

DHEA-toevoeging voorkomt testosterondaling bij pilgebruik

De huidige combinatiepil veroorzaakt bij pilgebruiksters een verlaging van de testosteronspiegel. Dat beïnvloedt stemming, energie en seksueel functioneren. Toevoeging van DHEA herstelt de testosteronspiegel en heeft een gunstig effect op sommige pilgerelateerde klachten.

Auteur

Yvette Zimmerman

De combinatiepil als orale anticonceptie, kortweg 'de pil' genoemd, is de meest populaire methode van reversibele anticonceptie in de wereld. Wereldwijd gebruiken naar schatting 180 miljoen vrouwen tussen 15 en 49 jaar de pil. Hoewel de meeste vrouwen de pil naar tevredenheid en zonder klachten gebruiken [1,2], is er ook een groep vrouwen die niet tevreden is. Uit onderzoek blijkt dat bijna 60% van de vrouwen die met de pil beginnen, vroegtijdig (binnen zes maanden) met het gebruik ervan stopt [3]. Ongeveer 30 tot 60% van deze vrouwen doet dat wegens klachten of bijwerkingen [3-7].

Vrouwen produceren naast vrouwelijke geslachtshormonen ook androgenen, vooral

gedurende de veertig jaar dat de ovaria actief zijn [8-10]. De belangrijkste androgenen bij de vrouw in aflopende volgorde van serumconcentraties zijn: dehydro-epiandrosteron-sulfaat (DHEA-S), dehydro-epiandrosteron (DHEA), androsteendion (AD), testosteron en dihydrotestosteron (DHT) [11].

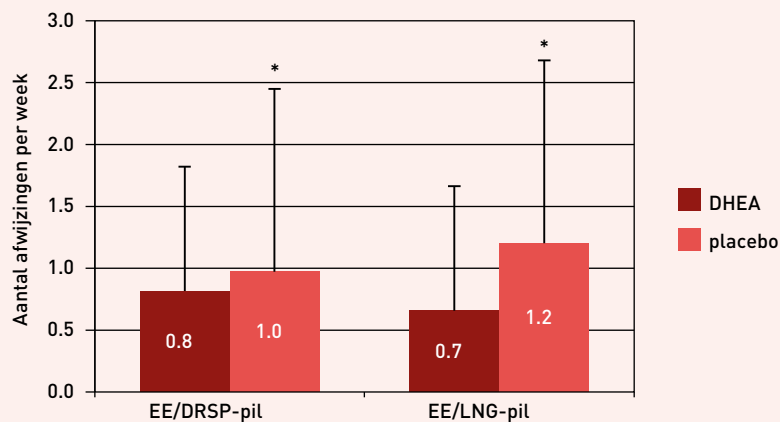
Het bekendste androgeen is testosteron. Het is een van de meest potente geslachtshormonen bij de vrouw [11]. Bij vrouwen met een normale menstruele cyclus varieert de testosteronspiegel tussen 0.42 tot 2.94 nmol/l [10,12]. Testosteron is afkomstig uit drie bronnen: ongeveer 50% ontstaat door de perifere conversie van de prohormonen AD, DHEA en DHEA-S, terwijl 25% wordt uitgescheiden door de ovaria en 25% door de bijnieren [8,11,13]. Ongeveer 65 tot 70% van het circulerende testosteron is gebonden aan en geïnactiveerd door het sekshormoonbindend globuline (SHBG). Het merendeel van de resterende 30 tot 35% is gebonden aan albumine en slechts 0,5-3% is niet gebonden, circuleert vrij in het bloed en is biologisch actief (het vrije testosteron).

Testosterondaling door pil

Het totaal en vrij testosteron daalt volgens de literatuur tijdens pilgebruik met gemiddeld respectievelijk 31% en 61% [14]. Er zijn drie mogelijke onderliggende mechanismen, die voor dit effect verantwoordelijk gehouden kunnen worden: 1) onderdrukking van de androgeen synthese door de ovaria; 2) verhoging van de SHBG-spiegels door de

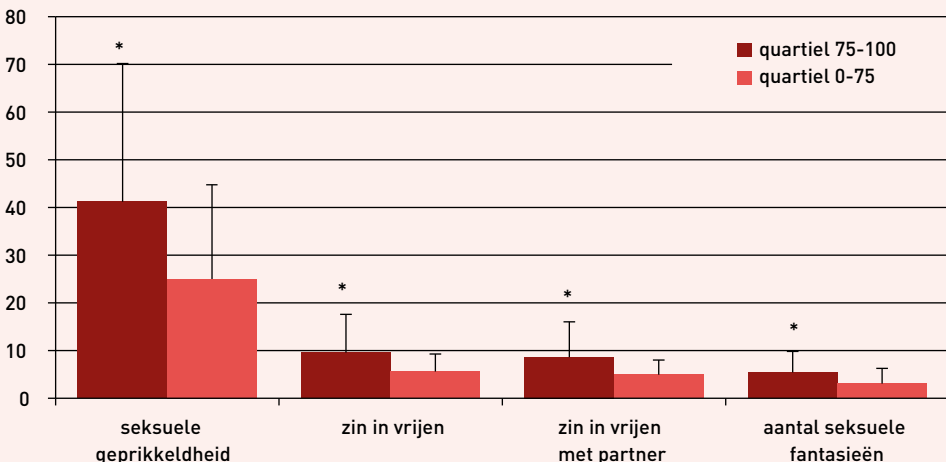
FIGUUR 1. EFFECT OP HET SEKSUEEL VERLANGEN VAN DAGELIJKSE TOEDIENING VAN 50 MG DEHYDRO-EPIANDROSTERON (DHEA) OF PLACEBO BIJ DE PILLEN MET 30 µG ETHINYLESTRADIOL (EE) EN 150 µG LEVONORGESTREL (LNG) EN DE PILLEN MET 30 µG EE EN 3 MG DROSPIRENONE (DRSP).

Niveau van seksueel verlangen: afwijzing initiatief partner



* significant minder afwijzingen van het initiatief van de partner tot vrijen ($p < 0.05$) middels een dagelijks ingevuld dagboekje.

Mate van seksuele geprikkeldheid en zin in vrijen



* significant hogere scores bij vrouwen met vrij-testosteronconcentraties in het hoogste kwartiel (75-100) vergeleken met vrouwen met lagere concentraties (1e – 3e kwartiel) (p<0.02).

pil (stijging van ongeveer 50 tot 250%); en 3) onderdrukking van de androgeensynthese in de bijniere [15-21].

Testosterondeficiëntie wordt geassocieerd met een breed scala aan ongewenste effecten, zoals verminderd welzijn en kwaliteit van leven, verandering van stemming (depressie, irritatie, humeurigheid), verminderde energie, cognitieve verstoringen, verstoring van het seksueel functioneren, verminderde spiermassa en -kracht, verminderde botmassa en -dichtheid [8,22]. Sommige van deze klachten, zoals stemmingswisselingen en verminderd seksueel functioneren, worden ook als bijwerkingen van de pil gerapporteerd [1,7,23-30].

Normoandrogene anticonceptie

Om androgeenconcentraties op fysiologische normaalwaarden te handhaven, is het natuurlijke androgeen DHEA aan de pil toegevoegd: ‘de normoandrogene anticonceptie’. Er is gekozen voor DHEA en niet voor testosteron, omdat testosteron oraal niet biologisch beschikbaar is. DHEA is dat na orale toediening wel [31] en wordt na inname gedeeltelijk gemetaboliseerd tot testosteron [32-35]. DHEA wordt geacht veilig te zijn, ook bij doseringen veel hoger dan 50 mg per dag. In de VS is DHEA al vele jaren commercieel beschikbaar als een zelfzorgpreparaat, zij het van variërende kwaliteit [36]. Voor de normoandrogene pil wordt daarom gebruik gemaakt van een DHEA-preparaat dat onder GMP is geproduceerd.

Om de effectiviteit van combinatiepillen te behouden mag het DHEA de serumconcentraties van de contraceptieve steroïden niet beïnvloeden, hetgeen is aangetoond voor de toevoeging van 50 mg DHEA aan het oestrogeen ethinylestradiol (EE) en het progestageen drospirenon (DRSP) [37,38]. De endocriene en klinische effecten van de pil alleen en mét additionele DHEA-toediening zijn onderzocht tijdens een serie klinische onderzoeken, waaronder twee grote, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij vrouwen zonder specifieke klachten. De eerste studie werd uitgevoerd in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam (dr. Van Lunsen/dr. Laan), en de tweede studie in het Universiteitsziekenhuis CHR Citadelle in Luik (prof. Foidart/dr. Pintiaux). Het concept is onderzocht bij de pillen met 30 µg EE en 150 µg levonorgestrel (LNG), merknaam Microgynon en de pillen met 30 µg EE en 3 mg DRSP, merknaam Yasmin met de volgende behandelingsschema’s: Studie 1: vijf cycli met de pil (EE/LNG of EE/DRSP) en 50 mg/dag DHEA gevolgd door vijf cycli met de pil en placebo of omgekeerd. Studie 2: drie cycli met de pil (EE/DRSP) gevolgd door zes cycli met de EE/DRSP-pil en 50 mg/dag DHEA of placebo.

Onderzoeksresultaten

In totaal werden respectievelijk 81 vrouwen (studie 1) en 99 vrouwen (studie 2) gerandomiseerd en behandeld. Negen vrouwen

FIGUUR 2. EFFECT OP MATE VAN SEKSUELE GEPRIKKELDHEID EN ZIN IN VRIJEN BIJ VERSCHILLENDE NIVEAUS VAN VRIJ-TESTOSTERONCONCENTRATIES BIJ DAGELIJKSE TOEDIENING VAN 50 MG DEHYDRO-EPIANDROSTERON (DHEA) OF PLACEBO BIJ DE PILLEN MET 30 µG ETHINYLESTRADIOL (EE) EN 150 µG LEVONORGESTREL (LNG) EN DE PILLEN MET 30 µG EE EN 3 MG DROSPIRENONE (DRSP).

**VROUW DIE
PIL MÉT DHEA
GEBRUIKT
WIJST
INITIATIEF
TOT VRIJEN
MINDER
VAAK AF**

hebben vroegtijdig hun deelname gestaakt (zeven in studie 1 en twee in studie 2). Beide onderzoeken tonen aan dat de endogene androgeenconcentraties onderdrukt worden door het gebruik van de combinatiepillen (gemiddelde daling van de actieve testosteronspiegel was 68% en 76-86% voor respectievelijk EE/LNG en EE/DRSP). Beide onderzoeken lieten tevens een significant ongunstig effect zien op het seksueel functioneren. Bij de eerste studie was de score van de 'Female Sexual Function Index (FSFI)' bij de vrouwen zonder de pil 28,4 en met de pil (zonder suppletie) 27,1. Zonder de pil zat 24,4% van de vrouwen onder de cut-off-score van 26,55 voor seksuele dysfunctie. Voor vrouwen die de pil gebruikten was dit 33,3%.

Door het toevoegen van 50 mg/dag DHEA aan de pil kan het verlies van testosteron bij een EE/LNG-pil volledig en bij een EE/DRSP-pil gedeeltelijk hersteld worden [39]. Daarnaast worden gunstige klinische effecten waargenomen op verschillende aspecten van de seksuele functie en klachten gerelateerd aan de menstruele cyclus. Uit het onderzoek bleek onder andere dat de vrouwen die de pil mét DHEA gebruikten het initiatief van de

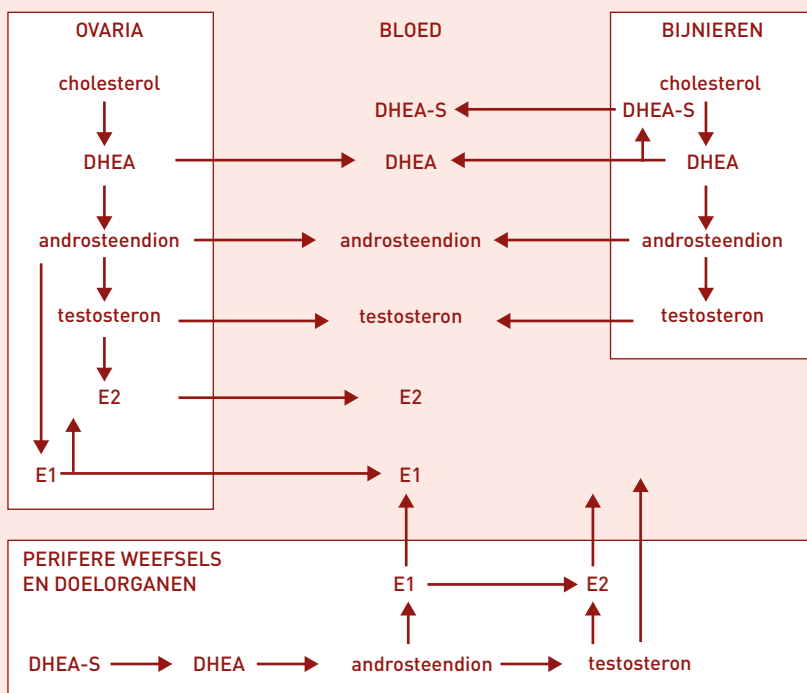
partner tot vrijen significant minder vaak afwezen (zie figuur 1). Bij vrouwen met een hoge respons op de behandeling met DHEA wat betreft hun vrij testosteron bleken ook de zin in vrijen en de seksuele geprikkeldheid te verbeteren (zie figuur 2).

Tijdens de studies werd de combinatie met DHEA goed verdragen en werden geen significante klinische symptomen van hyperandrogenisme of andere relevante bijwerkingen waargenomen, hoewel het gunstige effect van de combinatiepil op acne gedeeltelijk verloren gaat met DHEA. Voor vrouwen die last hebben van androgeengerelateerde huidafwijkingen (bovenmatige acne of gezichtshaargroei) lijkt de combinatie met DHEA daarom niet de eerste keuze.

Het huidige onderzoek vormt de basis voor verder klinisch onderzoek om dit nieuwe concept van anticonceptie definitief te valideren en regulier beschikbaar te maken. ■

Yvette Zimmerman promoveerde 9 januari 2014 aan het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht op het onderzoek naar dit nieuwe concept van orale anticonceptie. Zij werkt als programmadirecteur bij Pantarhei Bioscience in Zeist.

VOOR VROUWEN MET BOVENMATIGE ACNE LIJKT DE COMBINATIE MET DHEA NIET DE EERSTE KEUS



PRODUCTIE, TRANSPORT EN METABOLISME VAN ANDROGENEN DHEA, DEHYDRO-EPIANDROSTERONE; DHEA-S, DEHYDRO-EPIANDROSTERONSULFAAT; E2, OESTRADIOL EN E1, OESTRON.

Bron: Palacio, Maturitas 57 (2007)

61-65

1. Oddens B. Women's satisfaction with birth control: A population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception* 1999;59:277-86.
2. Skouby S. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:57-68.
3. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S, Ziemann M, Stuart G, Cwiak C, Davis A, Robilotto T, Cushman L, Kalmuss D, the Quick Start Study Group. Oral contraceptive discontinuation: Do side effects matter? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:412.e1-412.e7.
4. Rosenberg M, Waugh M, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995;51:283-288.
5. Rosenberg M, Waugh M. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:577-82.
6. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive Failure, Method-Related Discontinuation And Resumption of Use: Results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Family Planning Perspectives* 1999;31:64-72.
7. Sanders S, Graham C, Bass J, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001;64:51-8.
8. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, and Traish A. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
9. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-53.
10. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, Owen L, Adaway J, Keevil BG, Brabant G. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endo Metab* 2012;97:408-15.
11. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77Suppl4:S3-S5.
12. Pesant M-H, Desmarais G, Fink GD, Baillargeon J-P. Reference ranges for total and calculated free and bioavailable testosterone in a young healthy women population with normal menstrual cycles or using oral contraception. *Clinical Biochem* 2012;45:148-50.
13. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-28.
14. Zimmerman Y, Eijkemans M, Coelingh Bennink H, Blankenstein M, Fauser B. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:76-105.
15. Fern M, Rose DP, Fern EB. Effect of oral contraceptives on plasma androgenic steroids and their precursors. *Obstet Gynecol* 1978;51:541-4.
16. Aden U, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. *Contraception* 1998;58:75-81.
17. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003;67:25-32.
18. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala M-L, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:458-67.
19. Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990;41:345-52.
20. Coenen CM, Thomas CM, Borm GF, Hollanders JMG, Rolland R. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996;53:171-6.
21. Greco T, Graham C, Bancroft J, Tanner A, Doll H. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 μ g of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007;76:8-17.
22. Traish A, Guay AT, Spark RF, the Testosterone Therapy in Women Study Group. Are the Endocrine Society's clinical practice guidelines on androgen therapy in women misguided? A commentary. *J Sex Med* 2007;4:1223-35.
23. Wallwiener M, Wallwiener L-M, Seeger H, Mueck AO, Zipfel S, Bitzer J, Wallwiener CW. Effects of sex hormones in oral contraceptives on the female sexual function score: a study in German female medical students. *Contraception* 2010;82:155-9.
24. Smith NK, Jozkowski KN, Sanders SA. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med* 2014;11:462-70.

25. Kahn LS, Halbreich U. Oral contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1367-82.
26. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* 2002;70:229-40.
27. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004;15:297-320.
28. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: A review. *J Sex Med* 2012;9:2213-23.
29. Poromaa IS, Segebladh B. Adverse mood symptoms with oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:420-7.
30. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: A systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:27-43.
31. Artl W, Justl H-G, Callies F, Reincke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endo Metab* 1998;83:1928-34.
32. Meno-Tetang G, Blum R, Schwartz K, Jusko W. Effects of oral prasterone (dehydroepiandrosterone) on single-dose pharmacokinetics or oral prednisone and cortisol suppression in normal women. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1195-205.
33. Morales A, Nolan J, Nelson J, Yen S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endo Metab* 1994;78:1360-7.
34. Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chatellier G, Azizi M, Gaucounau V, Porchet H, Forette F, Baulieu E-E. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endo Metab* 2000;85:3208-17.
35. Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy M-P, Latour F, Leaud M-C, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, De Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle J-C, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4279-84.
36. Parasrampur J, Schwartz K, Petesch R. Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products. *JAMA* 1998;280:1565.
37. Zimmerman Y, Wouters W, Coelingh Bennink HJT. The bioequivalence of the contraceptive steroids ethinylestradiol and drospirenone is not affected by co-administration of DHEA. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:206-14.
38. Zimmerman Y, Coelingh Bennink HJT, Wouters W, Ebes F, Fauser BCJM. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of dehydroepiandrosterone during use of an ethinylestradiol and drospirenone containing oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:489-500.
39. Zimmerman Y, Coelingh Bennink HJT. Clinical effects of normalizing testosterone levels during oral contraception. *Fertil Steril* 2012;98 Suppl 3:S198.