

Kenelle HRT; hoidon valinta ja toteutus

Heli Lyytinen

20.5.2011

Vaihdevuodet

- Keskim. 51 v (45-55 v.)
- Kuukautisten poisjäänti
- POF, premature ovarian failure ≤ 40 v

➔ Estradioli laskee ➔ oireet
(erotusdg: TSH, FSH > 30 , prol,
progestiinikoe)

The Seven Dwarves of Menopause



Itchy, Bitchy, Sweaty, Sleepy, Bloated, Forgetful & Psycho

- Oireet:
 - Yöhikoilu 24-42%
 - Kuumat aallot 41-80%
 - Unihäiriöt 38-50%
 - Mielialamuutokset 25-57%
 - Lihas- ja nivelsärky 45-57%
 - Päänsärky 32-42%
 - Emättimen kuivuus 25-47%
 - Libido ↓ 20-40%
 - Virtsainkontinenssi, infektiot 15-25%

Kenelle?

- Vaihdevuosisioireet
- Estrogeeni on kaikkein tehokkain hoito menopaussiin liittyviin vasomotorisiin oireisiin (NAMS position statement 2010)
- Osteoporoosin esto naisilla, joilla hoitoa vaativia menopaussioireita, tai muut luulääkkeet eivät sovi, vaikka ei merkittäviä vaihdevuosisioireita
- Hoidon hyödyt ja riskit punnittava kunkin potilaan kohdalla

Ennen hoidon aloitusta

■ Huolellinen anamneesi

- kardiovaskulaarisairaudet, DM
- syvä laskimotukos/tromboembolia
- aivoinfarkti
- osteoporoosi
- rintasyöpä
- myomat, RR, migreeni, maksasairaudet, aiempi endometrium hyperplasia

■ Selkeä indikaatio hoidolle

- Oireet, vuodot harventuneet/loppuneet

■ Ei kontraindikaatioita

■ Status

- gyn. tutkimus, rintojen palpaatio
- RR, paino
- papa
- mammografia
(2 v.n sisällä otettu papa ja mg riittää)

■ Riskien ja hyötyjen informointi

Hoidon vasta-aiheet

- Todettu rintasyöpä
- Muut todetut hormoniriippuvaiset malignit tilat
- Selvittämätön emätinverenvuoto
- Hoitamaton endometriumhyperplasia
- Aikaisempi idiopaattinen tai tämänhetkinen tromboembolia
- aktiivinen tai viimeaikainen valtimotromboembolinen sairaus (MI, AP)
- Tämänhetkinen maksasairaus tai aiempi vakava maksasairaus, mikäli maksan toimintakokeet eivät ole normaalistuneet
- SLE, jossa antifosfolibidiaineet positiiviset
- Porfyria

Hoitovaihtoehdot

- **Pelkkä systeeminen estogeeni**
 - Kohtu poistettu
- **Paikallinen estogeeni**
 - Paikallisoireet, emättimen kuivuus yms.
- **Systeeminen estogeeni+progestiini**
 - Jos kohtu tallella, progestiini endometriumien suojana
- **Tiboloni**
 - Voi käyttää vaikka kohtu olisi poistettu

Käytettävissä olevat estrogeenivalmisteet

■ **Systeeminen estradioli**

- tabl. 1 mg ja 2 mg
- laastari 25µg-100µg (1-2x/vk)
- geeli valmiit annospussit (0.5 mg), pumppupullot 1 painallus 0.5-0.75mg

■ **Vaginaalinen valmiste, E2**

- tabl (25µg)=>10µg 2x/vk
- emätinrengas 7.5µg/24 h, 3 kk

■ **Vaginaalinen valmiste, estrioli**

- emätinpuikko, voide 2x/vk

Estrogeenivalmisteet

	Oraaliset	Laastarit	Geelit	Vaginaaliset
	Estrofem 1mg, 2 mg	Estradot 25, 37.5, 50, 75, 100µg/ 2x/vk	Divigel annospussit 0.5 ja 1mg	estradioli Vagifem 25- 10µg/2x/vk
	Ovestin 1mg, 2mg	Climara 50µg 1x/vk	Estrena pumppupullo 1painallus 0.5 mg	estradioli Estring 7.5µg/vrk
	Progynova 1mg, 2 mg	Femseven 50µg 1x/vk	Estrogel pumppupullo 1 painallus 0.75mg	estrioli Ovestin 0.5mg Pausanol 0.5 mg puikot 2x/vk
	Zumenon 1mg, 2 mg	Evorel 25, 50, 75µg 2x/vk	Estrogel annostelulasta	estriolivoiteet Ovestin 1mg/g Pausanol 0.1mg/g
	Estradiol			

Hoidon valinta pelkkää estrogeenia saavilla

- Annos? Antotapa?
- Käyttömukavuus ratkaisee
- Annos pienin mahdollinen, jolla riittävä vaste saavutetaan, p.o. aloitusannos 1 mg; transd. laastari 25-50µg, geeli 0.5-1mg
- Tabletti/geeli 1x/vrk; laastari 1-2x/vk, tasaisempi annostelu?

Transdermaalinen vs. oraallinen

estrogeeni, lipidit, insuliiniherkkyys, hyytymistekijät (Nikander 2004 vk)

	Oraallinen	Transdermaalinen
Kokonaiskolesteroli	↓↓↓	↓
LDL	↓↓↓	↓
HDL	↑↑↑	(↑)
Triglyseridit	↑	(↓)
Insuliiniherkkyys	↑	(↑)
Protrombiini fragmentit 1+2	↑	—
antitrombiini	↓	—
Hankittu resistenssi aktivoitunut proteiini C	+	—

Transdermaalinen vs. oraallinen estrogeeni, tromboemboliat (meta-analyysi Canonino et. al BMJ 2008)

- ET/EPT riskitekijä
- Oraallinen estrogeeni OR 2.5 (1.9-3.4)
- Transdermaalinen estrogeeni 1.2 (0.9-1.7)
- Riski korkeimmillaan 1. käyttövuoden aikana
OR 4.0 (2.9-5.7)
- Jos potilas obeesi BMI > 25 OR 2.6 (2.1-
3.3)+oraallinen estrogeeni OR 5.4 (2.9-10.0);
transdermaalinen estrogeeni OR 3.5 (2.0-6.2)

Estrogeenin valinta

- Jos vain paikallisoireita, paikallisvalmisteiden valinta; käyttömukavuus, estradiolitabl. 2x/vk, rengas 3 kk:n välein; voiteet, puikot, estrioli, heikompi estrogeeni
- Oraalisen ja transdermaalisen välillä käyttömukavuus ratkaisee, huomioitava kuitenkin lipidistatus, tromboemboliset riskitekijät, RR-vaikutusten osalta tulokset ristiriitaisia
- Matalin toimiva annos

Yhdistelmähormonihoito, estrogeeni+progestiini

- Jos kohtu tallella
- Jos vaihdevuosien alkamisesta (kuukautisten poisjääminen) $< 1\text{v}$ $\rightarrow$ syklinen valmiste
- Jos vaihdevuosien alkamisesta $> 1\text{ v.}$ voi aloittaa jatkuvan yhdistelmävalmisteen (vuodoton)
- Jatkuvaan yhdistelmävalmisteseen voi vaihtaa syklisestä valmisteesta, kun vaihdevuosista $> 1\text{v}$ ja/tai vuodot niukkenevat/jäävät pois

Käytettävissä olevat yhdistelmävalmisteet, estrogeeni+progestiini

- Estrogeeni ja progestiini erikseen 12-14 pv/kk(syklinen annostelu)
- Syklinen kiinteä yhdistelmävalmiste (prog. 10-14 pv), osassa valmisteista taukoviikko
- Kiinteä yhdistelmävalmiste (pitkä sykli, prog. 3 kk:n välein, Divitren®)
- Jatkuva kiinteä yhdistelmävalmiste, E+P joka päivä
 - hormonikierukka+estrogeeni
 - tiboloni

Progestiinin valinta

■ Antotapa;

- kohdunsisäinen (Mirena®)
- transdermaalinen, kiinteässä yhdistelmävalmisteessa estrogeenin kanssa (jatkuva, syklinen)
- oraallinen; kiinteä yhdistelmävalmiste

Käyttömukavuus ratkaisee

Eri progestiinit

- (Progesteroni)
- Dydrogesteroni
- ”Progesteronijohdannaiset”
 - medroksiprogesteroniasetaatti (MPA)
- ”Testosteronijohdannaiset”
 - noretisteroni, noretisteroniasetaatti (NETA), levonorgestreeli (LNG)
- Spironilaktonijohdannainen
 - drospirenoni

Eri progestiinien biologisia vaikutuksia

	Proges- teroni	Dydro- gestero ni	MPA	NETA	LNG	Drospire- noni
androgeeninen	–	–	±	+	+	–
estrogeeninen	–	–	–	+	–	–
antiandrogeeninen	±	±	–	–	–	+
glukokortikoidinen	+	–	+	–	–	–
antimineralokortikoidinen	+	±	–	–	–	+

Progestiinin valinta

- Testosteronijohdannaiset; LNG, NETA, tehokkaampi vaikutus endometriumilla
 - Saattavat lisätä insuliiniresisianssia (Fernandes et al. 2008)
- Dydrogesteroni, luonnollinen progesteroni; mahdollisesti turvallisempia rinnan kannalta
- Drospirenoni; laskee jonkin verran verenpainetta (anti-aldosteronivaikutus), jos RR lievästi koholla, normotensiivisillä ei vaikutusta (Archer D et al 2005)
 - Jos RR lääkitys, DRSP voi tulla lisähyötyä

Progestiinin valinta

- Myös luonnollinen progesteroni ja dydrogesteroni voivat olla verenpaineen kannalta parempia, neutraali vaikutus verisuonen seinämiin (Kaya et al. 2006)

Eri progestiinit ja tromboemboliat

(Canonino M et al. 2007, Circulation)

Hoito	RR 95% luottamusväli
Ei hoitoa	1.0
Estradioli oraalisesti	4.0 (1.6-10.1)
Estradioli transdermaalisesti	0.8 (0.4-1.8)
Estradioli+progesteroni	0.9 (0.4-2.2)
Estradioli+pregnaanityypiset progestiinit; progesteroni, dydrogesteroni, medrogestoni, clomaridoniasetaatti,MPA	0.9 (0.4-2.2)
Estradioli+norpregnaanityypiset progestiinit; LNG, NETA	4.0 (1.7-9.4)

Kiinteät yhdistelmävalmisteet

Progestiini	Syklinen	Jatkuva
NETA	Novofem 1/1mg tabl, Mericomb mite 1/1mg Mericomb 2/1mg tabl, Trisekvens Evorel sequi 50µg+170µg, Sequidot 50µg +250µg laastarit	Activelle 1/0.5mg, Kliogest 2/1mg, Merigest 2/0.7mg tabl Estalis 50/250µg, Evorel conti 50/170µg laastarit
LNG		Mirena
MPA	Divina 2/10mg Divitren 2/20mg 3 kk:n sykli	Indivina 1/2.5, 1/5, 2/5mg
dydrogesteroni	Femoston 1/10, 2/10	Femoston conti 1/5
drospirenoni		Angeliq 1/2mg

Tiboloni (Livial®)

- Synteettinen steroidi, jolla estrogeenisia, progestageenisia ja androgeenisia vaikutuksia
- Vuodoton hoito
- Aloitus väh. 1 v kuukautisten loppumisesta
- Voi edistää libidoa, vaikutukset rintaan yhdistelmähoitoa vähäisemmät
- HDL ↓ 20-30%
- LDL ↑ 5%

Hoidon sivuvaikutukset

- Hoidon alussa voi esiintyä turvotusta ja rintojen arkuutta
- Päänsärky, (migreenityyppinen oireilu)
- Psyykkiset oireet, masennus (progestiini)
- Pahoinvointi
- Jos oireet jatkuvat > 3 kk, progestiinin vaihto/annoksen vaihto
- Ei näyttöä painonnoususta

- Epäsäänn.vuoto; jatkuvassa yhdistelmävalmisteessa vuotojen pitäisi loppua 4-6 kk:n kuluessa
- Syklisessä valmisteessa vuotojen tulisi olla normaalit ja säännölliset
- Epäsäännöllisissä vuodoissa herkästi UÄ, pipelle, papa

Hoidon seuranta

- Kontrollit vuosittain
 - Gyn. status, rintojen palpaatio, mammografia (seulat 2 v: n välein ad 69 v.), papa
- Onko lääkitys sopiva?
- Arvio hoidon jatkamisesta



Ylipainoinen potilas

- Vaihdevuosisioireet yleisempiä
- Sydän- ja verisuonisairauksien riski ↑
- Aivoinfarktiriski ↑
- Laskimotukosriski ↑
- Rintasyöpäriski ↑

- Matalin toimiva annos
- dydrogesteroni?
- Ihon kautta?

Esim.

- 56-v. ylipaino, tupakoi, diabetes, RR-lääkitys (yläpaine 150)
- Sydän- ja verisuonisairauksien riski ↑

HRT ja sairastettu gynekologinen syöpä

- potilaita enenevästi
- Usein kohtu ja munasarjat poistettu, jos ennen vaihdevuosisia → oireet

ENDOMETRIUMSYÖPÄ

- tutkimuksia vähän, pieniä
 - Ei selvää näyttöä, että HRT lisäisi uusiutumiseriskää
 - Jos hankalat oireet, voi harkita
 - Paikallishoidolle ei estettä

HRT ja sairastettu gynekologinen syöpä

MUNASARJASYÖPÄ

- HRT voi lisätä vähän munasarjasyövän riskiä
- Ei näyttöä, että lisääisi taudin uusiutumista
- tutkimuksia vähän
- Jos hankalat oireet, voi harkita

KOHDUNKAULAN SYÖPÄ

- HRT:n yhteys ko. syöpään epäselvä
- vrt. endometriumsyöpä

HRT ja sairastettu rintasyöpä

- periaatteessa, jos matalan riskin tauti, hoidot loppuneet, ei estettä, jos muista keinoista ei apua vaihdevuosisioireisiin (ER-, PR-?)
 - mahd. matala-annoksinen, jos E+P, dydr.?
- Ensin selvitettävä, minkätyyppinen syöpä (ER+, PR+), oliko levinnyt, todettiinko HRT:n aikana
- Jos hankalat urogen.oireet, mielummin estrioli, E2 ei suositella aromataasi-inhibiittorin aikana

- Hoitoa suunniteltaessa pyritään löytämään paras vaihtoehto yksilöllisesti, huomioiden taustatekijät
- Pyritään löytämään pienin mahdollinen annos, jolla oireet jäävät pois
- Hoidon kesto määräytyy tarpeen ja mahdollisten riskien mukaan

A vibrant field of white daisies with bright yellow centers, scattered across a lush green lawn. The flowers are in various stages of bloom, some fully open and others as buds. The background is a soft-focus green, suggesting a vast field of similar flowers.

KIITOS!

