acute daling in de luteale fase-> associatie met depressie

PMDD studies

- $GABA_A$ receptor – ontspanning & sedatie
  - Lower mRNA expression of the delta subunit of te $GABA_A$ receptor during the luteal phase compared to the follicular phase. (sensitivity to neurosteroid modulation) (Stiernman et al. Transl Psychiatry **2025** Jul)

- Allopregnanolon (metaboliet progesteron)
  - PMDD: **anxiety and irritability at lower levels**, Also, the varying levels of neuroactive steroids in general seem to worsen the symptoms. (Br J Psychiatry . **2025** Jun Bixo et al)
  - The ratio of ISO/ALLO levels in PMDD may be related to an abnormal response in the emotional regions of the brain (Transl Psychiatry **2023** Stiernman et al)



PMDD studies

- Veranderingen in het limbisch systeem (progesteronreceptoren) en dunnere cortex in de linker hemisfeer

  These alterations can be distinguished from controls with an accuracy up to 74%. (Dubo et al. Transl Psychiatry **2022**)

-> Oorzaak in de hoek van de progesteron

PMDD management

- Vele behandelingen reeds geprobeerd:
  - Hormonale behandeling die menstruale cyclus beïnvloeden
  - Hormonale behandeling gericht op specifieke etiologie
  - Inhibitie prostaglandinen precursors
  - Medicatie die vochthuishouding reguleert
  - Diëten en leefstijloptimalisatie,
  - Psychotrope medicatie
  - Supplementen

- Transdermaal estrogeen en cyclisch oraal progesteron, **OAC, Mirena**, gonadotropin-releasing agonisten/antagonisten (Lucrin, Orgovyx), **SSRI's evt intermitterent**, Clomipramine, Alprazolam, low dose naltrexon

  -> effectiviteit < 50% en/of ernstige bijwerkingen

PMDD management

Hooggedoseerd progesteron: Katharina Dalton (1916)

- Chiropodist, General Practioner
- Progesteronbehandeling in PME (migraine, astma, epilepsie) en PMS (PMDD)
- 1954 eerste PMS-klniek
- 7 books over PMS

400 mg supp. gemicroniseerd progesteron in de luteale fase gecombineerd met een dieet

Supp's meerdere keren per dag **tot symptomen verdwenen**

PMDD management

- Niet beter dan placebo (30%)

  Freeman et al **1995** JAMA Oral progesterone no better than placebo. (luteal, 3 cycles high dose, mean 1760 mg)

  Freeman et al **1990** JAMA Ineffectiveness of progesterone supp for PMS (luteal, 2 cycles, 800 mg)

- Cochrane Database **Syst Rev. 2012** Progesterone for premenstrual syndrome (Ford et al)

  The trials did not show that progesterone is an effective treatment for PMS **nor that it is not**. Neither trial distinguished a subgroup of women who benefited, nor examined claimed success with high doses.

  (2/16 trails, 400 mg & 800 mg)

Discussie Cochrane syst review

- It has been suggested that progesterone therapy is less effective if it is not started before the day that symptoms are expected (Dalton 1984), and it should be continued until menstruation to prevent precipitation of symptoms.

- It has been argued that women vary also in their biological demand for progesterone and that doses of up to six 400 mg suppositories are needed for some women (Dalton 1977). Therefore doses in these trials, although comparable with the amount usually considered adequate, are towards the low end of the range which Dalton used and may possibly have been insufficient for some participants.

Veiligheid

Geen direct ernstige bijwerkingen in:

- 200 mg gemiddeld in HRT
- 400 mg oraal progesteron in onderzoek cocaineverslaving (2022)
- 400 mg vaginale toediening in vruchtbaarheidsonderzoek
- 600 mg sublinguale toediening in vruchtbaarheidsonderzoek
- Cyclogest (800 mg) en Crinone (270 mg) in vruchtbaarheidsonderzoek
- Vaginale toediening 1200 mg (PMS)
- Gemiddelde dosering 1750 mg (oraal) in PMS onderzoek
- Maximale dosering 3600 mg (oraal) in PMS onderzoek

Veiligheid

- Geen studies lange termijn effecten hooggedoseerd progesteron

  (1200 – 2700 mg oraal per dag)

  serumspiegel 38 nmol/l (normale luteale waarde) tot 267 nmol/l (NB zwangerschap is >500 nmol/l)

- Progesteron serumwaarden zijn omgekeerd evenredig gecorreleerd met de duur van de behandeling

- Associatie met insulineresistentie – hogere serumwaarden

Conclusie

- Er is tot op de dag van vandaag geen goede behandeling voor PMDD -> bespreek en overweeg alle opties
- Betrokkenheid van de GABA receptor en allopregnanolon suggereert een link met progesteron
- Hooggedoseerd progesteron lijkt veilig te zijn, maar lange termijn studies ontbreken
- Behandeling door specialist met ervaring, m.n. gezien verergering bij lage concentraties

Take home message

- Progesteron is een zeer belangrijk hormoon in het menselijk lichaam met effecten in alle orgaansystemen
- Geen verhoogd risico door toevoeging van gemicroniseerd progesteron naast oestradiol bij behandeling (peri)menopauze
- Bij specifieke indicaties zelfs een *must*

- Vroege perimenopauze kan initieel behandeld worden met progesteron alleen
- Hogere doseringen gemicroniseerd progesteron kunnen worden toegepast in de behandeling van PMDD

Vragen?