

HNL – KOME, KADA I KAKO?

Prof.dr.sc. Marina Šprem Goldštajn
Medicinski fakultet Sveučilišta u
Zagrebu
Klinika za ženske bolesti i porode

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE KRONOLOGIJA

1960.

1970.

1995.

1997.

2002.

2003.

2010.

Panacea
Femin.forever

Značajna korist
Minimalan rizik

Značajni rizik
HERS / WHI / MWS

HNL 30-40% populacije

----->

5-10% populacije

> 1000 opservacijskih, eksperimentalnih studija, meta analiza

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE KORIŠTENJE U RH

2002. g.

2010. g.

42.500 ž. HNL

-62%

16.500 ž. HNL

4.8%

12.7%

1.9%

4.9%

880.000

postmenopauza

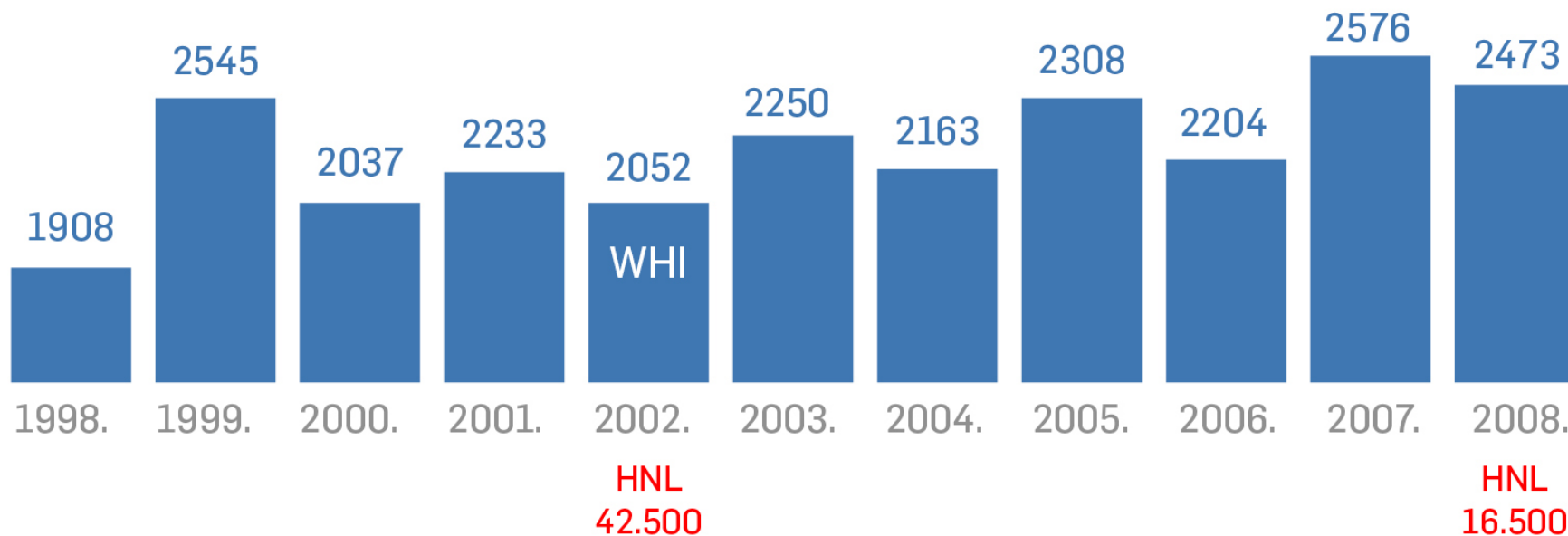
335.000

perimenopauza

Izvori: PharMiss, IMS, S. Roksandić (HZZJZ)

UČESTALOST RAKA DOJKE U RH ZADNJIH 10 GODINA

Incidencija Ca dojke - broj
HNL x 1000



Učestalost raka dojke u postmenopauzi ---> 1,9‰ - 2,4‰

Centar za menopauzu – 21.200 pac. / 32 Ca dojke --> 1,5‰ (Petrova – 20 g.) s HNL

HORMONSKE PROMJENE U KLIMAKTERIJU

UTJECAJ NA CILJNA TKIVA ESTROGENA

KOD ŽENA

CILJNA TKIVA

- Mozak
- Kost
- Koštana srž
- Srce i krvne žile
- Vanjsko spolovilo i rodnica
- Jajnici
- Dojke
- Mišićno i masno tkivo
- Koža i kosa
- Jetra
- Bubrezi
- Mokraćni mjehur

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

DOBROBIT / RIZICI

POTENCIJALNE DOBROBITI

- Vazomotorni simptomi
- Kvaliteta života
- Urogenitalna atrofija
- Osteoporotičke frakture
- Smanjen mortalitet
- Neuroprotekcija

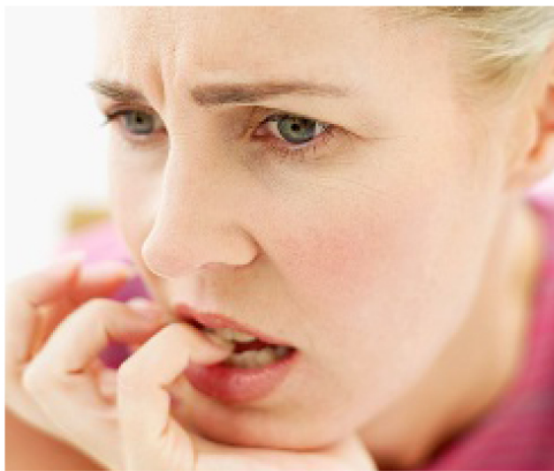
POVEĆAN RIZIK

- CVI
- Tromboembolijski incidenti
- Rak dojke

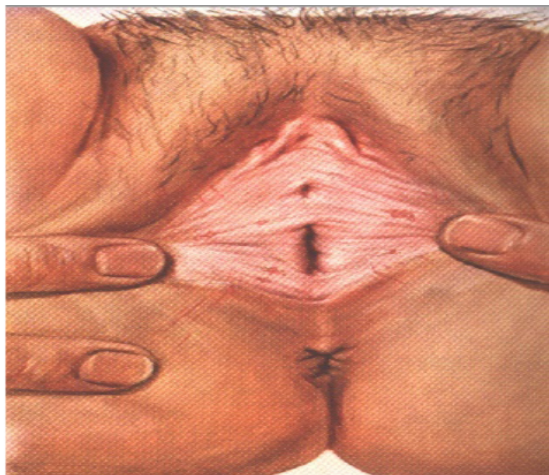
Kardiovaskularna dobrobit ili rizik ovisi o dobi početka terapije

INDIKACIJE ZA PRIMJENU HNL I (1994), II (1998), III (2002) IV (2005) **HRVATSKI KONSENZUZ O HNL**

1
SUBJEKTIVNE
TEGOBE



2
UROGENITALNA
ATROFIJA



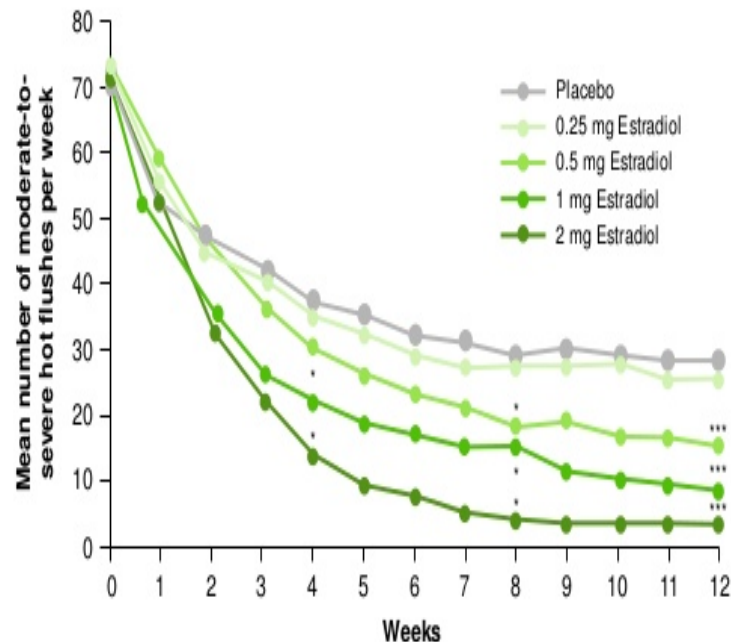
3
PREVENCIJA
I LIJEČENJE
OSTEOPOROZE



Estradiol: benefici – vazomotorni simptomi

Estradiol: Benefits on Vasomotor Symptoms

- Dose-response effect for reducing moderate-to-severe hot flashes (n=333)

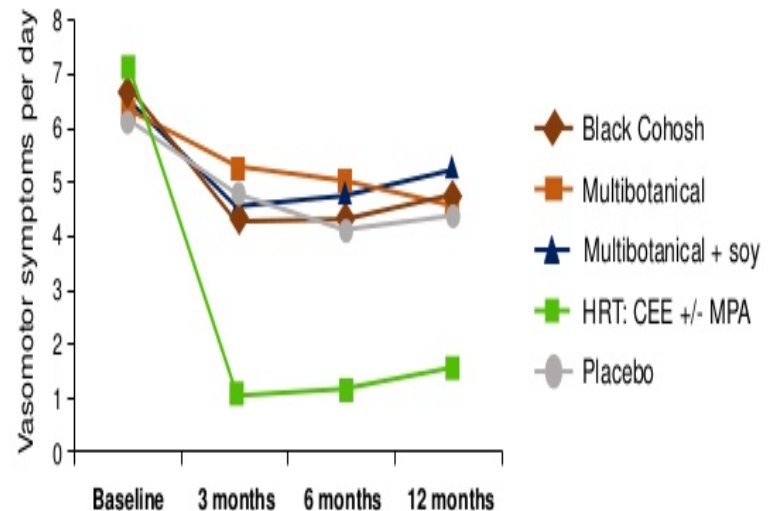


*p<0.05, **p<0.001 vs. placebo

Figure reproduced with permission from Nofelovitz M, Lenihan JP, Modemott M, Kerber LJ, Nanavati N, Arce JC. Initial 17β-Estradiol Dose for Treating Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726-31.

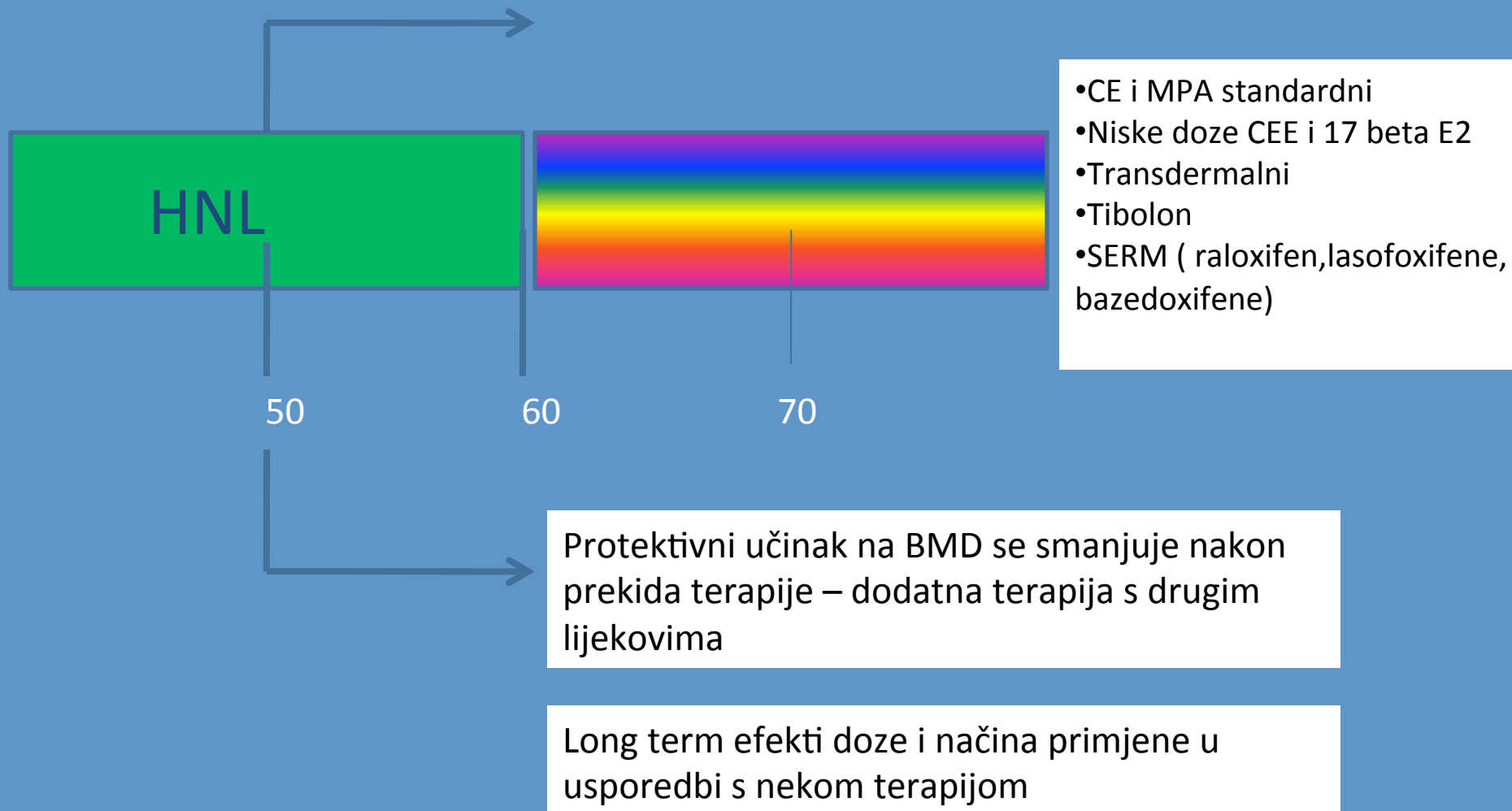
HRT Remains the **Most Effective Therapy** for Vasomotor Symptoms 2006

- No significant efficacy of botanicals in reducing vasomotor symptoms



Newton KM et al. *Ann Intern Med* 2006;145:889-99. Reprinted from *Annals of Internal Medicine*, 145, Newton et al. Treatment of Vasomotor Symptoms of Menopause with Black Cohosh, Multibotanicals, Soy, Hormone Therapy, or Placebo, 869-879, Copyright (2006), with permission from American College of Physicians.

Osteoporoza – prevencija gubitka kosti i incidencije fraktura - prva linija terapije u žena mlađih od 60 godina s povećanim rizikom frakture



IMS preporuke 2013.

Benefiti HNL-a – prevencija kardiovaskularnih bolesti ?

- KVB broj 1 ubojica žena u zapadnim zemljama
- Hipertenzija, pušenje, dislipidemija, dijabetes mellitus, visoki BMI i metabolički sindrom – prediktori kardiovaskularnih zbivanja
- Menopauza – rizični faktor za koronarnu arterijsku bolest
- Najvažnije mjere primarne prevencije – tjelovježba, prestanak pušenja, konzumacije alkohola, gubitak tjelesne težine, smanjenje i regulacija krvnog tlaka, razine glukoze i lipida
- HNL ima potencijal smanjenja kardiovaskularnog rizika – utjecaj na vaskularnu funkciju, razinu kolesterola, metabolizma glukoze i vrijednosti RR-a
- Smanjenje rizika dijabetesa – poboljšanje inzulinske aktivnosti u IR

Primarna prevencija – pušenje, smanjenje BMI, tjelovježba, smanjenje RR-a

„WINDOW OF OPPORTUNITY „ KONCEPT ?

HNL



NE započeti – povećanje
koronarnog rizika u prve 2 godine
Ne primarna prevencija niti
terapija žena s koronarnom bolešću

40

50

60

?

Smanjenje KV rizika
Vaskularna funkcija
Direktni
vazodilatacijski učinak
(NO, PGI₂, Ca
antagonist)
Lipidni profil
Utjecaj na RR

Metabolizam
glukoze
Smanjuje rizik
dijabetesa (IR)
Metabolički
sindrom

Benefit/rizik analiza

- RCT i opservacijska studije – standardna doza estrogena smanjuje rizik koronarne bolesti i ukupnog mortaliteta u žena mlađih od 60 godina i unutar 10 godina od menopauze
- Estrogensko progesteronska terapija pokazuje isti trend
- HNL ne povećava rizik koronarnog incidenta ukoliko se daje zdravim ženama mlađim od 60 godina ili unutar 10 godina od menopauze

Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health

T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay[†], M. Gambacciani[‡], D. F. Archer**, R. J. Baber^{††}, S. R. Davis^{‡‡}, A. A. Gompel***, V. W. Henderson^{†††}, R. Langer^{‡‡‡}, R. A. Lobo****, G. Plu-Bureau^{††††} and D. W. Sturdee^{††††}, on behalf of the International Menopause Society*

- HNL dio ukupne strategije brige o zdravlju žena u peri i postmenopauzi
- Dob početka
- Dobar “safety profile” ≤ 60 godina, nedavni nastup menopauze ≤ 10 godina
- Individualizirani pristup – prema simptomima i potrebama
- Osobna i obiteljska anamneza
- Pretrage – individualni rizični profil (lipidni profil, metabolički sindrom, faktor V Leiden mutacije)
- Način primjene i tip progestina

PROMJENA PREPORUKA SVJETSKIH MENOPAUZALNIH DRUŠTAVA,



Timing hipoteza:

- HNL smanjuje rizik KVB i svih uzroka smrti ukoliko se počinje koristiti kod žena mlađih od 60 godina, odnosno 10 godina od menopauze

Doza i trajanje liječenja:

- Doza i trajanje liječenja moraju biti individualizirani.
- Niže doze HNL, nego prethodno korištene mogu biti učinkovite u smanjenju simptoma i održane kvalitete života žena.

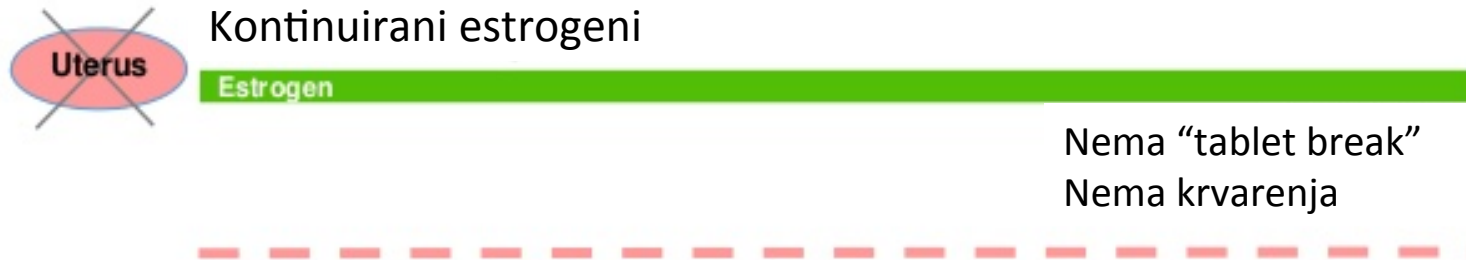
Uloga progestina:

- Svi progestini nisu jednaki glede utjecaja na metaboličke rizike i rizik nastanka karcinoma dojke.
- Mikronizirani progesteron i neki progestini imaju specifičan dobrobitni učinak koji opravdava njihovo korištenje osim očekivanog djelovanja na endometrij

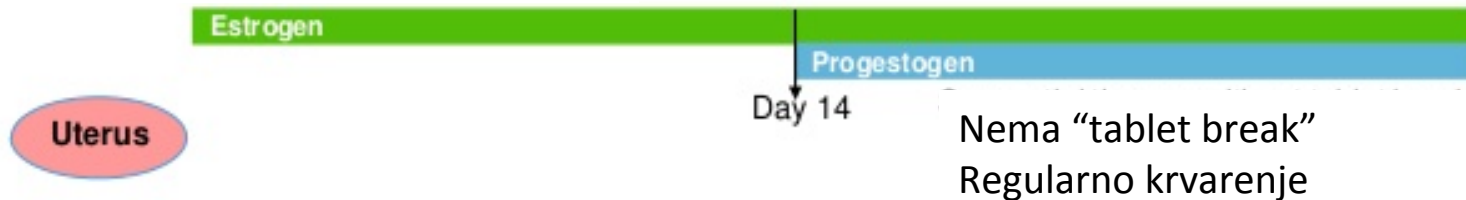
HNL treba započeti s minimalnom učinkovitom dozom, a potom ovisno o reakciji povišivati – INDIVIDUALIZACIJA TERAPIJE

Kako?

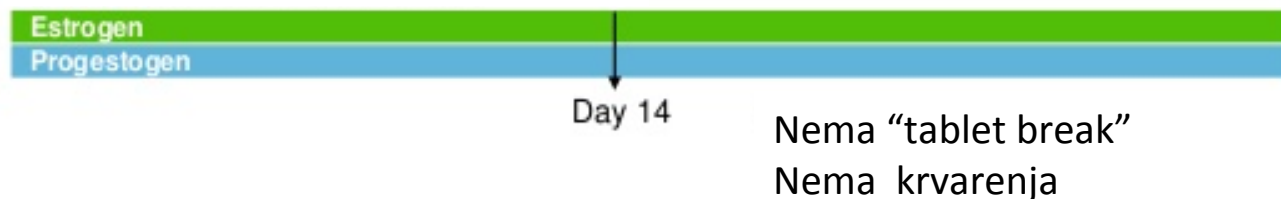
Kontinuirani sekvencijski HNL



Kontinuirani sekvencijski HNL



Kontinuirani kombinirano HNL



MINIMALNA UČINKOVITA DOZA OD UVIJEK KORIŠTENA

TEMELJNI FARMAKOLOŠKI PRINCIP:
UVIJEK KORISTITI MINIMALNU UČINKOVITU DOZU

PERCEPCIJA ŠTO JE MINIMALNA UČINKOVITA DOZA ESTROGENA MIJENJALA SE TIJEKOM VREMENA



CEE 1.25 - 2.5 mg
E2 – 4 mg



CEE 0.625 mg
E2 - 2 mg



E2 - 1mg

WHI
SAMO UBRZALA
RAZVOJ ULTRA-NISKE
DOZE

E2 – 0.5 mg

DOZE ESTROGENA U HRVATSKOJ

Preparati registrirani kod nas

	Standardna	Niska doza	Ultra niska
ESTRADIOL per os	2 mg	1 mg	0.5 mg
ESTRADIOL naljepak	100 mcg	50 mcg	14-25 mcg
CEE	0.625 mg	0.45 mg	0.3 mg
Kombinirano-cikličko	Femoston 2/10, Trisequens, Climen	Femoston 1/10 Novofem	
Kombinirano kontinuirano	Kliogest	Femoston conti Activelle Angeliq Sequidot TTS	Femoston conti mini
monoterapija	Estrofem 2 mg Estradot 100 mcg	Estrofem 1 mg Estradot 50 mcg	Estradol 25 mcg Estraderm 25 mcg

HNL treba početi s minimalnom učinkovitom dozom ovisno o izraženosti tegoba i vremenu prošlom od menopauze

Preporučene početne doze uključuju:

- 0.5 – 1 mg 17 beta estradiola (oralno)
- 14-24 µg transdermalni (naljepak) estradiol
- 0.3 – 0.45 mg konjugirani konjski estrogene (oralno)
- 0.5 mg estradiol gel
- 150 µg intranazalni estradiol



HNL treba početi s minimalnom učinkovitom dozom ovisno o izraženosti tegoba i vremenu prošlom od menopauze

Prijevremena menopauza

Kirurška menopauza

Perimenopauza

NISKA DOZA

CIKLIČKI

monoterapija



Više od 1 god od menopauze

ULTRA NISKA

**Kontinuirano-kombinirana
monoterapija**



E2 1 mg/P

TTS 25-50 mcg/P

Povisiti ovisno o tegobama



E2 2 mg/TTS50/100 mcg



E2 0.5 mg/P

TTS 25 mcg/P

Povisiti ovisno o tegobama



E2 1 mg/P

Način primjene

- **Oralni**

- Najčešće
- Dobro se tolerira
- Visoko učinkovit
- Rapid djelovanje
- Efekt „prvog prolaza“

- **Transdermalni**

- Priljepci ili gel
- Neuredno
- „time consuming“
- Crvenilo ili pečenje
- Potreba za oralnim progestagenima
- „low compliance“



- **Vaginalni**

- Prstenovi, pesari, kreme, vaginalete
- Nema učinka na vazomotorne smetnje, osteoporozu ili KVB
- Kreme ili tbl – neuredno
- Potrebni oralni progestageni
- „poor compliance“

- **Subkutani**

- Kirurški pristup
- Različito otpuštanje hormona
- Liječenje ne može biti -zaustavljeno
- Perzistira estrogenski efekt



- Najjednostavniji i najispitivaniji put primjene HNLa
- Veliki broj preparata – mogućnost izbora
- 78% na peroralnoj vs 47% transdermalnoj th dugotrajni korisnici
- Metabolički povoljni učinci (porast HDL, smanjenje LDL i ukupnog kolesterola)

PREDNOST TRANSDERMALNIH PREPARATA

- Kada žena preferira taj put primjene
- Povišen rizik VTE
- Hipertrigliceridemija ?
- Uzimanje lijekova koji induciraju enzime jetre (antikonvulzivi)
- Crijevne bolesti koje utječu na apsorpciju
- Migrene (stalne razine hormona u cirkulaciji)
- Preosjetljivost na laktozu



Progestini i lokalni estrogeni

Progestini	Medroksiprogesteron 5 mg Levonorgestrel 20mcg/24h Progesterone 100/200mcg Didrogesterone 10 mg	Tbl IUD Caps Tbl	Climanor, Provera Mirena Utrogestan Duphaston
Lokalni Estrogeni	Estradiol 7.5 mcg Estriol 0.01 % Estriol 0.1% Estradiol 10 mcg Estradiol 0.01%		Estring Generik Ovesthin Vagifem Linoladiol



UTJECAJ PROGESTINA NA RIZIK NASTANKA KVB

- **PEPI, HERS, WHI STUDIJE POKAZALE DA MPA MOŽE MODULIRATI POZITIVAN UČINAK ESTROGENA NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV**

PEPI Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208; Hulley S. JAMA. 1998 Aug 19;280(7):605-13; JAMA 2002;288:321-33.

- **PRIRODNI PROGESTERON I DYDRO NEOVISNO OD ESTROGENA IMAJU VAZOAKTIVNA SVOJSTVA**

- **KLINIČKE STUDIJE HNL s DYDRO ima:**

- 1. dobrobitni učinak na lipide**
- 2. smanjuje krvni tlak**
- 3. vazodilatatorni učinak**

de Kraker et al., 2004;

Godsland et al., 2004; Kaya et al., 2006

- **LABORATORIJSKE STUDIJE HNL s DYDRO ima:**

- 1. antiinflamatorno djelovanje**
- 2. antiaterogeno djelovanje**
- 3. povišuje sintezu NO**

de Kraker et al., 2004;

Godsland et al., 2004; Kaya et al., 2006

Simoncini et al., 2006;

Fu. Mol Hum Reprod, 2012

DYDRO DOBROBITNI KARDIOVASKULARNI UČINAK

Thomas P. Steroids 2013;70(6):583-88

UTJECAJ DOZE ESTROGENA NA RIZIK VTE

- MOGUĆE SNIŽENJE RIZIKA SA SPUŠTANJEM DOZE ESTROGENA
- CEE 1.25 mg - RR 6.9
- CEE 0.625 mg - RR 3.3
- CEE 0.3 mg - RR 2.1

Lobo RA. Arch Intern Med 2004;164:482-4.
Jick H i sur. Lancet 1996;348:

- UDRUŽENA ANALIZA PODATAKA HOPE studije i MENOPAUSE STUDY GROUP
- NIŽA DOZA ESTROGENA – NIŽI RIZIK
- MOGUĆA ULOGA PROGESTINA U MODIFIKACIJI RIZIKA NASTANKA VTE
- CEE 0.3 mg – 0.25/1000 godišnje
- CEE 0.3 mg CEE+1,5 mg MPA - 0.56/1000 godišnje

Lobo RA. Arch Intern Med 2004;164:482-4.

UTJECAJ RAZLIČITIH PROGESTAGENA NA RIZIK NASTANKA VTE

- MIKRONIZIRANI PROGESTERON – OR 0.7 (95% CI 0.3-1.9)
- NOMEGESTROL ACETAT (NOMAC) – OR 3.9 (95% CI 1.5-10.0)

Canonico M. The ESTHER study. Circulation 2007;115:840-5.

- MIKRONIZIRANI PROGESTERON – OR 0.9 (95% CI 0.6-1.5)
- NOMEGESTROL ACETAT – OR 1.8 (95% CI 1.2-2.7))
- DERIVATI NORTESTOSTERONA – OR 1.4 (95% CI 0.7-2.4)

Canonico M. E3N cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:340-5.

PREPORUKA EUROPSKOG MENOPAUZALNOG DRUŠTVA (EMAS), 2011

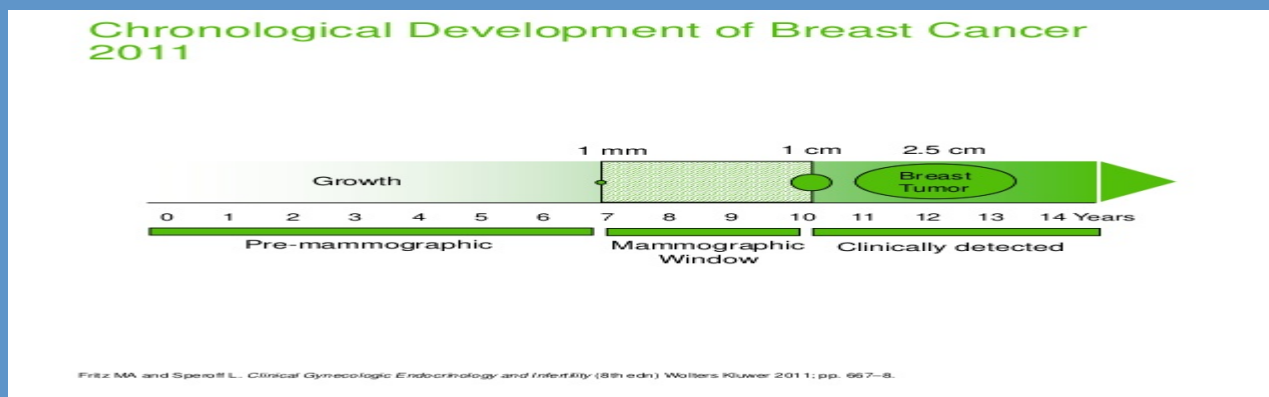
Kod osoba o opterećenom osobnom ili obiteljskom anamnezom za nastanak VTE **mikronizirani progesteron** ili **dydrogesteron** predstavljaju progestine izbora za žene s uterusom.

Tremollieres F. EMAS position statement.
Maturitas 2011;69:190-193.

UTJECAJ ULTRA-NISKE DOZE NA RIZIK NASTANKA KARCINOMA DOJKE

- NIŽA DOZA ESTROGENA – MANJI UTJECAJ NA MAMOGRAFSKU GUSTOĆU DOJKE

Fournier A. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103–11; Fournier A. J Clin Oncol 2008;26:1260–8.



- NEMA DOKAZA DA NISKA DOZA ESTROGENA SMANJUJE RIZIK NASTANKA KARCINOMA DOJKE

Data examined in Collaborative Group in Hormonal Factors in Breast Cancer Study, a reanalysis of 51 epidemiological studies. Lancet, 1997 Fournier A. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103–11; Fournier A. J Clin Oncol 2008;26:1260–8.

ULOGA PROGESTERONA U MODULACIJI RIZIKA NASTANKA KARCINOMA DOJKE

- PRIMJENA ESTROGENA SAMIH IMA MANJI RIZIK NASTANKA KARCINOMA DOJKE OD PRIMJENE KOMBINACIJE ESTROGENA I PROGESTERONA

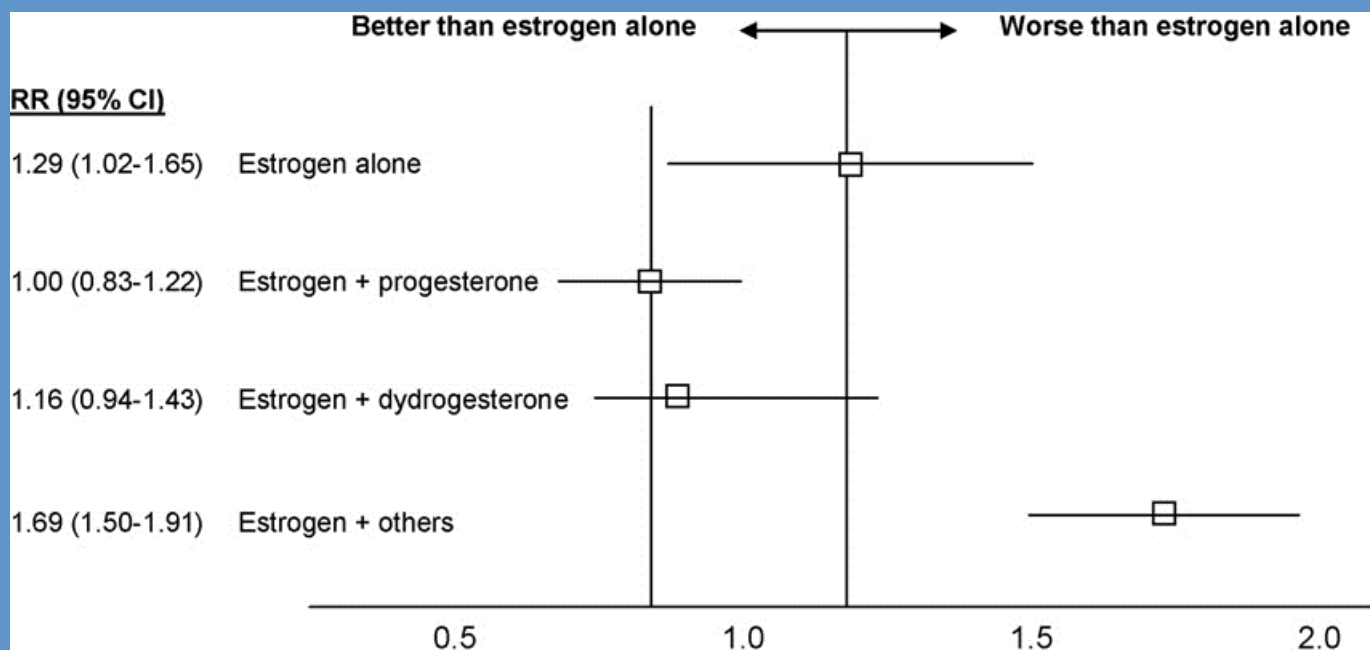
Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst 2013;105:526.

- PRIMJENA PRIRODNOG PROGESTERONA I DYDROGESTERONA IMA ZNATNO MANJI RIZIK NASTANKA KARCINOMA DOJKE U ODNOSU NA PRIMJENU OSTALIH PROGESTINA

Lambrinoudaki I. Maturitas 2014; 77: 311–317

E3N STUDIJA DIO EPIC STUDY (EUROPEAN PROSPECTIVE INVESTIGATION INTO CANCER AND NUTRITION)

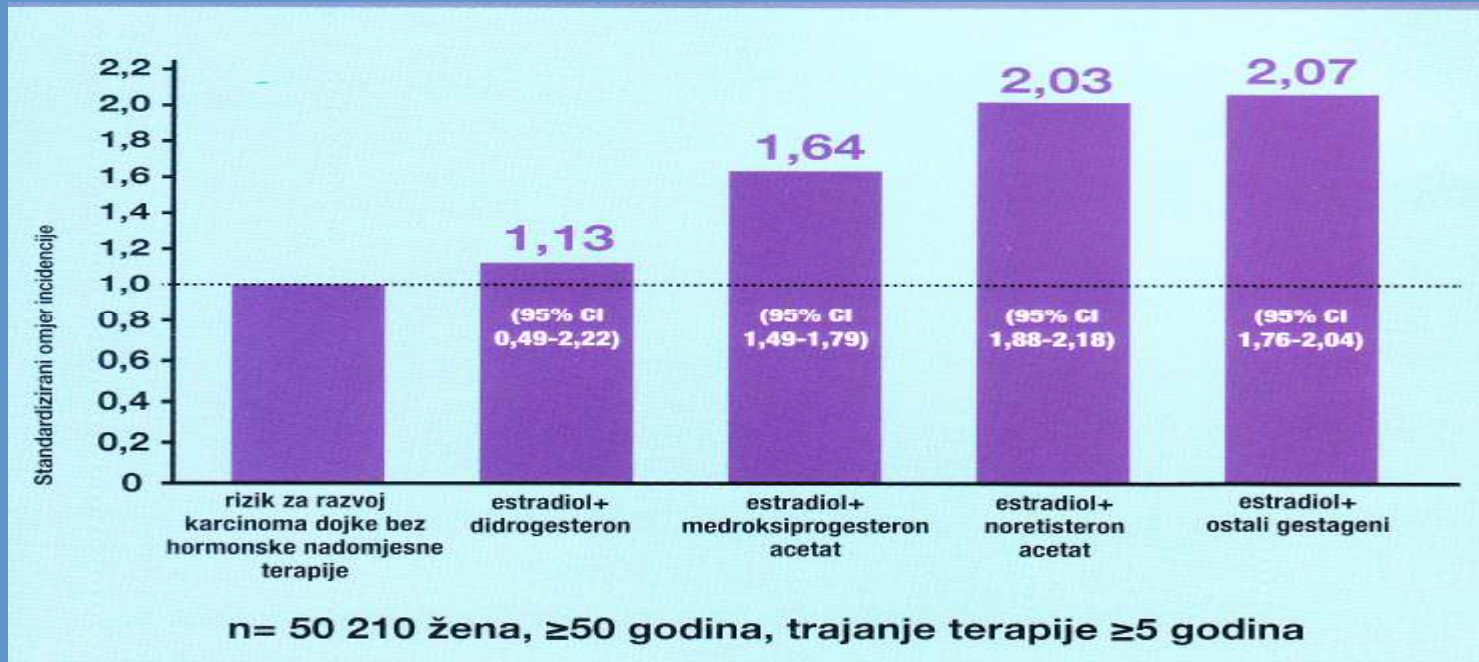
80,377 ŽENA U POSTMENOPAUIZI PRAĆENO 8,1 GODINU



- RIZIK NASTANAKA KARCINOMA DOJKE UZ KORIŠTENJE MIKRONIZIRANOG PROGESTERONA I DYDROGESTERONA NIJE POVIŠEN I MANJI JE U ODNOSU NA KORIŠTENJE ESTROGENA SAMIH

Fournier A. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103.

FINSKA OPSERVACIJSKA STUDIJA



- RIZIK NASTANAKA KARCINOMA DOJKE UZ KORIŠTENJE DYDROGESTERONA NIJE ZNAČAJNO POVIŠEN ZA RAZLIKU OD KORIŠTENJA MPA I NETA

PREPORUKA SVJETSKIH DRUŠTAVA

- **International Menopause Society:** ...progesterone and dydrogesterone used in association with oral or percutaneous estradiol may be associated with no increase in risk or lower risk than use of synthetic progestogens for at least four years, and perhaps even eight years, of treatment. . .
- **Endocrine Society:** ...progesterone (and perhaps dydrogesterone) in combination with estrogen does not increase breast cancer risk if given for 5 years or less.

De Viliers TJ. Climacteric 2013;16:316-377;
Santen RJ. The Journal of Clinical
Endocrinology & Metabolism 2010;95:s1-66.

VRSTA, DOZA I TRAJANJE HNL-A

OSOBNOST I OBITELJSKA ANAMNEZA

- Rizični f
- Dob
- Nastup menopauze
- Rizik VTE, CVD, rak dojke
- BMI

PRETRAGE

- Gin.pregled/UZV
- Lab. pretrage
- Mamografija i UZV
- lifestyle

SIMPTOMI/PREVENCIJA

- Vazomotorne smetnje
- Osteoporoza
- KV prevencija
- UGA
- Rizik Ca colona
- Alzheimer

Svakih 6 mjeseci

40

50

60

70

INDIVIDUALIZACIJA TERAPIJE – WINDOW OF OPPORTUNITY

- savjetovanje

- Non oralni E2 i progestini – izbjegavanje prvog prolaza i neutralni metabolički profil
- Rizik VTE/CVI manji s transdermalnim va oral E2
- Lokalni progestini
- Non oralni E2 i lokalni P4 – poboljšanje compliance
- Low i ultra low doze, SERMs u prevenciji osteoporoze
- Ospemifen
- Ultra low doze vag E2
- Monoklonalna At – prevencija osteoporoze

5 godina ili više
ovisno o
individualnom
rizičnom profilu

Savjetovanje

- Rizik/benefit HNL-a (apsolutni brojevi, ne % ni RR)
- Postojanje simptoma /fizički efekti estrogenog deficita
- Opcija HNL-a ovisi o QoL, zdravstvenim prioritetima, rizičnim faktorima
- Dob, nastup menopauze, rizik VTE, CVI , KVB i raka dojke
- Informirani pristanak

Nova hormonska terapija i protokoli

- Low i ultra low dose, transdermalni
- SERM (osteoporoza + vaginalna atrofija)
- Ultra low dose vaginalne tablete, vaginalni DHEA u th atrofije i libida ?
- SSRI i SNRI u valovima vrućine
- SERM + E2 – III faza (simptomi i osteoporoza)
- Monoklonalna AT na RANK – prevencija osteoporotičnih fraktura
- Transdermalni testosteron : spolna disfunkcija ?

Zaključak

- Individualizacija terapije (optimalna terapija u optimalno vrijeme)
- Dobar timing – rani početak – žene mlađe od 60 godina, prvih nekoliko godina nakon menopauze (rizik/benefit terapije ovisi o dobi)
- Selekcija pacijentica na temelju individualnog rizičnog profila
- Novi modeli i protokoli hormonske terapije (low i ultra low HNL, SERM +E2)
- Progestageni u HNL-u povećanje rizika raka dojke, minimalni P4 ili zamijeniti sa SERM (nema učinka na dojk, a inhibira endometrijsku proliferaciju)
- Neoralni put primjene E2 ili tibolon – za žene s VTE rizikom
- Terapijski prozor – benefit za dugotrajnu kardio i neuroprotekciju

Hvala na pažnji !

