

# De gezondheid van de vrouw: 50 jaar revolutie en nieuwe uitdagingen

---

*Valérie Kokoszka*

---



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blijkt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

In 1900 bedroeg de gemiddelde levensverwachting voor een vrouw 50 jaar. In 1950 leunde het cijfer dicht tegen de 67 jaar aan, om vandaag op ongeveer 82 jaar te liggen. De gezondheid van vrouwen heeft, net als die van mannen, niet alleen baat gehad bij de aanzienlijk verbeterde levensomstandigheden en hygiëne, maar ook en vooral bij de vooruitgang van de wetenschap en de geneeskunde. Met de uitvinding van de anticonceptiepil is er naast de grote therapeutische vooruitgang ook een sociale en culturele revolutie. Onderzoekers ontdekten ook de rol van de vrouwelijke hormonen, waardoor nieuwe denk- en behandelingspistes mogelijk werden voor invaliderende aandoeningen, zoals osteoporose, of voor aandoeningen die dodelijk kunnen zijn, zoals hormoonafhankelijke kankers (borst-, ovarium- en endometriumkanker).

Sinds enkele jaren krijgen we te maken met een nieuwe uitdaging door de stijging van hetaantal auto-immuunziektes, zoals reumatoïde polyarthritis, multiple sclerose, de ziekte van Hashimoto, of systemische lupus erythematoses, die vooral bij vrouwen voorkomen. Tussen revolutie en nieuwe problemen: wat zijn vandaag de medische en therapeutische uitdagingen voor de gezondheid van de vrouw?

---

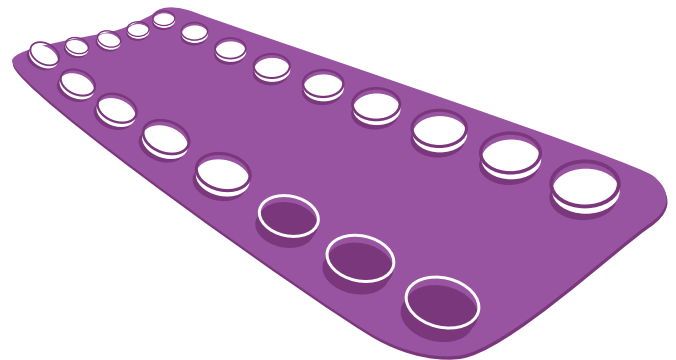
## De anticonceptiepil: een medische en sociale revolutie

Klinische onderzoeken die in het interbellum werden uitgevoerd naar het medische gebruik van hormonen, de chemische boodschappers die geproduceerd worden door het endocriene systeem, hebben een revolutie teweeggebracht in de geneeskunde. Hormonen boden een therapeutische oplossing voor diabetes aan de hand van insuline, alsook voor schildklierproblemen op basis van thyroxine. Tegelijk werden de rol en de eigenschappen van de vrouwelijke hormonen - progesteron en oestrogeen (estradiol, estriol en estron) - ontdekt. Al snel werd duidelijk dat ze de ovulatie kunnen remmen. Dit leidde tot het op de markt brengen van de eerste anticonceptiepil in de VS, op 23 mei 1960. De ontdekking van en geleidelijke vergunningen voor de pil waren een ingrijpende verandering in het leven van de vrouw, aangezien ze nu zelf de baas werd over haar vruchtbaarheid. Dankzij de orale anticonceptie daalde het aantal ongewenste zwangerschappen, en tegelijk ook de mortaliteit die daarmee gepaard ging. De sociale en culturele impact was hier ook opvallend, met een zeer duidelijke stijging van het opleidingsniveau van vrouwen en hun betrokkenheid in het sociale, economische en politieke leven.

Prof. Serge Rozenberg (Hoofd van de afdeling Gynaecologie en verloskunde, UMC Sint-Pieter en Algemeen Secretaris van de *European Menopause Society*) legt uit: van generatie op generatie hebben onderzoekers de hormoon dosering in de anticonceptiepil (mono-, bi-, of trifasisch) voortdurend verfijnd. Zo werd de hoeveelheid oestrogenen 5 keer kleiner. De bedoeling hiervan? De formule

van de pil verbeteren en de goedaardige bijwerkingen (gespannen borsten, bloedingen) verminderen, of de ernstigere – maar ook veel zeldzamere – cardiovasculaire effecten terugdringen. Voor dat laatste aspect ging het dan om 1 tot 3/10.000 gebruikers per jaar. Er is heel wat gediscussieerd over de langetermijneffecten van de pil sinds deze op de markt werd gebracht. Een studie in de *British Medical Journal* die verscheen in 2010, wees nochtans op een lagere mortaliteit bij vrouwen die de pil gebruiken (< 45 jaar). Voor de meerderheid van de vrouwen slaat de balans voordelen/risico's dus duidelijk door in het voordeel van orale anticonceptie (1).

Dankzij onderzoek werden andere revolutionaire anticonceptiemethodes ontdekt (die niet dagelijks moeten worden gebruikt), zoals het anticonceptie-staafje, de maandelijkse anticonceptiering, de wekelijkse hormonale patch of intra-uteriene middelen die progesteron bevatten. Tot slot hebben ook



de toelating tot chirurgisch aborteren (in bepaalde landen) en de ontwikkeling van hormonale abortus sterk bijgedragen tot de afname van het sterftecijfer bij de moeder.

## De menopauze en de gevolgen daarvan: osteoporose

Voor alle vrouwen is de menopauze een 'tweede' deel van hun leven. Hormonale schommelingen die gepaard gaan met de daling van het progesteron en de oestrogenen, veroorzaken



de bekende climacterische symptomen: nachtelijk zweten, vaginale droogte, slapeloosheid, opvliegers, enz. Deze symptomen kunnen bij de ene vrouw veel, bij de andere weinig last veroorzaken. De symptomen kunnen verminderen dankzij een gepaste voeding, beweging en hormoonsubstitutie therapie (HST) waarmee de ontoereikende productie van oestrogeen wordt gecompenseerd.

Osteoporose of het verlies van botdichtheid dat gepaard gaat met de perimenopauze en hierop volgt, heeft veel schadelijkere gevolgen voor de levenskwaliteit, de morbiditeit en de mortaliteit. Deze aandoening, gekenmerkt door het fragieler worden van het skelet (en vooral de heupen, wervels en de ribben), is het resultaat van een verstoord evenwicht tussen de osteoblasten die de botten stevig maken, en de osteoclasten die de botresorptie regelen. De ontwikkeling van osteoporose kan het gevolg zijn van een (bij)schildklier aandoening of sommige vormen van kanker. Osteoporose kan ook primair zijn als gevolg van de daling in de oestrogeenconcentratie. Oestrogenen hebben namelijk een beschermende werking waarbij de activiteit van de osteoclasten wordt beperkt.

Om pijnlijke verzakkingen en hinderlijke fracturen te vermijden, moeten artsen volgens Prof. Rozenberg "eerst en vooral het belang van een goede levenshygiëne benadrukken (voeding, roken, alcohol, sedentaire levensstijl)". De behandelingen tegen osteoporose zijn gebaseerd op verschillende strategieën: de activiteit van de osteoclasten

afremmen of het stimuleren van de osteoblasten. Bisfosfonaten bijvoorbeeld zijn geneesmiddelen die de botresorptie remmen, om de werking van de osteoclasten te blokkeren en de botafbraak te beperken. Artsen kunnen ook teruggrijpen naar fragmenten van bijnierschors hormonen (teriparatide), waarvan de hypercalciëemische effecten de botvorming een boost geven.

Nog een wapen in de strijd tegen osteoporose? *“De selectieve oestrogenreceptormodulators (SERMS) moduleren de werking van de oestrogenen door ze te blokkeren in bepaalde weefsels of door hun effecten te kopiëren op andere weefsels”*. Zo kunnen de botten versterkt worden, met name de wervels, zonder het risico op borst- of eierstokkanker te vergroten, waarvan we de hormoonafhankelijke link kennen. *“Sommige SERMS”*, benadrukt Prof. Rozenberg, *“worden trouwens gebruikt bij borstkanker. Er bestaan echter ook selectieve progesteronreceptormodulators (SPRM). Dankzij deze kunnen we vandaag baarmoederfibromen behandelen zonder een hysterectomie te moeten uitvoeren, wat altijd moeilijk ligt voor een vrouw”*.

Tot slot is er ook nog een gerichte biologische behandeling: monoclonale antilichamen die de vorming en de overleving van de osteoclasten remmen door zich te richten op het RANK-ligand, een specifieke mediator van de botresorptie. In de toekomst *“richten de onderzoekers zich onder andere op nieuwe middelen, zoals selectieve cathepsine K-remmers, die sterk worden uitgedrukt in de osteoclasten in de actieve resorptiefase, of nog op*

*de sclerostin-monoklonale antistoffen waarmee al fase III-studies zijn uitgevoerd”*.

Nu er steeds gerichtere biologische behandelingen worden ontwikkeld en beschikbaar zijn, mogen we hopen op een nog doeltreffendere behandeling van osteoporose en een nog grotere verbetering van de levenskwaliteit, aangezien de zelfstandigheid van oudere patiënten hieraan vasthangt.

## Hormoonafhankelijke kankers

Terwijl cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste oorzaak van overlijden zijn bij vrouwen, is kanker toch de meest gevreesde pathologie. Kanker wordt gekenmerkt door de welige vermenigvuldiging en proliferatie van abnormale cellen, die leiden tot de vorming van tumoren. Kankers kunnen te wijten zijn aan verschillende externe factoren (levensstijl, omgeving, bacterie, virus) of interne factoren (genetische mutaties). Het gebeurt echter dat voor bepaalde organen, zoals de prostaat bij mannen, de borsten, de eierstokken of het endometrium bij vrouwen, ook een hormonale factor een rol speelt. Bij de ontwikkeling van borstkanker kunnen sommige kankercellen hun hormoonreceptoren voor progesteron of oestrogenen behouden zodat hun groei wordt vergemakkelijkt en gestimuleerd. Als meer dan 10 procent van de kankercellen een hormoonreceptor bevatten, spreken we van een ‘hormoonafhankelijke kanker’.

Door de ontdekking van hormoonafhankelijke kankers hebben onderzoekers en wetenschappers verbeterde diagnostische tests uitgewerkt om die

kankers op te sporen, en hormoontherapieën ontwikkeld om vooral de specifieke hormoonreceptoren te blokkeren met antagonisten. Deze zijn heel vaak erg efficiënt en worden bovendien veel beter verdragen door de patiënten. Als de kanker niet hormoonafhankelijk is, kunnen andere therapeutische strategieën ook succesvol ingezet worden, zoals radiotherapie, chemotherapie en immuuntherapie. Het bewijs hiervan is de constante vooruitgang in het percentage definitieve remissie, dat vandaag voor borstkanker oploopt tot 83 percent.

Nog steeds in het domein van de gynaecologische oncologie, “werd baarmoederhalskanker - dat wordt veroorzaakt door een chronische



*infectie met het humaan papillomavirus (HPV)\* - het middelpunt van een andere grote therapeutische innovatie, met name een preventief vaccin tegen de virulentste stammen van het HPV. Door de opsporing van baarmoederhalskanker met de PAP-test (1929) zijn reeds miljoenen levens gered door de vroege opsporing van baarmoederhalskanker. De komst van een nieuwe vaccin zou zelfs kunnen leiden tot de uitroeiing van het HPV, althans als iedereen wordt gevaccineerd - zowel mannen als vrouwen.”*

*“Tot slot moeten we de uitzonderlijke vooruitgang in de medisch begeleide voortplanting benadrukken, zoals in-vitrofertilisatie”, vertelt Prof. Rozenberg enthousiast. “Dankzij die wonderbaarlijke technische mogelijkheden kunnen we heel wat koppels helpen bij hun kindwens, en kunnen we ook jonge vrouwen met kanker helpen om hun vruchtbaarheid te behouden. Kortom: in het domein van de gezondheid van de vrouw is enorme vooruitgang geboekt”.*

### **Auto-immuunziektes: een grote prevalentie bij vrouwen**

Auto-immuunziektes (AIZ) - of ze nu systemisch of orgaanspecifiek zijn – zijn allemaal het resultaat van een slechte werking van het immuunsysteem, dat lichaamseigen stoffen aanvalt alsof het om vreemde substanties gaat. Dit soort aandoeningen neemt voortdurend in aantal toe: ongeveer 8 procent van de wereldbevolking heeft een auto-immuunziekte, waarvan 78 procent vrouwen. Zij moeten hierdoor een tiental jaar

\* Het oncogene karakter van het humaan papillomavirus werd dertig jaar geleden ontdekt door Harald Zur Hausen, die de Nobelprijs won in 2008.

## Bij sommige auto-immuunziektes is de prevalentie bij vrouwen verbazingwekkend:

- **2,5 vrouwen**  
**voor 1 man**  
bij multiple sclerose,



- **4 vrouwen**  
**voor 1 man**  
bij reumatoïde polyartritis,



- **5 vrouwen**  
**voor 1 man**  
bij auto-immuunziekten  
van de schildklier,



- **9 vrouwen**  
**voor 1 man**  
bij systemische lupus  
erythematoses.



van hun levensverwachting inleveren. Hoewel de oorzaken voor auto-immuunziekten uiteenlopend zijn, en exogene (virussen, bacteriën, omgeving) en endogene factoren (genetisch) hier samenkomen, lijkt de grote prevalentie van bepaalde auto-immuunziekten bij vrouwen de keerzijde te zijn van een grotere reactiviteit van het immuunsysteem bij vrouwen, wat dan weer nauw in verband staat met de geslachtshormonen. Ook al lijkt die reactiviteit van het immuunsysteem beter tegen gebruikelijke infecties te beschermen, toch maakt de hyperactiviteit van het vrouwelijke immuunsysteem hen ook de grootste slachtoffers van deze pathologieën waarbij 'hun lichaam intolerant wordt voor zichzelf'.

De AIZ zijn dus een grote uitdaging voor de gezondheid van de vrouw. In hun zoektocht naar een oplossing, identificeerden onderzoekers meerdere pathogene mechanismes die actief zijn bij AIZ. Dan denken we aan de autoreactieve T-lymfocyten, de auto-antistoffen die worden aangemaakt door de B-lymfocyten of aan de abnormale productie van cytokines die de ontsteking en de slechte werking van het immuunsysteem in de hand werken. Het ontdekken van deze mechanismes leidde op zich naar nieuwe therapeutische ontwikkelingen, naast de immunosuppressieve behandelingen waarmee we de immunrespons al konden beperken. Sommige biologische geneesmiddelen (monoklonale antilichamen, receptoranalogen) zijn gericht op de pathogene factoren die betrokken zijn bij de

ziekte, zoals TNF-alfa bij reumatoïde polyarthritis, met soms spectaculaire resultaten. De hoop op nieuwe behandelingen ligt in de verdere ontwikkeling van gerichte biologische therapieën, waarmee de pathogene mechanismes kunnen afge remd of verhinderd worden, alsook in celtherapie op basis van stamcellen om de aangetaste organen te herstellen (2).

**Door de bijzonderheden van de gezondheid van de vrouw, stellen nieuwe wegen zich open voor onderzoekers. Onbekende horizonten openen zich en nieuwe wetenschappelijke en therapeutische doelstellingen komen op de voorgrond. De toekomst van de mens?**

#### Nota

We bedanken Prof. Serge Rozenberg (ULB/VUN, UMC Sint-Pieter, Algemeen secretaris van de *European Menopause Society*, lid van de raad van de *Belgian Bone Club*) voor de aangenane samenwerking.

1. <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c927>
2. Voor meer informatie kunt u het dossier van het Inserm raadplegen: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/maladies-auto-immunes>