

## **1.1. Hop en soja bevattende fyto-preparaten en postmenopauzale bloedingen**

### **Introductie**

Vaginale bloedingen zijn niet ongewoon bij postmenopauzale vrouwen en komen voor bij ongeveer 4 tot 11% van de vrouwen die de menopauze hebben bereikt [1,2]. De incidentie van bloedingen lijkt te correleren met de tijd van optreden van menopauze, de kans op bloeden verminderd in de loop der tijd [2]. Herhaling van bloeding is heel gebruikelijk in de tijd direct na de menopauze, met de dalende frequentie 3 jaar na de laatste menstruatie [2].

Bij de behandeling van overgangsklachten kan hormonale medicatie ingezet worden. Postmenopauzale hormoontherapie kan een oorzaak zijn van endometriumhyperplasie die zich meestal manifesteert als postmenopauzale bloeding [3]. De laatste jaren is het percentage vrouwen dat hormoonsuppletie therapie gebruikt, gedaald [4].

Veel vrouwen met overgangsklachten kiezen ervoor om voedingssupplementen op plantaardige basis te gebruiken, waarschijnlijk omdat ze deze preparaten als 'veilig' beschouwen. Hierin kunnen stoffen zitten met een oestrogene activiteit, ook wel fyto-oestrogenen genoemd. Soja en andere fyto-oestrogenen in hoge doseringen worden geassocieerd met stimulatie van het baarmoederslijmvlies dat kan leiden tot de vaginaal bloedverlies.

Lareb heeft 8 meldingen ontvangen van postmenopauzale bloedingen bij het gebruik van hop en soja bevattende preparaten MenoCool® en MenoHop®. De ingrediënten van het voedingssupplement MenoCool zijn volgens de fabrikant een combinatie van 3 soorten hop en isoflavonencomplex met genisteïne en daidzeïne; dit zijn de belangrijkste fyto-oestrogene bestanddelen in soja [6].

In MenoHop is fyto-oestrogenbevattende soja verwerkt

MenoHop bevat volgens de fabrikant 200 mg hopextract en 200 µg 8-prenylnaringenine per capsule. Daarnaast bevat het 50 mg soja-extract gestandaardiseerd op isoflavonen, wat overeenkomt met 20 mg soja-isoflavonen per capsule [7].

### **Meldingen**

De 8 meldingen van postmenopauzaal bloedverlies bij Lareb betroffen vrouwen in de leeftijd van 54-65 jaar die al geruime tijd postmenopauzaal waren. 7 meldingen betreffen het hop bevattende preparaat MenoCool® en 1 melding soja bevattende preparaat Menohop®. De latentietijden van deze meldingen waren enkele maanden tot 2 jaar.

Tabel 1: Meldingen op Menocool® en Menohop®

| Patiënt, ID<br>geslacht,<br>Leeftijd,<br>Melder | Preparaat<br>Dag dosering<br>Indicatie (MedDra<br>term)   | Co-medicatie   | Gemelde<br>bijwerking<br>MedDra term                                   | Latentietijd,<br>Actie preparaat<br>Uitkomst |
|---|---|--|--|--|
| A 130733<br>F, 63 jaar<br>specialist            | Menocool®<br>1 dd 1 DF<br>Menopausal<br>symptoms  |  | endometrial<br>hyperplasia   | maand<br>gestopt<br>herstellende             |
| B 130735<br>F, 56 jaar<br>specialist            | Menocool®<br>1 dd 1 DF<br>Menopausal<br>symptoms  |  | postmenopausal<br>haemorrhage  | maand<br>gestopt<br>herstellende             |
| C 130736<br>F, 57 jaar<br>specialist            | Menocool®<br>1 dd 1DF<br>Menopausal<br>symptoms   |  | endometrial<br>hyperplasia   | maand<br>gestopt<br>herstellende             |
| D 157909<br>F, 65 jaar<br>Specialist            | Menocool®<br>1 dd 1DF<br>Flushing   |  | postmenopausal<br>haemorrhage  | 1 jaar<br>gestopt<br>niet bekend             |
| E 178148<br>F, 56 jaar<br>specialist            | Menocool®<br>1 dd 1DF<br>Menopausal<br>symptoms   | Progesterone<br>cyclisch                                   | postmenopausal<br>haemorrhage  | 2 jaar<br>gestopt<br>herstellende            |
| F 181715<br>F,54 jaar<br>patient                | Menocool®<br>2 dd 1DF<br>(1t and 0,5t)<br>Menopausal<br>symptoms                                      | fexofenadine<br>120mg<br>mometason<br>neusspray<br>50ug/do | vaginal<br>haemorrhage<br>abdominal pain<br>endometrial<br>hyperplasia | 2 maanden<br>gestopt<br>herstellende         |
| G 195247<br>F, 54 jaar<br>patient               | Menocool®<br>2 dd 1 DF<br>(0,5t en 1t)<br>Menocool extra<br>smelttablet *<br>2 dd 1 DF<br>Hot flushes | alendronaat<br>70mg  | vaginal<br>haemorrhage<br>abdominal pain<br>endometrial<br>hyperplasia | 5 maanden<br>gestopt<br>herstellende         |
| H 135168<br>F,56 jaar<br>specialist             | Menohop®<br>niet bekend<br>Menopausal symptsns  |  | postmenopausal<br>haemorrhage  | niet bekend                                  |

Zes van de acht patiënten herstelde of was herstellende na staken met de supplement op het moment van melden, van twee patiënten is de uitkomst bij Lareb niet bekend.

Zes meldingen waren afkomstig van een gynaecoloog\* en twee van de patiënt zelf. Ook twee vrouwen die zelf een melding hebben gedaan waren onderzocht en behandeld door een gynaecoloog.

De volgende behandelingen/onderzoeken zijn in de meldingen gerapporteerd:

Patiënte F: curretage

Patiënte B: medroxyprogesteron (Provera)

Patiënte C: Hysteroscopische verwijdering atypische endometrium poliep

Patiënte F: curretage en Primolut

Patiënte G: - echo, uitstrijkje en pipelle biopsy onderzoek

\*patiënte G kreeg kort na start buikpijn en ze ging op advies van de fabrikant Standby vital B.V. ook Menocool extra smelttabletten gebruiken (2dd1) ter vermindering van de klacht. MenoCool Extra smelttabletjes bevatten extra niet oestrogen- flavonen extract (22mg) , vitamine D3 (5 mcg) en het biotine (25mcg) [5].

### **Ingrediënten MenoCool® per tabletgewicht: 1010 milligram [6]**

|  |        |
|--|--------|
| Hop                                      | 41,40% |
| Voedingsvezel                            | 9,90%  |
| Boekweit                                 | 8,48%  |
| Zwarte haver                             | 8,48%  |
| Mout                                     | 8,48%  |
| Rogge                                    | 4,24%  |
| Gerst                                    | 4,24%  |
| Tarwe                                    | 4,24%  |
| Mais                                     | 4,24%  |
| Silicium (hulpstof voor haren en nagels) | 4,10%  |
| Natuurlijk isoflavonen complex           | 1,80%  |
| Plant aardig Magnesium Stearaat          | 0,40%  |

### **Literatuur**

In de literatuur zijn geen eerdere casusbeschrijvingen van postmenopauzale bloedingen of endometriumhyperplasie gevonden bij het gebruik van hoppelpreparaten.

Wel zijn er 3 patiënten beschreven met vaginaal bloedverlies en afwijkingen van het endometrium na inname van hoge doseringen soja. De patiënten herstelden nadat ze het gebruik van soja hadden gestaakt [8]. De auteurs van een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie concludeerden dat langetermijnbehandeling met fyto-oestrogenen uit soja een toegenomen risico op endometriumhyperplasie geeft [9]. Uit een meta-analyse van 174 gerandomiseerd-gecontroleerd studies naar de veiligheid van fyto-oestrogenen bleek echter dat het risico op vaginale bloedingen, endometriumhyperplasie, maligniteiten van het endometrium of borstkanker niet significant is verhoogd bij vrouwen die fyto-oestrogenen gebruiken ten opzichte van placebo of niet gebruiksters [10].

### **Discussie**

Fyto-oestrogenen zijn uit de plantenwereld afkomstige moleculen met verschillende structuren, die chemisch gezien geen steroïden zijn. Fyto-

oestrogenen komen vaak in planten voor in de vorm van glycosiden zonder oestrogene activiteit, maar met name na metabolisering gelijkenis vertonen met de structuur van oestradiol. Deze stoffen worden teruggevonden in een scala aan planten. De planten die oestrogenen eigenschappen bezitten zijn soja (zaad), klaver (bladeren), luzerne (bladeren), hop (bellen), kudzu (bladeren en wortel), zoethout (wortel), vlas (zaad) en venkel (vruchten) [11]. Net als echte oestrogenen binden de fyto-oestrogenen zich aan de steroidreceptor. Ze hebben een oestrogeen effect wanneer er geen andere oestrogenen zijn, maar een anti-oestrogeen effect in de aanwezigheid van meer actieve oestrogenen [12]. Voedingssupplementen met fyto-oestrogenen worden onder andere ingezet bij de behandeling van overgangsklachten.

Onder fyto-oestrogene stoffen vallen onder andere de (iso)flavonen genisteïne en daidzeïne in soja, [13] en de flavonoïde stof 8-prenylnaringenine (hopeïne) in hop. Van alle fyto-oestrogenen heeft 8-prenylnaringenine de sterkste oestrogeenreceptoractiviteit [14]. Hop bevat naast 8-prenylnaringenine ook andere flavanoïden, zoals xanthohumol. Hop (*Humulus lupulus* L.) wordt al eeuwen gebruikt als essentieel bestanddeel voor het brouwen van bier en zorgt voor het typische aroma. De hoeveelheid 8-prenylnaringenine in bier is echter lager (maximaal 21 µg/l) dan het gedeclareerde gehalte in MenoHop (200 µg per capsule); hoewel het percentage van hop in MenoCool bekend is (41,4%) wordt het gehalte van 8-prenylnaringenine niet gespecificeerd [12].

Postmenopauzaal bloedverlies kan vele oorzaken hebben. Als oorzaak voor postmenopauzaal bloedverlies worden relatief vaak organische afwijkingen van de interne genitaliën gevonden, zoals endometriumpoliepen, al dan niet submucoseuze myomen, en maligniteiten als endometrium-, ovarium-, cervix- en vulvacarcinoom. Ook endometriumatrofie of -hyperplasie kunnen hieraan ten grondslag liggen [15].

Het gebruik van voedingssupplementen met fyto-oestrogene bestanddelen, zoals hop en soja, kan resulteren in opbouw van het baarmoederslijmvlies. De beschreven 8 meldingen bij Lareb illustreren het verband tussen het gebruik van deze supplementen, endometrium hyperplasie en postmenopauzaal bloedverlies. De preparaten zijn zonder recept verkrijgbaar. Lareb adviseert om te overwegen aanwijzingen te geven voor een betere voorlichting van consumenten over deze mogelijke effecten van fyto-oestrogenen bevattende voedingssupplementen.

## Referenties

1. UpToDate®. Postmenopausal uterine bleeding. <http://www.uptodate.com/contents/postmenopausal-uterine-bleeding?source=machineLearning&search=postmenopausal+bleeding&selectedTitle=1%7E33&sectionRank=1&anchor=H15#H15> 2015 [cited 2015 Feb 1]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com>
2. Astrup K, Olivarius NF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Feb;83(2):203-7.
3. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD000402.
4. Nettekoven M. Menopauze vaker met hormonen te lijf. *Ondergebruik is onnodig. Pharm Weekbld.* 2012;147:14-7.
5. Samenstelling MenoCool extra smelt : [http://www.menocool.nl/smeltabletjes\\_gebruiksaanwijzing.html](http://www.menocool.nl/smeltabletjes_gebruiksaanwijzing.html) geraadpleegd in April 2015
6. Samenstelling MenoCool: [http://www.menocool.nl/index\\_nl.html](http://www.menocool.nl/index_nl.html) geraadpleegd in april 2015
7. Samenstelling Menohop: <http://www.onlinepharmabox.be/nl/Apotheek/menohop-90->

capsules-metagenics?cnk=2835411, geraadpleegd in april 2015

8. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract.* 2008;14:132-5.
9. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Fertil Steril.* 2004;82:145-8.
10. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J*
11. AFSSA. 2005. Sécurité et bénéfices des phyto-œstrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. AFSSA (Agence Française de sécurité sanitaire des aliments), Mars 2005
12. Rong H, Zhao Y, De Keukeleire D, Milligan SR, Sandra P. Quantitation of 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus L.*), hop products, and beers, by benchtop HPLC-MS using electrospray ionization. *Chromatographia.* 2000;51:545-52.
13. Rad M, Humpel M, Schaefer O, et al. Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-oestrogen 8-prenylnaringenin after single oral doses to postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:28896.
14. Milligan S, Kalita J, Pocock V, et al. Oestrogenic activity of the hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin. *Reproduction.* 2002;123:235-42.
15. De Vries H, Brendel N, Bindels PJE, et al. Abnormaal vaginaal bloedverlies. *Huisarts Wet.* 2002;45:316-20.