

MENOPAUAZA

i

perimenopauzalna medicina

Velimir Šimunić

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Petrova 13

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu



Šibenik, svibanj, 2014.

PROMJENE U RAZDOBLJU TRANZICIJE, PERIMENOPAUZE I POSTMENOPAUZE



jajnik

slabija funkcija

prestanak funkcije → A

↑ FSH

↓ AMH
INH

↑ LH
↑ FSH

↓ T

↑ E2

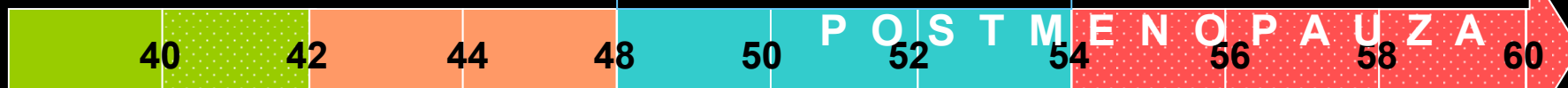
E1 glavni E1

Androstend. ↓

↓ E2

PERIMENOPAUZA

dob/g



CIKLUS
kraći → duži →
anovulacije

reproduktivna
tranzicija

vrući valovi – vazomotorne tegobe
20% - 30% - 70% - 80% → 60% → 40%

ATEROSKLEROZA

NKM – O / E

UGA osteoporozna

STARENJE ŽENA: učestalost bolesti u postmenopauzi



UČESTALOST

UZROK SMRTI

kardiovaskularne
CHD / CVI

50-60%

50%

rak

20-25%

12%

osteoporozna
frakture

40-50%

8%

simptomi

80%

UGA

90-100%

depresija

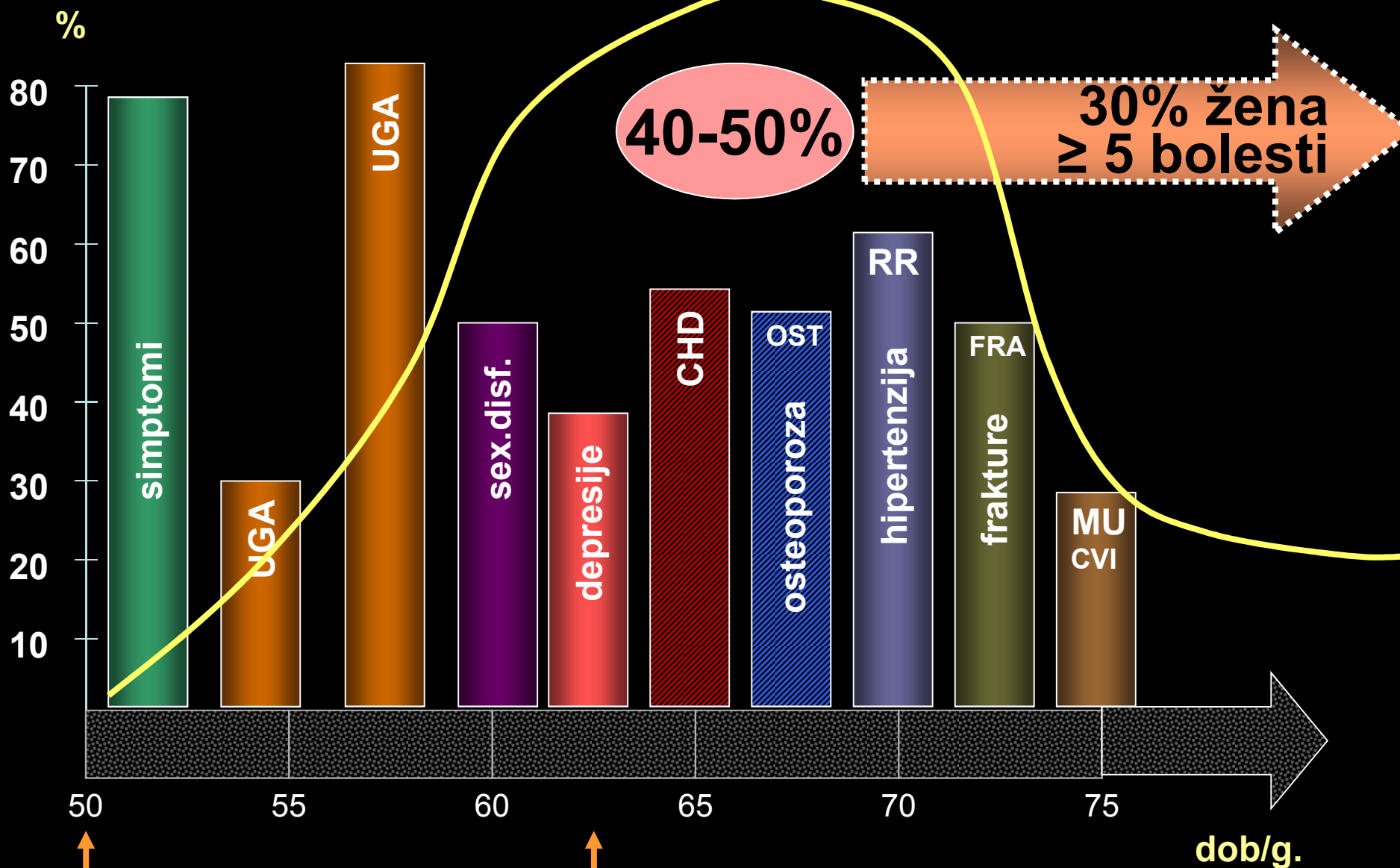
30-40%

Alzheimerova b.

8%

0%

STARENJE: učestalost bolesti i smetnji



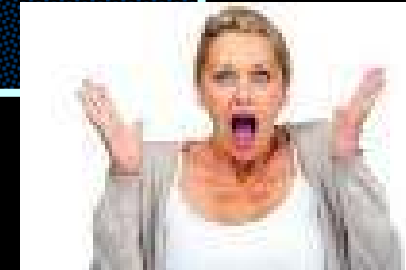
QoL \ominus 70%

Šimunić, 2013.

STARENJE: bolesti bez prethodnog rizika

50%

- koronarnih srčanih bolesti
- iznenadne srčane smrti
- fraktura
- raka dojke



**bez ranije utvrđenog rizika
i medicinskih intervencija**

ESTROGENI: učinak na stanice, tkiva, organe

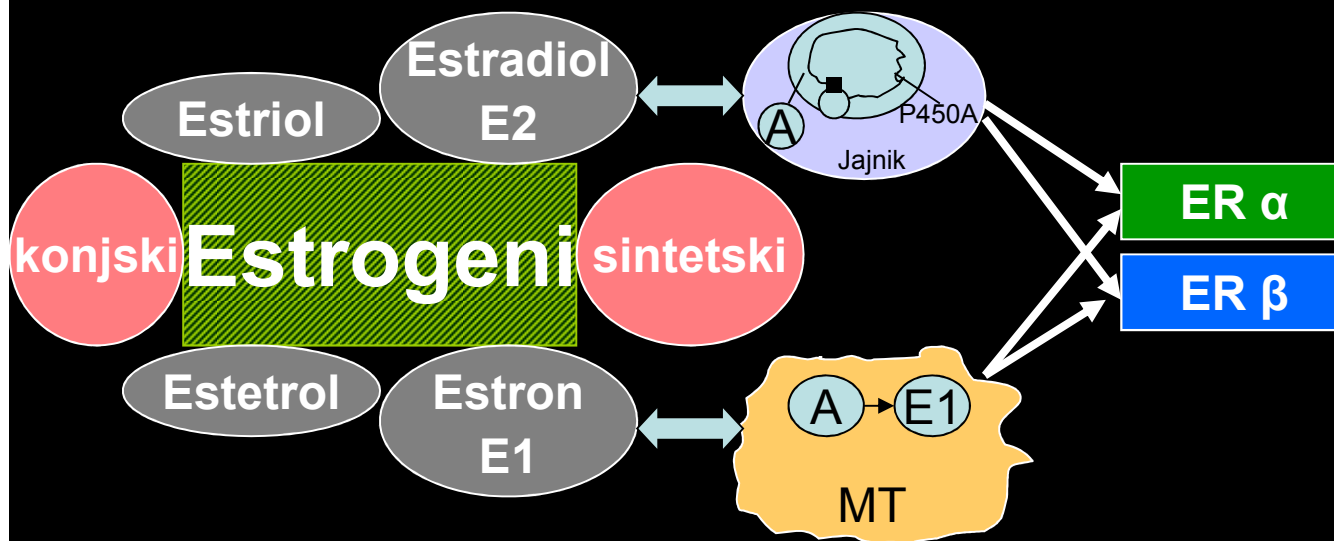
- spolni organi
- dojka
- proliferacija

- ## C N S
- neuroprotektivno
 - vaskularizacija
 - katehol-E
 - NT / NM
 - kognicija
 - limbički sustav

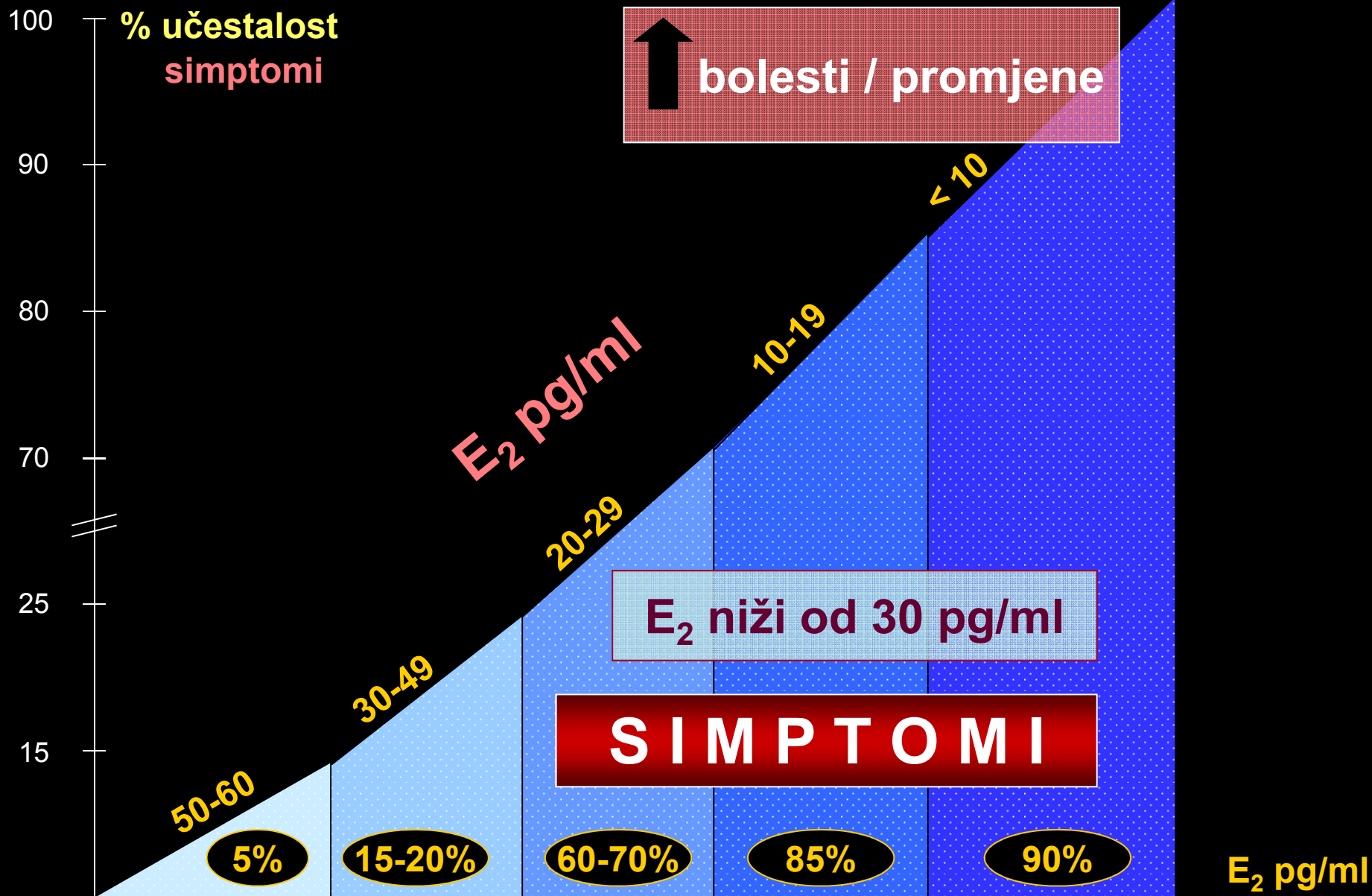
- ## krvne žile
- elastičnost
 - vazodilatacija

- ## vezivna tkiva
- koža, kosa, nokti
 - kosti, zubi
 - mišići
 - zglobovi
 - elastičnost
 - kolagen
 - funkcija


- ## urogenitalna atrofija
- suhoća
 - dispareunija
 - mokrenje



PAD RAZINE ESTRADIOLA: učestalost i izraženost simptoma



STANJA S NISKIM ESTROGENIMA: 30 → 20 pg/ml

- perimenopauza (45-53g.) → 15-20% → 26.000 ž.
 - postmenopauza (51-60 g.) → 90-95% → 330.000 ž.
 - menopauza praecox (< 40g.) → 2-2,5% → 5.700 ž.
 - idiopatska
 - jatrogena
 - zloćudne bolesti – liječenje
 - neonkološke bolesti
 - operacije - kastracija
 - privremena amenoreja → 2% → 8.000 ž.
 - fiziološke – laktacija
 - centralne – hipotalamičke – psihoneurometaboličke/mršavost
 - lijekovi – npr. analozi GnRH
 - tjelovježba – trias sportašica
- 

**DOMINO EFEKT –
simptomi → 60-80%
žena 5-10 godina**

QoL

vazomotorne tegobe

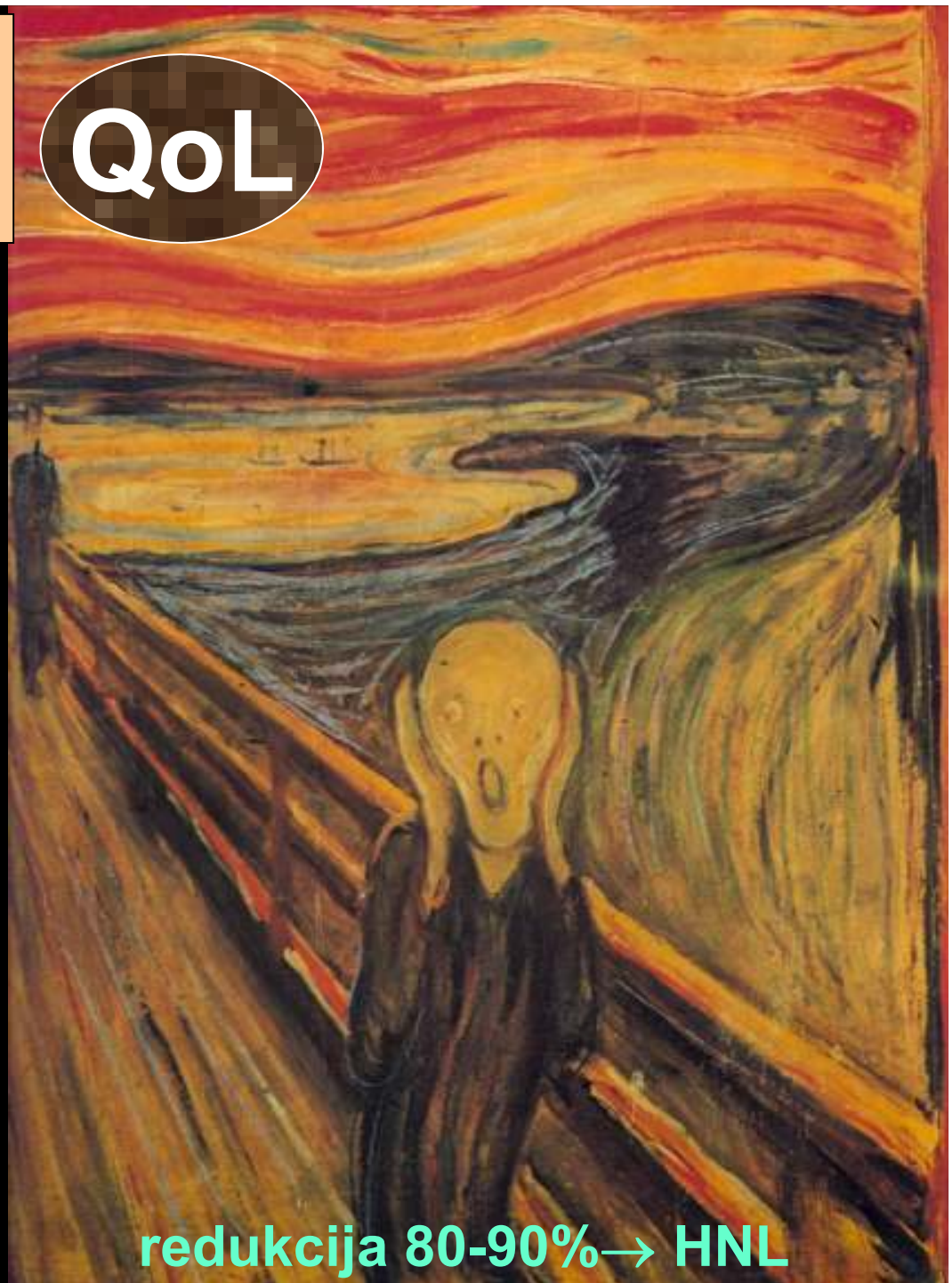
razdražljivost

tjeskoba - depresija

emocionalna labilnost

strah od starenja

gubitak energije i libida



redukcija 80-90% → HNL

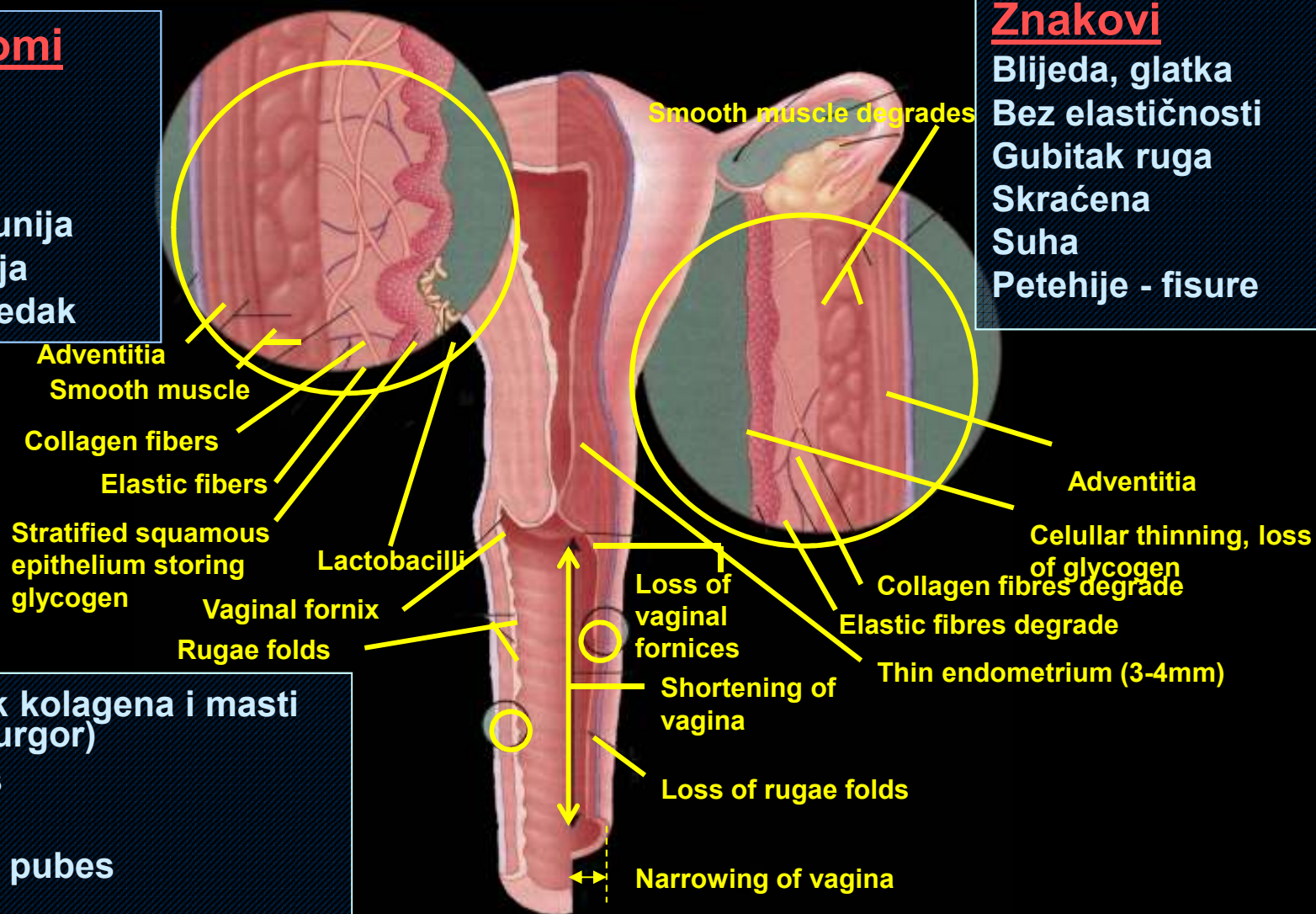
SIMPTOMI I ZNAKOVI UROGENITALNE ATROFIJE

Simptomi

Suhoća
Svrbež
Žarenje
Dispareunija
Leukoreja
Žuti iscjedak

Znakovi

Blijeda, glatka
Bez elastičnosti
Gubitak ruga
Skraćena
Suha
Petehije - fissure



- Gubitak kolagena i masti vulve (turgor)
- Pruritus
- Klitoris
- Gubitak pubes
- Suhoća
- Fuzija labija
- Stenoza introitusu
- Lezije

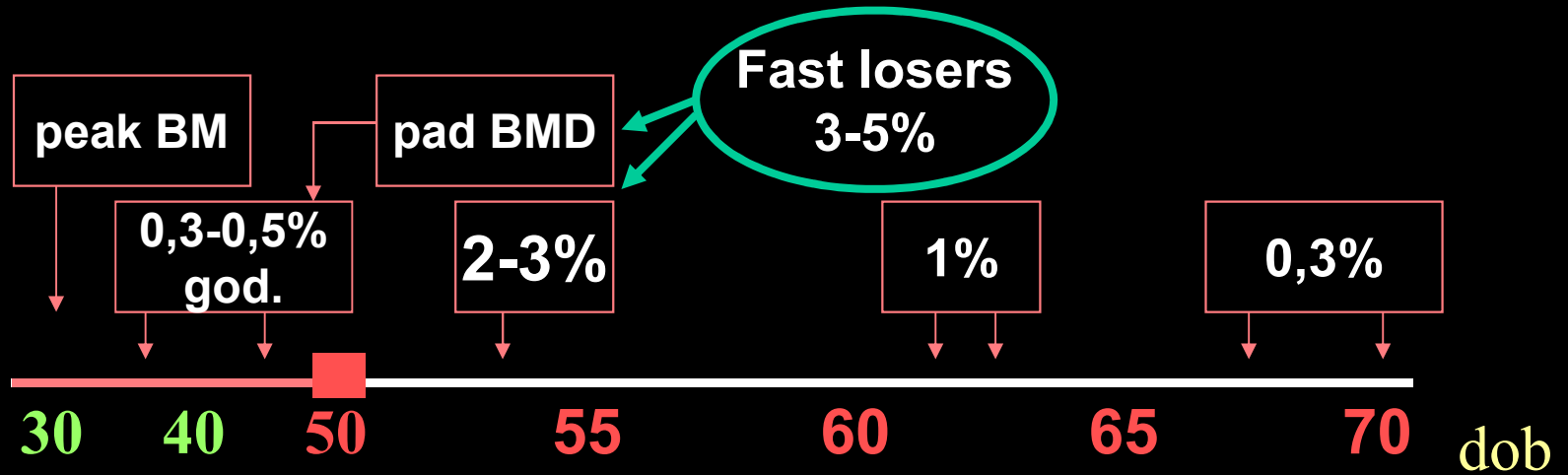
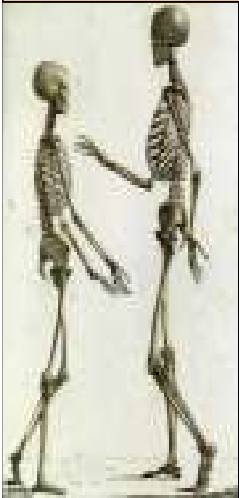
→ pH

→ maturation index

→ vag. tekućina 1g/sat → 0.2 g

S. Johnston 2002.

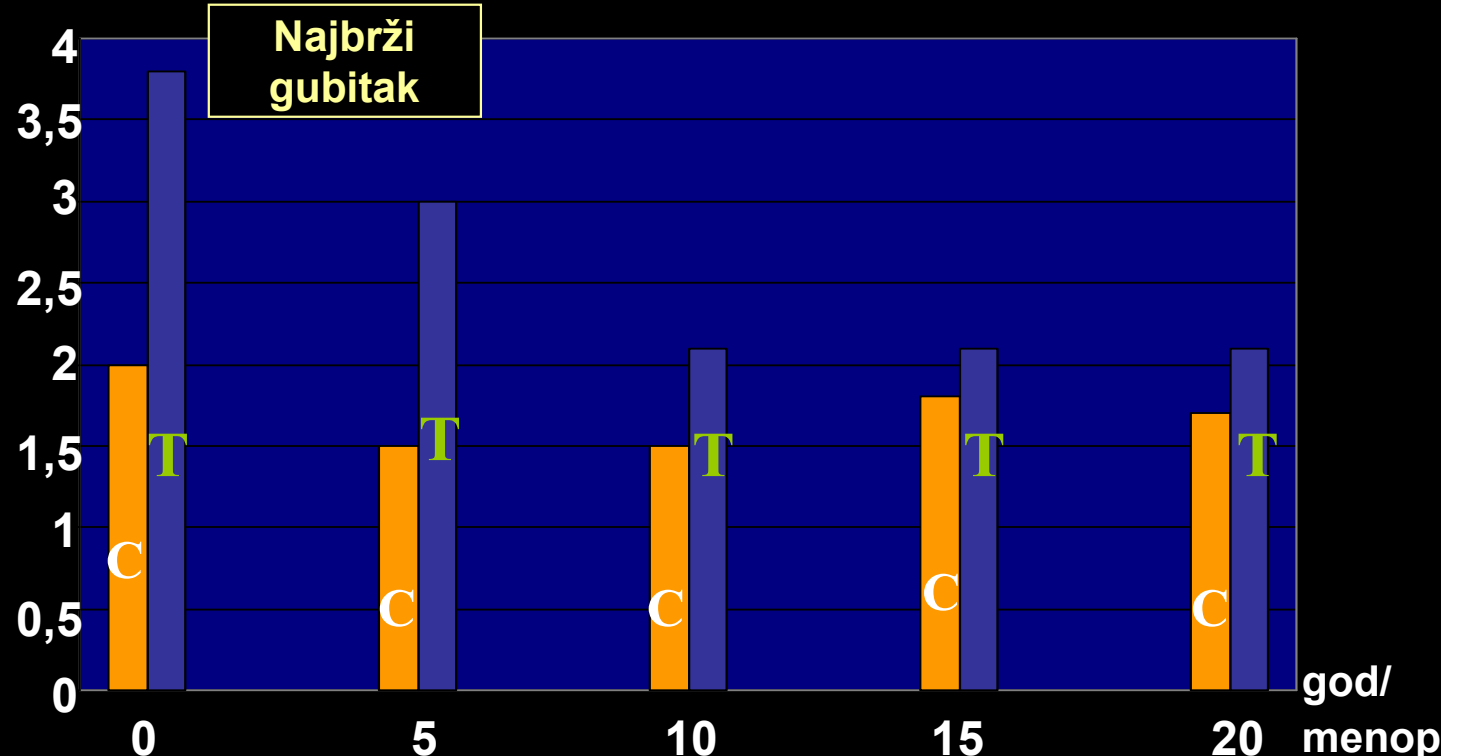
GODIŠNJI GUBITAK KOSTI (BMD) STARENJEM ŽENE



gubitak kosti %

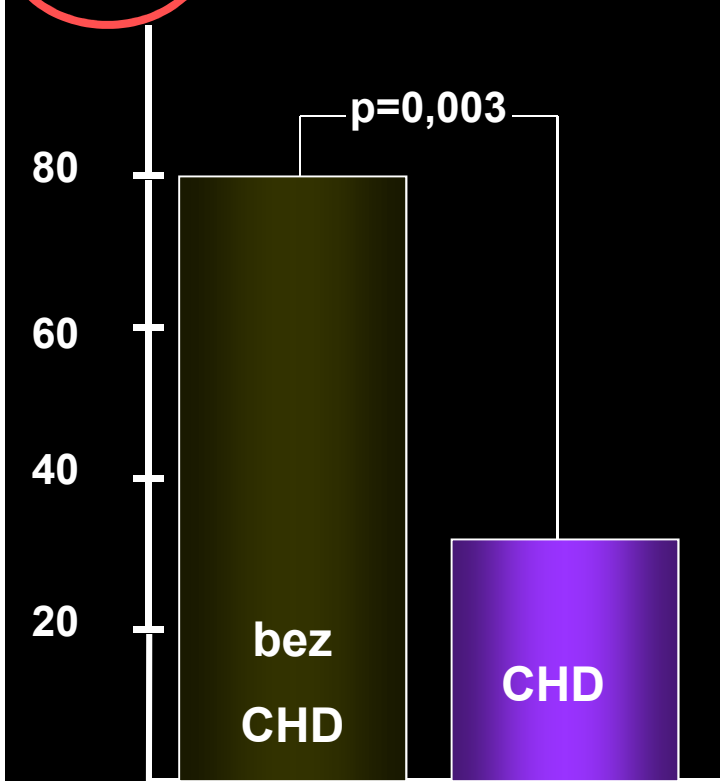
Osteoporoz

- ↳ 50% žena
- ↳ 50% frakt.
- ↳ 50% bez rizika



STARENJE I MENOPAUZALNI STATUS: ATEROSKLEROZA I KORONARNA SRČANA BOLEST (CHD)

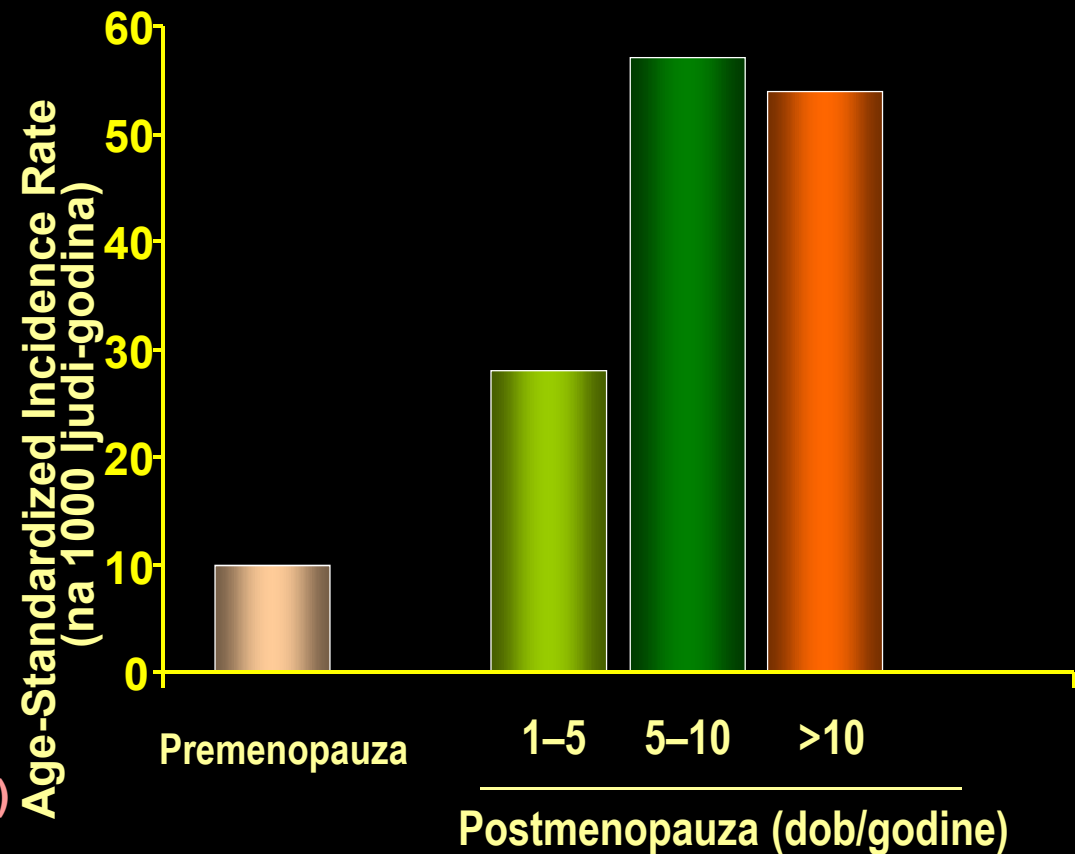
WISE Study
E₂ conc. → CHD



CHD – 70% stenoza (najmanje 1 cor.a.)

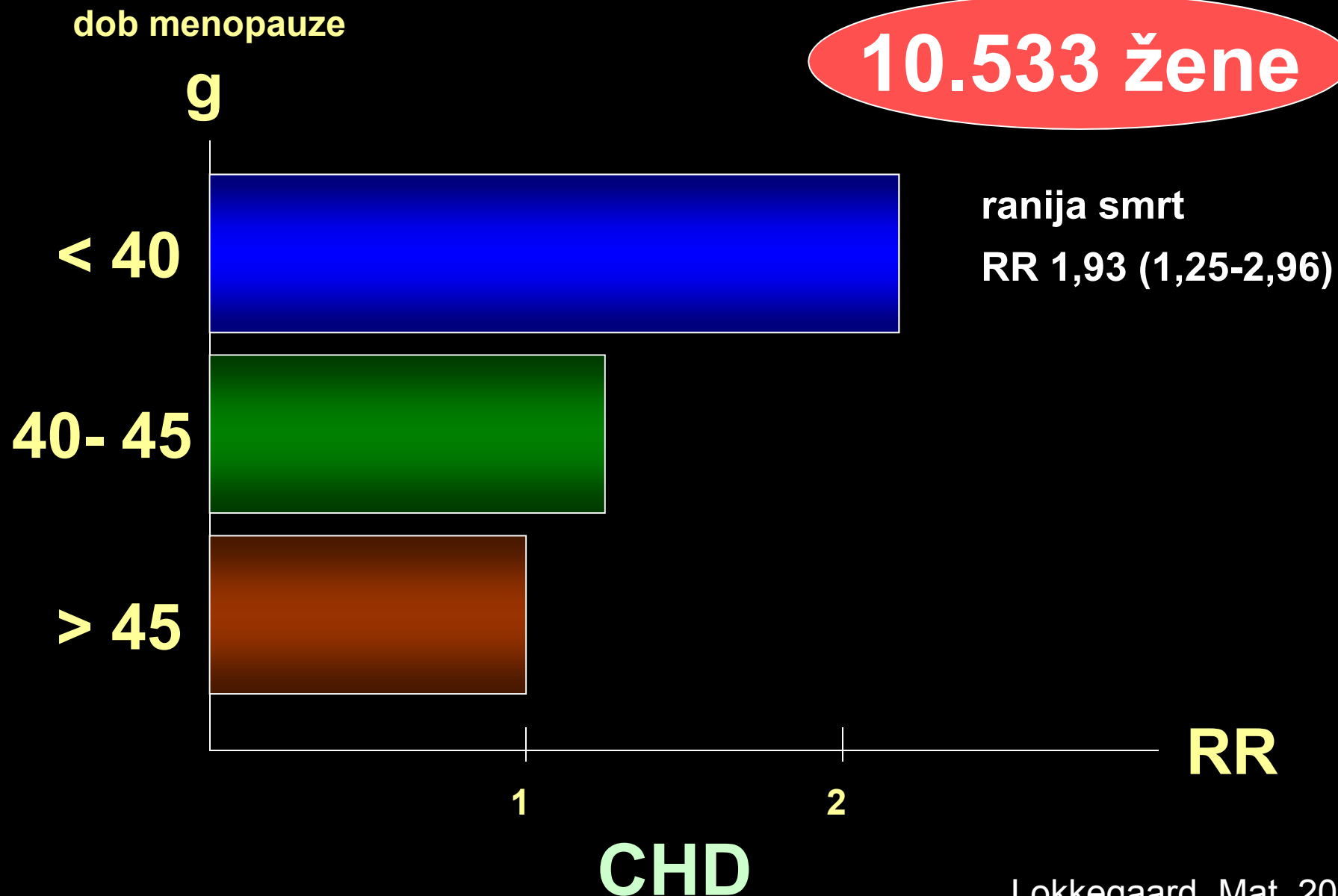
Merz et al, J. Am.Coll.Card, 2003

Bruneck Study
dob → plak karotidne arterije



Kiechl S, Willeit J. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1484-90.

DOB MENOPAUZE I CHD



HNL

ili

MHT



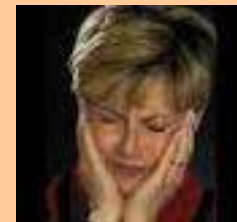
CRO



USA

postoje li razlike?

HNL U PERIMENOPAUZI: razlozi za rani početak



* simptomi menopauze

* prevencija urogenitalne atrofije



* zaštita zdravlja kostiju – prevencija osteoporot. fraktura

- menopauza → brži pad kvalitete kosti
- nepredvidiv rizik u populaciji

* prevencija ateroskleroze

- primarna kardioprotekcija

- žene koje ulaze u menopauzu – najaktivnija progresija ateroskleroze
- zdravi endotel - vazodilatacija

* neuroprotektivni učinci na CNS

zdrava tkiva, više ER ⇒ bolji učinak HNL

HNL IMA NEDVOJBENU DOBROBIT

simptomi

redukcija **80-90%**

Q o L

povišenje **80%**

**urogenitalna
atrofija**

poboljšanje **60-85%**

C H D

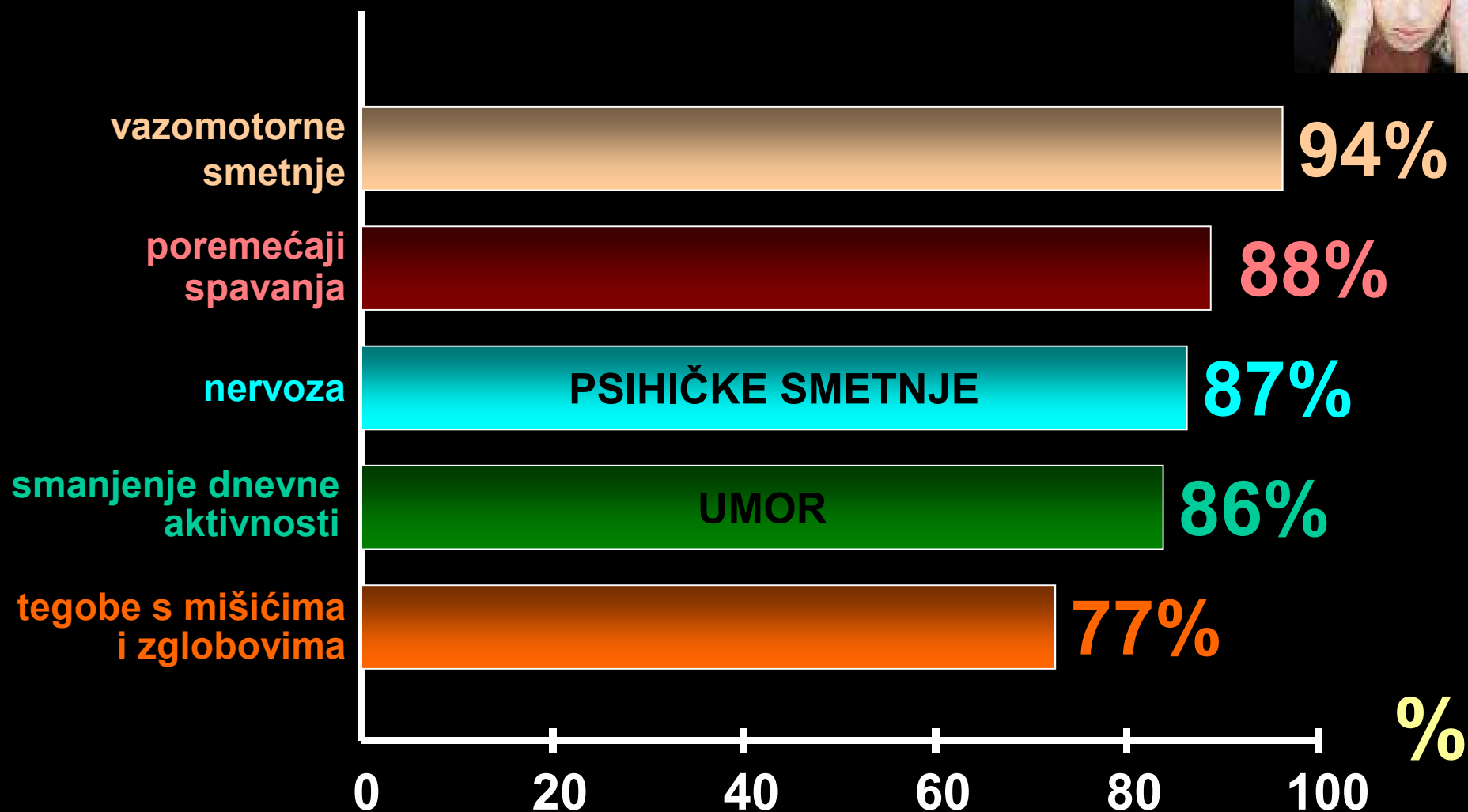
redukcija **40%**

kost

BMD **+10%**
frakture **-50%**



SIMPTOMI: poboljšanje % žena



Izraženost i trajanje VM simptoma → povišena
kalcifikacija žila

Šimunić, 1996

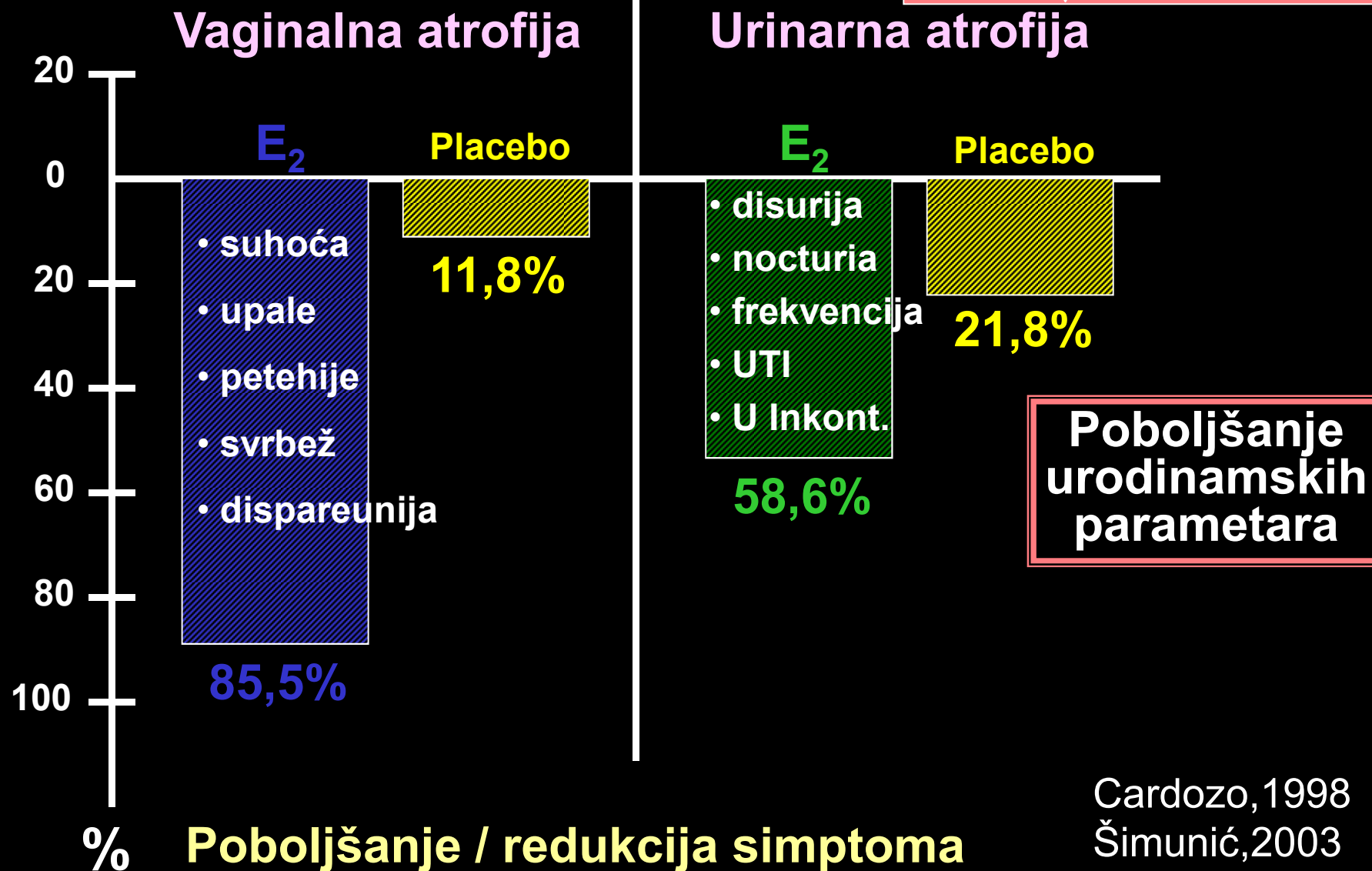
IMS Stat., 2011, NAMS, 2010.

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE: urogenitalna atrofija (UGA)

Lokalno E₂ → 1612 pacijentica RCT

SPOLNA DISFUNKCIJA

↓ 50-60%



PREVENCIJA I LIJEČENJE OSTEOPOROZE: prednosti HNL



* Jedini preparat koji ima pozitivan učinak

- na menopauzalne simptome, urogenitalnu atrofiju (UGA)
- osteoporozi

* Na svim lokacijama skeleta

- povišuje BMD
- povišuje kvalitetu i snagu kosti
- reducira prijelome

* Podjednak učinak

- na spužvastu kost
- na zbitu (kompaktnu) kost

* Osteoprotektivni učinak u mlađih postmenopauzalnih žena

- u niskom riziku (osteopenija)
- brzi gubitak kosti (fast losers)

ESTROGENI I HNL: pozitivan učinak na aterosklerozu

1 Ozljede endotela

FMD
flow mediated
vasodilatation



ADMA
amino acid derivate



krvni tlak



lipoprotein (a)



2 Plak

odlaganje lipida



HDL/HDL-2



kolesterol



LDL



4 Tromboza



MMP



3 Upala

IL - 6

TNF α



CRP



PAI - 1



ICAM - 1

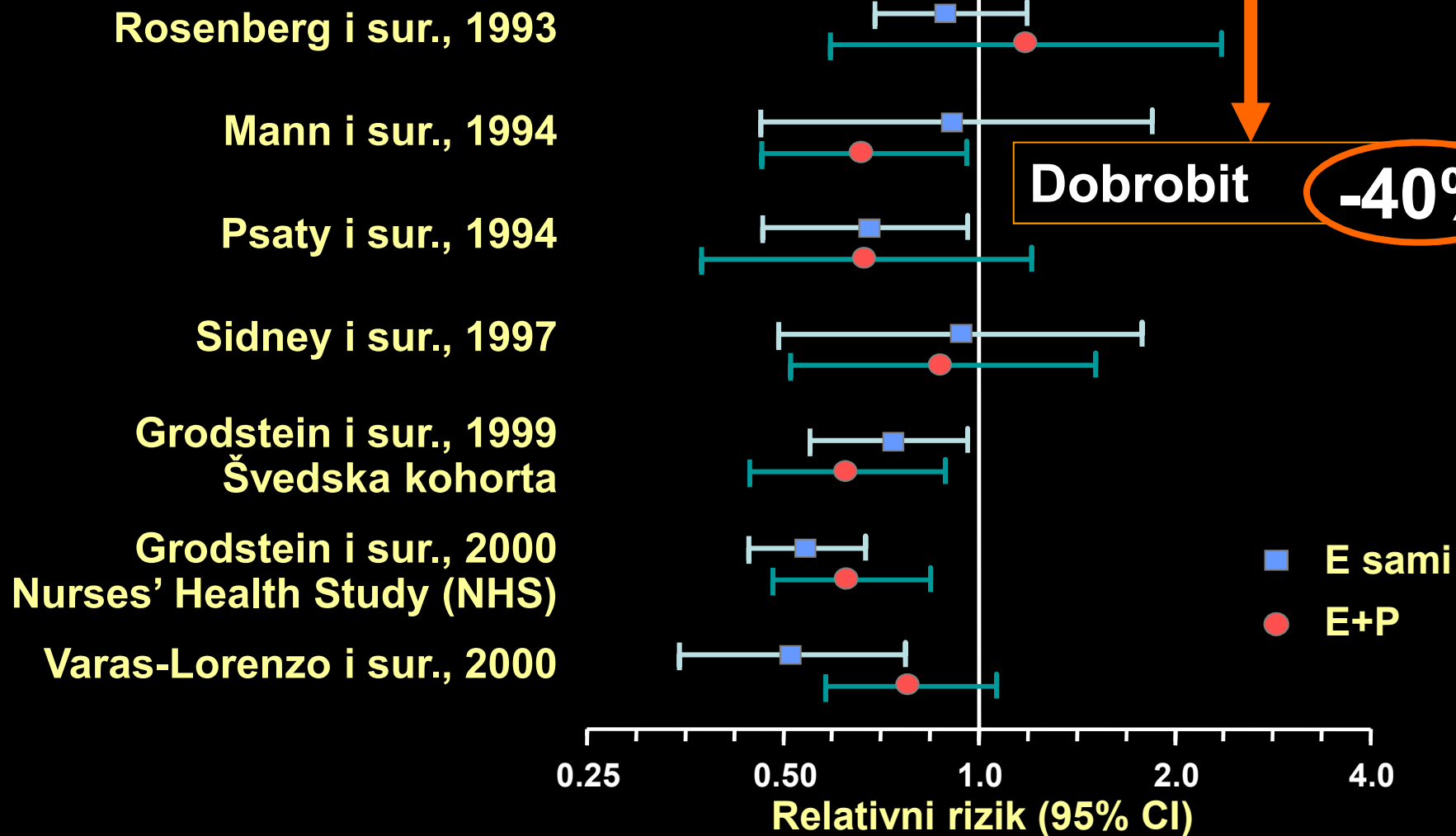
NO

DRSP
DID

OPSERVACIJSKE STUDIJE O RIZIKU ZA CHD:

E SAMI U ODNOSU NA E+P

HNL u perimenopauzi



HEALTHY USER EFFECT?

HNL I RAK DOJKE



80-90% studija $RR \leq 1,0$

Ranije metaanalize

% studija

90

90%

RR

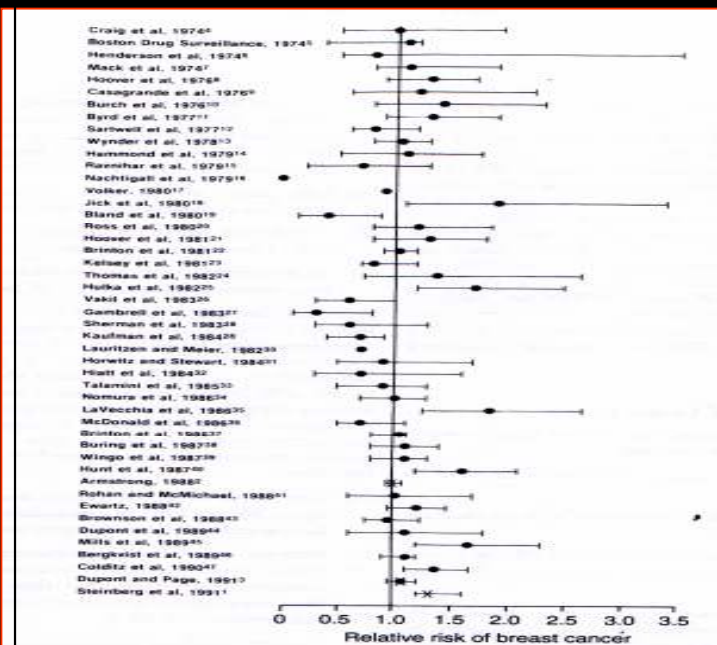
10

10%

Autor broj studija relativni rizik

Armstrong, 1988	23	1,01
Bates, 1990	11	1,03
Sillero, 1992	28	1,08
Dupont, 1991	27	1,06
Steiberg, 1991	16	1,30
Colditz ,1995	31	1,02
Collins, 1995	37	1,05
Beral, 1997	47	1,14

220 → RR= 1,08



Bush, 2001



Randomizirana klinička istraživanja

HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE – PREMPRO: rizici u RCT

HERS

→ žene 66,7g. / BMI 27,8

- nema kardioprotekciju RR 0,99
- ne povisuje rizik za MU RR 1,09

JAMA, 1998.

WHI (E/P)

→ žene 63,2g. / BMI 28,5

- povisuje rizik za CHD RR 1,24 *
- povisuje rizik za MU RR 1,31 *
- povisuje rizik za VTE RR 2,06
- povisuje rizik za rak dojke RR 1,24 *

* bez statističke značajnosti u mlađih žena

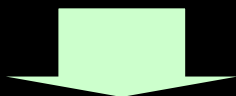
JAMA, 2002.

HNL - MHT

Zašto razlike u nalazima?

OPSERVACIJSKE
> 1000 studija

selection bias / prevention bias
healthy users effect – bias
compliance bias



a to su temelji:
- individualizacije
- personalizacije

R C T

4 veće studije

snaga dokaza temeljena

- usporedba s placebom
- istovrsne populacije
- populacije – viša pojavnost bolesti

različita dob – timing hipoteza
healthy cell bias theory









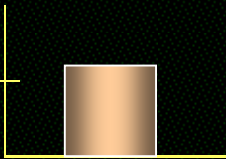
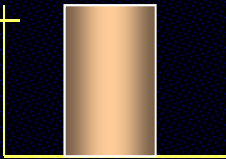
različito zdravlje populacije

različiti preparati – sastav / doza

različiti rizici

upitna statistička pouzdanost → **korekcije**

KORISNICE HNL-a: različitost populacija

	opservacijske st. NHS / EU / RH	randomizirane st. WHI "healthy postmenopausal women"
dob (g) perimenopauza	51,8 85% 	64 < 10% 
debljina (BMI)	26,2 > 30% 	29,6 > 30% 
hipertenzija	8-10% 	40% 
K V B	3-4% 	10-15% 
Framingham risk indeks povišen	10-15% 10 	73% 70 
preparati	<ul style="list-style-type: none"> • niskodozirani - E2 • transdermalni • NHS – Premarin 0,6/0,3 	<ul style="list-style-type: none"> • samo PremPro standardna – viša doza

GLAVNI ZDRAVSTVENI RIZIK: debljina 40% / 25-30% žena

Relativni rizik

3 - 4

rak
endometrija

1,6

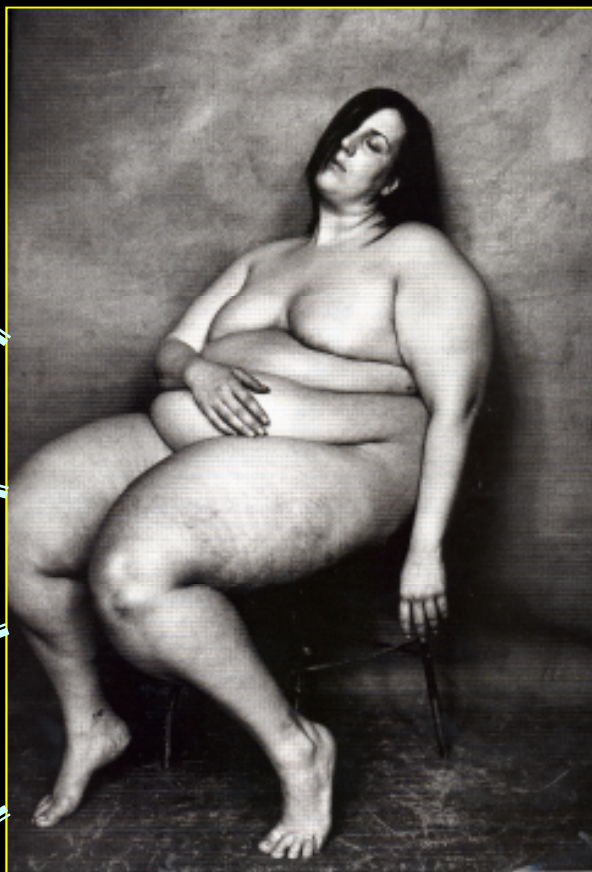
rak
jajnika

1,5

rak dojke

2,0

rak
žuč.mjeh



Androidna pretilost
 $W-H > 1$

Struk > 88 cm / > 80

Relativni rizik

CHD

3,5

moždani
udar

2,0

VTE

3,2

dijabetes
tip 2

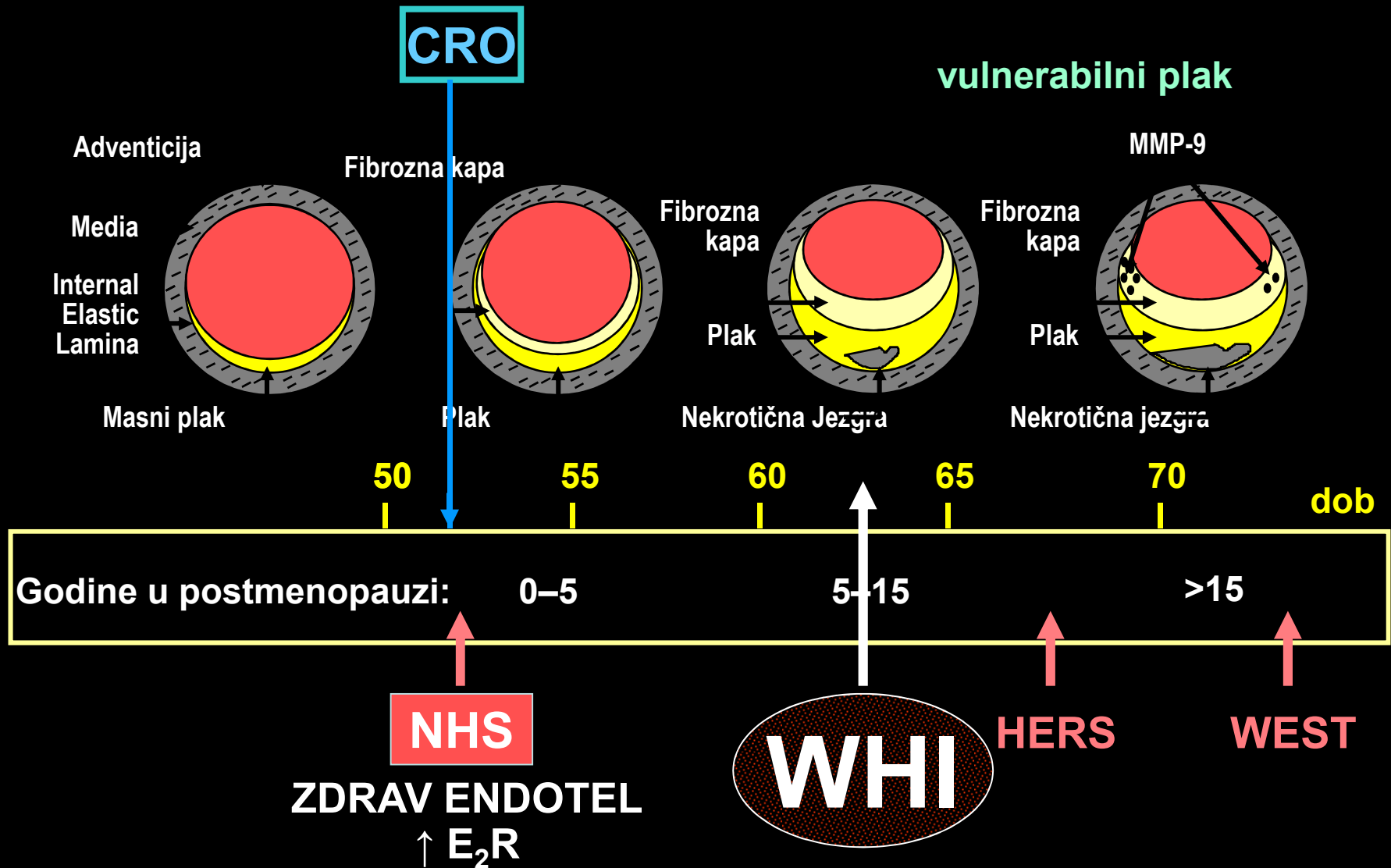
3,2

smrt

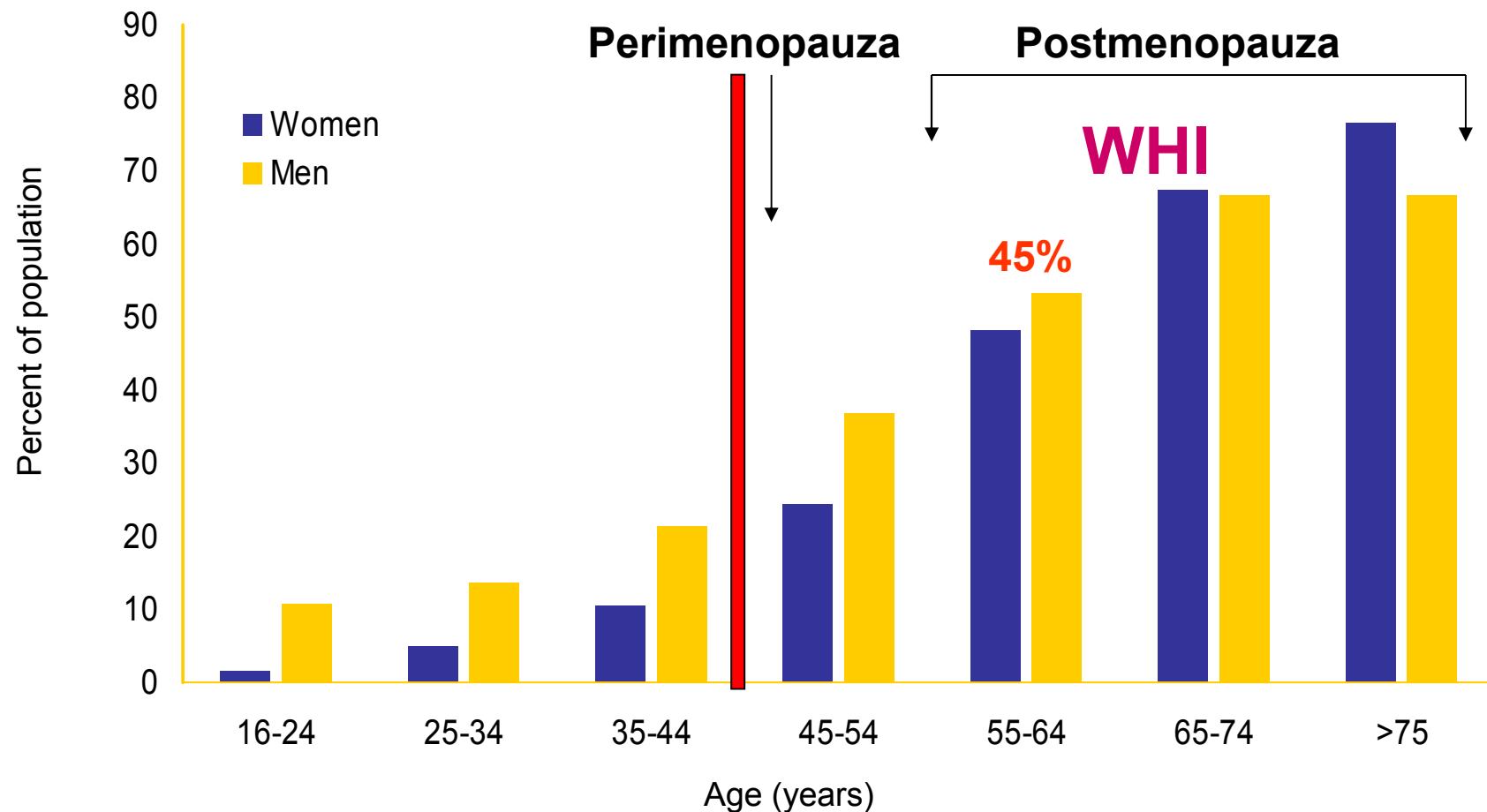
1,6



STARENJE: PROGRESIJA KORONARNE ATEROSKLEROZE



HIPERTENZIJA: učestalost



RR

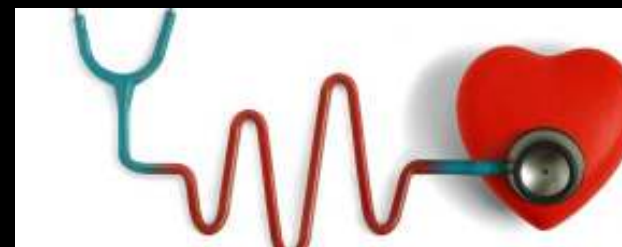
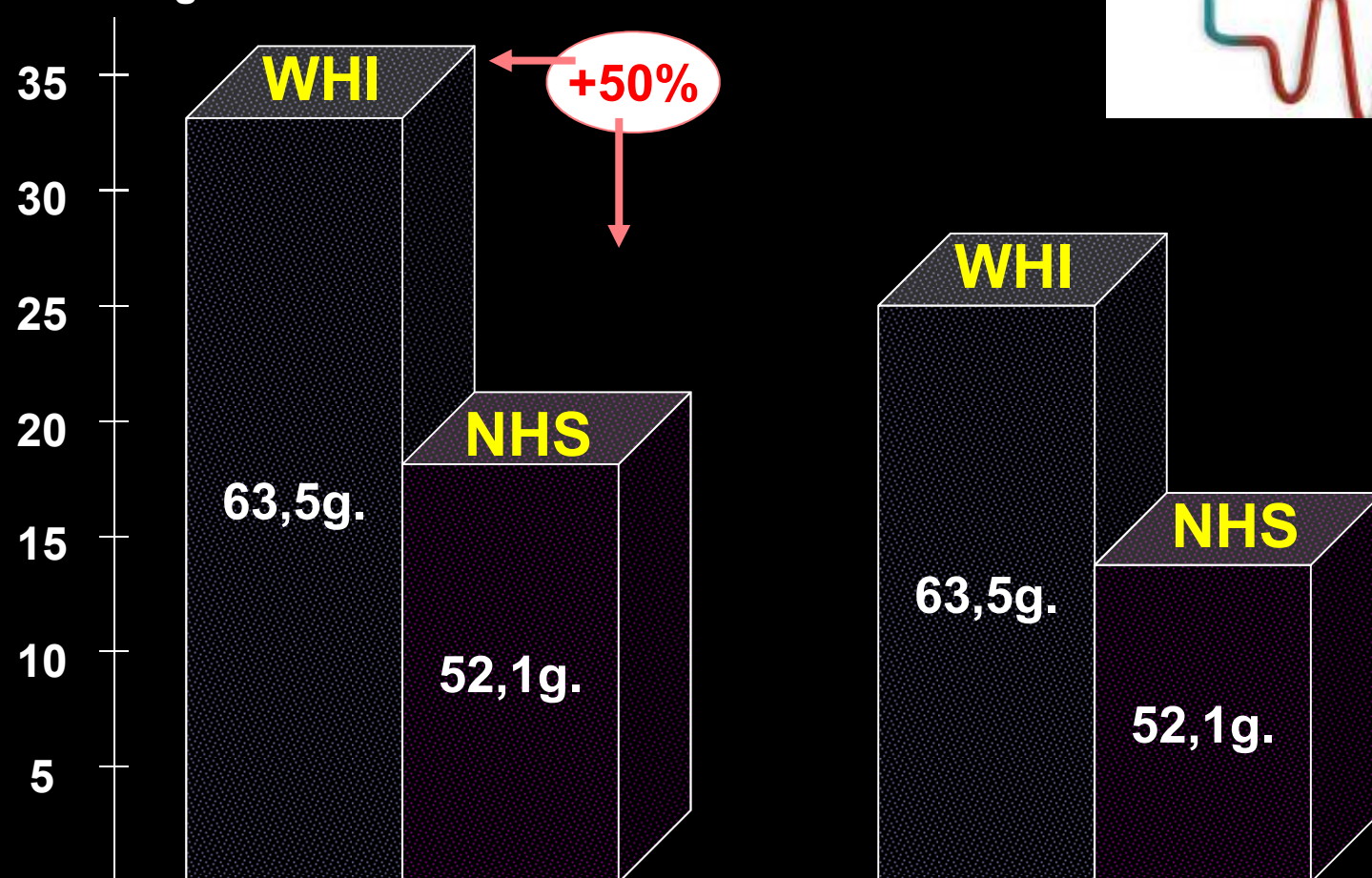
normalan $\leq 130/84$

prehipertenzija 130-139/85-89

Source: Health Survey for England 2003. See Department of Health website: <http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/09/89/15/04098915.xls>, Table 3A.

ŽENE BEZ HNL-a: rizik za KVB u različitim populacijama

učestalost
10000ž/g

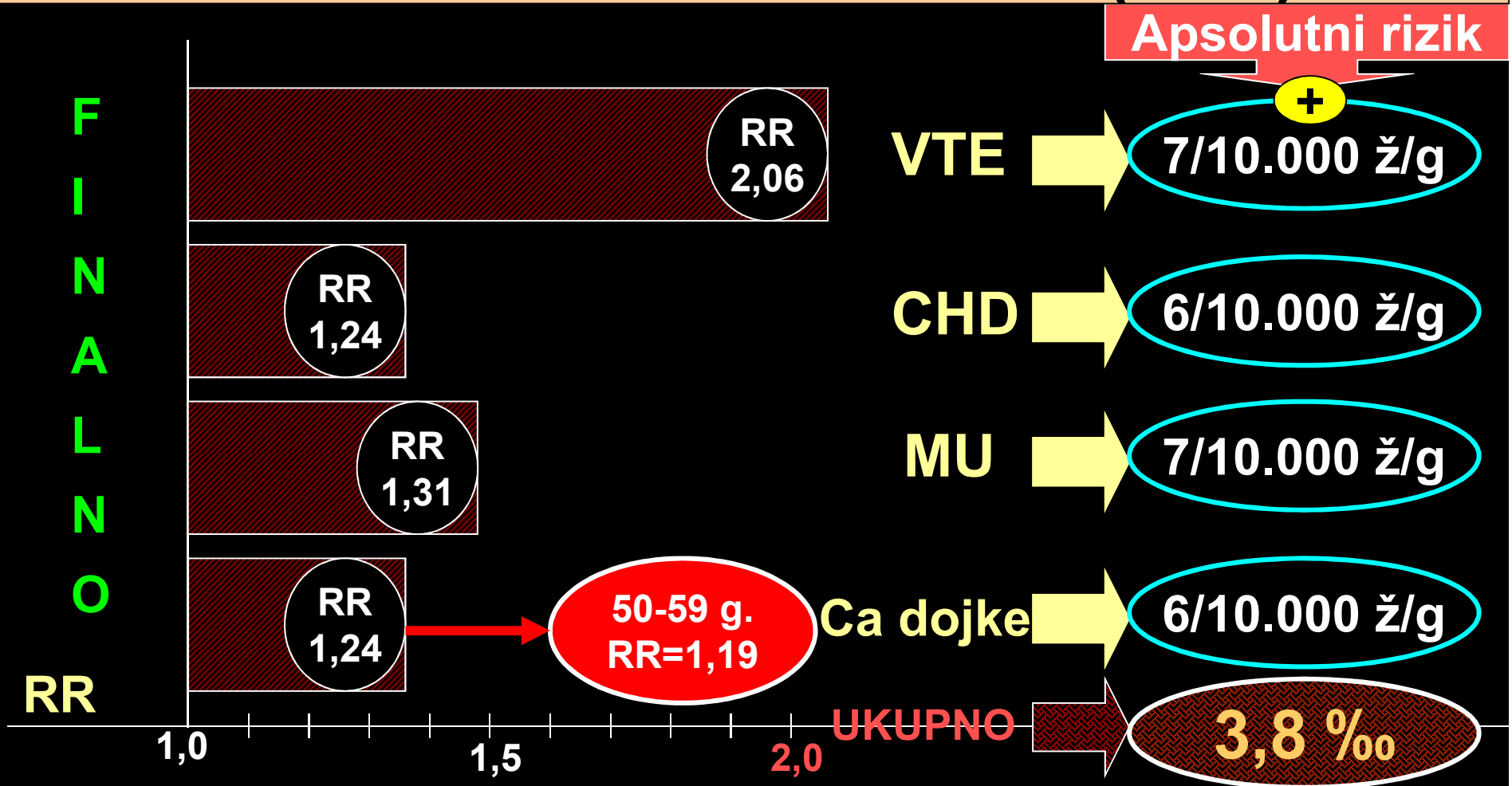


akutni IM

MU

WHI studija
Nurse's Health Study

WHI STUDIJA: rizici HNL (E+P)



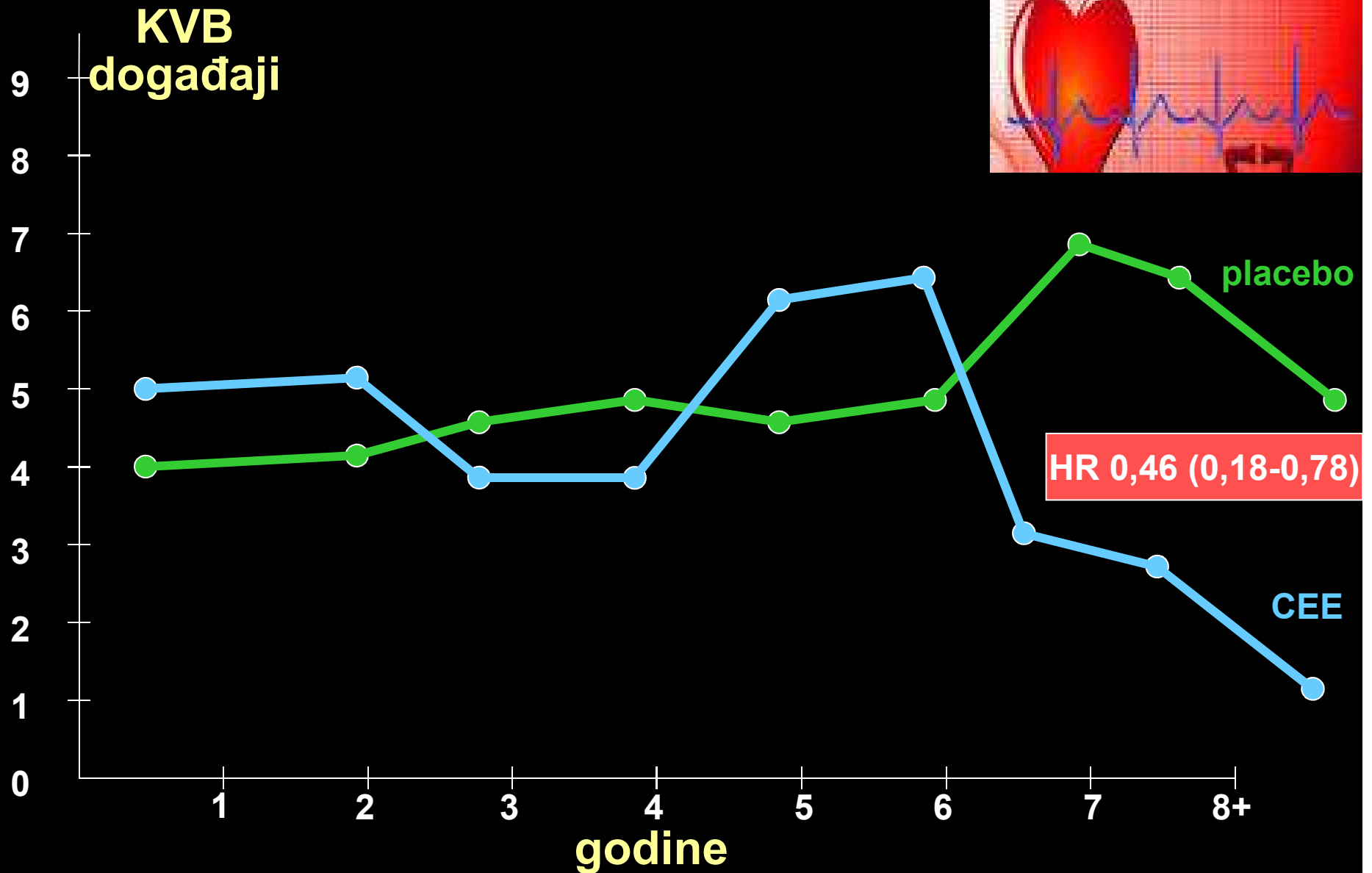
U žena 50-59 g. niti jedan rizičan događaj nije statistički značajan.

WHI, JAMA, 2003.
Chlebowsky, JAMA, 2003
Manson, NEJM, 2003.
Manson, Men, 2006.

WHI – KAKO SU SE MIJENJALI REZULTATI?

GODINA		E+P	dob 64 g.	ENL
C H D	2002.	HR 1,29 CI 1,02 – 1,63		2004-2007. HR 0,95 CI 0,79 – 1,16
	2003.	HR 1,24 CI 1,00 – 1,54		
	2007.	HR 1,23 CI 0,99 – 1,53		
	2008.	HR 1,22 CI 0,99 – 1,51		
	2014.	HR 1,18 CI 0,95 – 1,45		HR 0,94 CI 0,78 – 1,14
Ca Doj- ke	2002.	HR 1,26 CI 1,01 – 1,56		2004. HR 0,77 CI 0,59 – 1,01
	2003.	HR 1,24 CI 0,97 – 1,54		

WHI STUDIJA – SAMO ESTROGENI: niži rizik za KVB



**WOMEN' HEALTH INITIATIVE, 2002.
GENERALIZIRANI ZAKLJUČCI**

→ Istraživanje na starijim ženama koje nisu zdrave

- HNL je štetna bez obzira na dob
- povisuje CHD
- povisuje VTE
- povisuje MU / CVI
- povisuje rak dojke

Posljedice → pad korištenja za 70%

Rizik ili dobrobit

Hormonsko nadomjesno liječenje
– timing hipoteza

ILI

ako se HNL započne rano

rizici se umanjuju i gube

→ ostvaruje se korist

RIZICI ZA VTE: žene 50-60 g.

preparat MHT	apsolutni rizik - dodatni
WHI - HNL (EPT) - ENL (ET)	0,8‰ 0,2‰
transdermalni	bez rizika

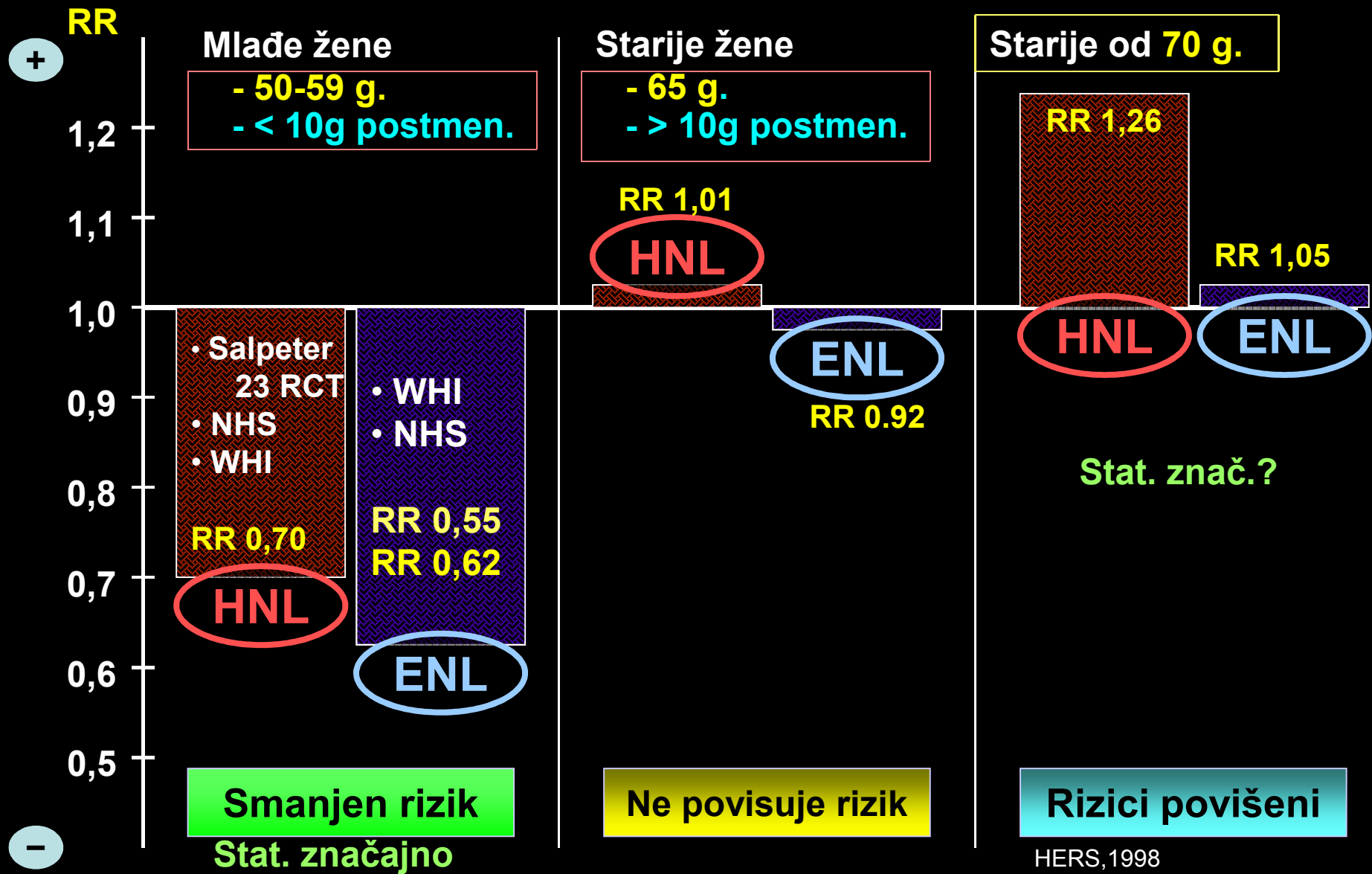
BMI > 30 kg/m² → AR 5,1‰

WHI studije
Cushman, JAMA, 2004.

HNL I CHD: RCT vs OPS

STUDIJE	POČETAK HNL	E+P	E
RCT	< 10 g. od menopauze	HR 0,88 CI 0,54-1,43	HR 0,48 CI 0,20-1,17
OPSERVA- CIJSKE	perimenopauza	HR 0,71 CI 0,56-0,89	HR 0,62 CI 0,52-0,76

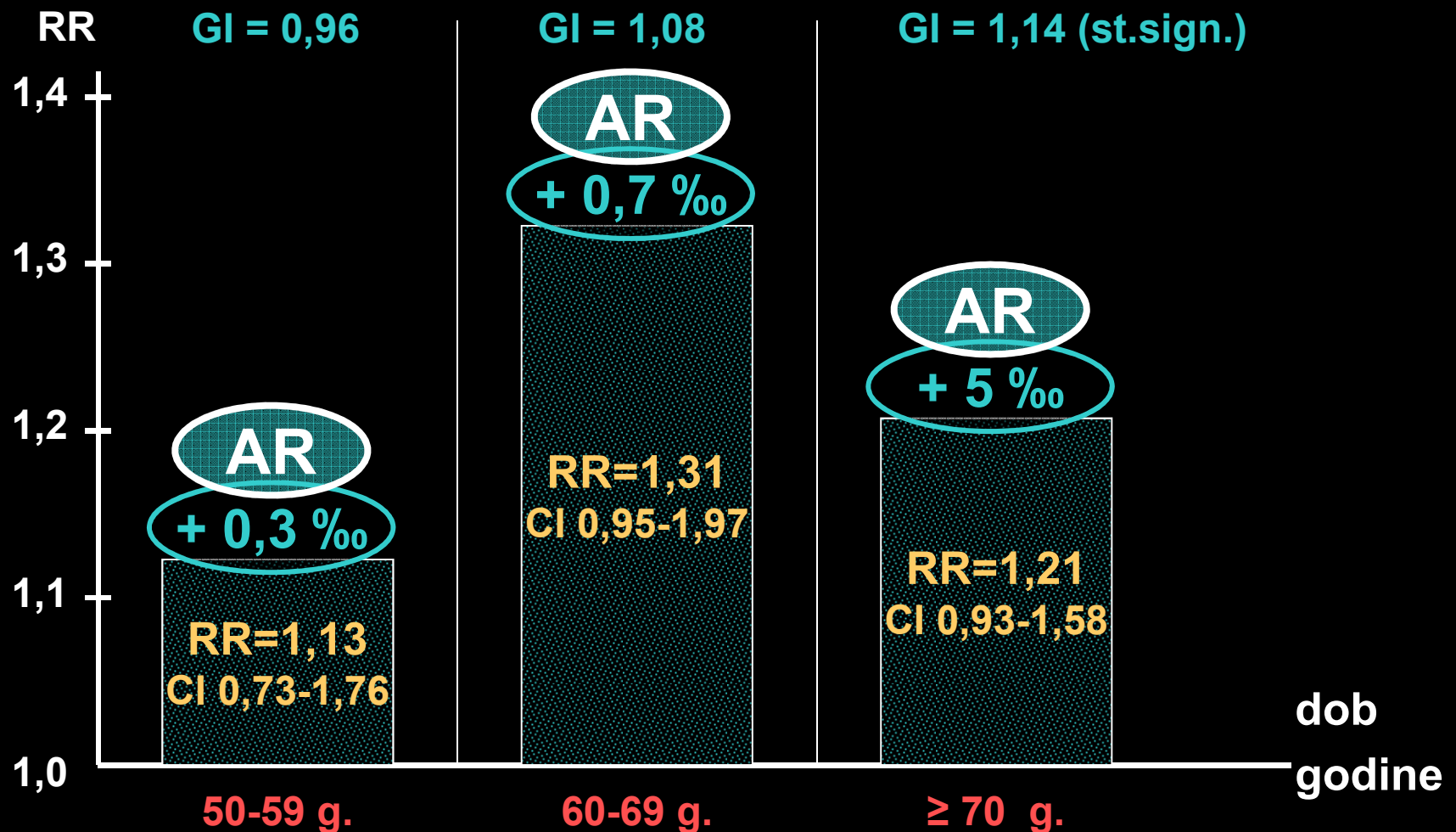
HNL: NAJVAŽNIJA ISTRAŽIVANJA O RIZIKU ZA CHD



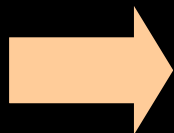
HERS, 1998
Salpeter, 2006
NHS, 2006
WHI, 2005, 2007
Rossouw, 2007.

WHI STUDIJE: rizik za moždani udar (MU)

↑ Framingham risk score za MU 73% pacijentica



- HERS / WEST studije
- ET i niska doza EPT
- NHS → niska doza



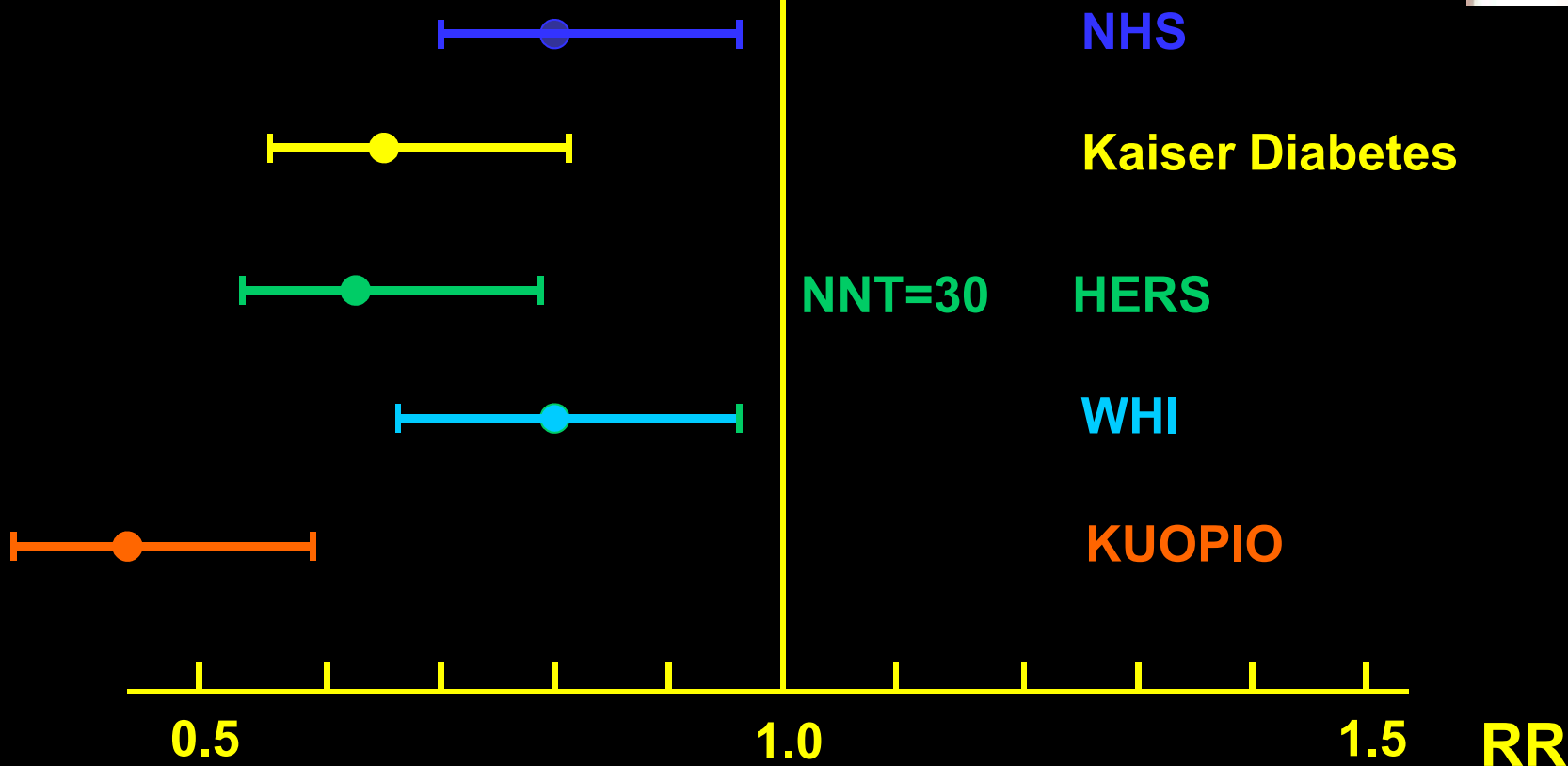
bez rizika

Transdermalno – 65.000 ž.
RR 0,95

Speroff, 2010. Rossouw (WHI), JAMA, 2007

HT I DIJABETES

Redukcija učestalosti
za 30%



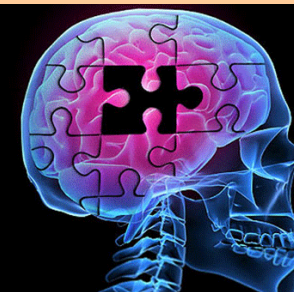
Metabolic syndrome
- svi čimbenici

107 trials metaanalysis

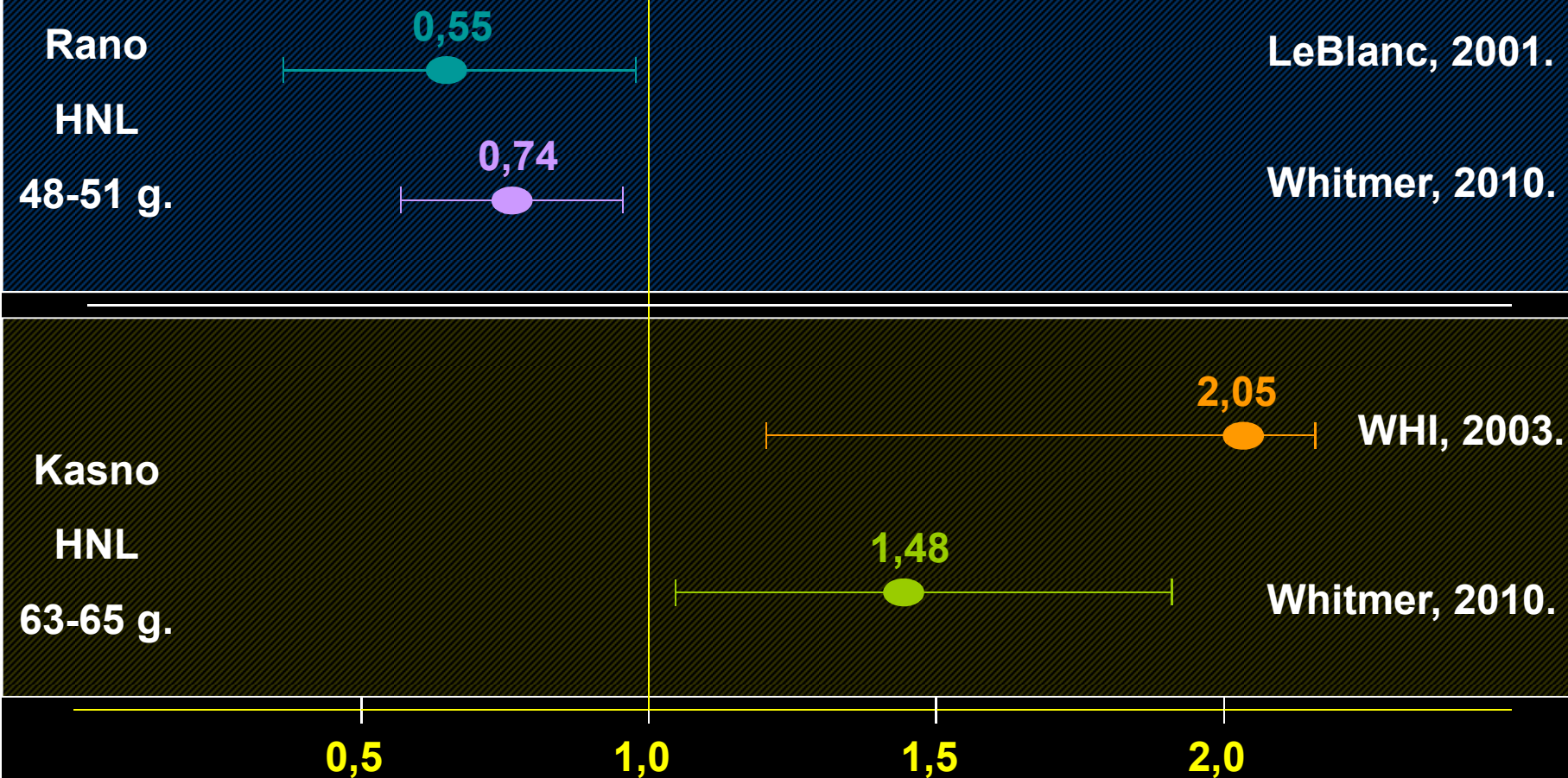
Salpeter, Diab. 2006.

Manson, 1992.
Ferrera, 2003.
Kanaya, 2003.
Margalis, 2004.
Peutti, 2009.

HNL: rizik za demenciju - AB

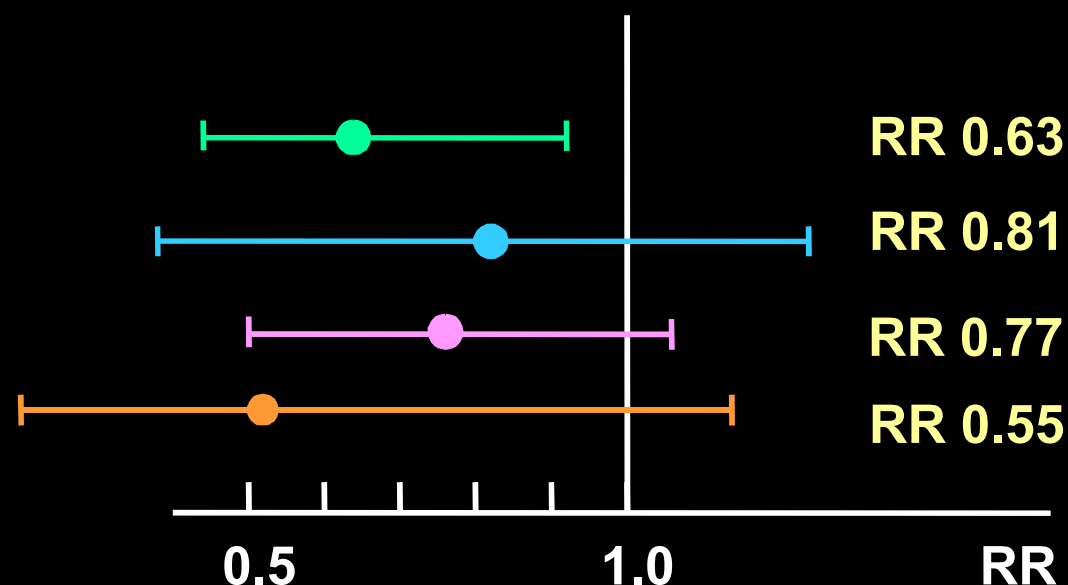


RR



HNL/ENL: redukcija rizika za rak

- kolorektalni rak
- rak endometrija
- rak dojke (ENL)
- rak želuca



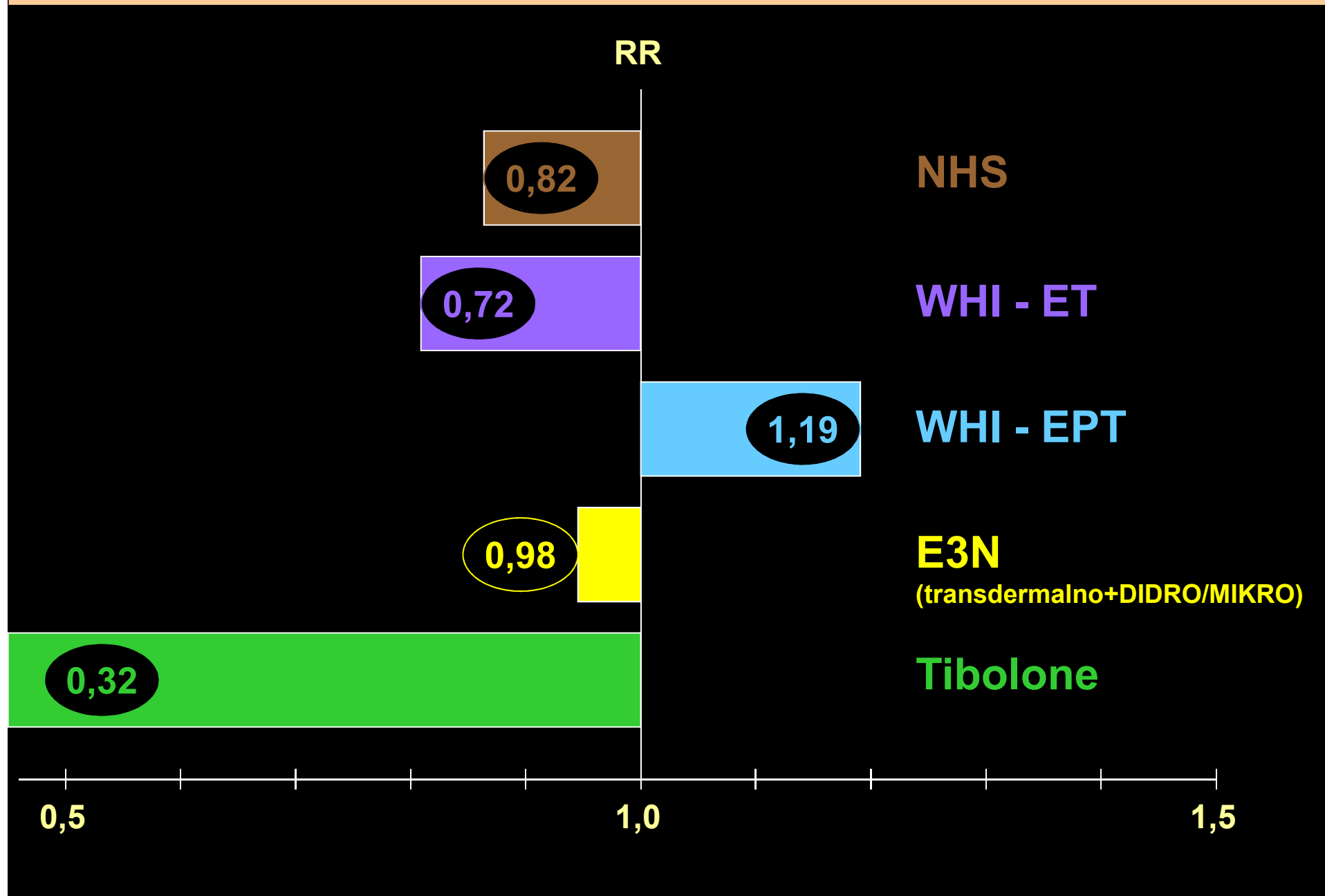
⇒ rak kolona je 3. po učestalosti rak u žena

RIZIK ZA RAK DOJKE: WHI STUDIJE

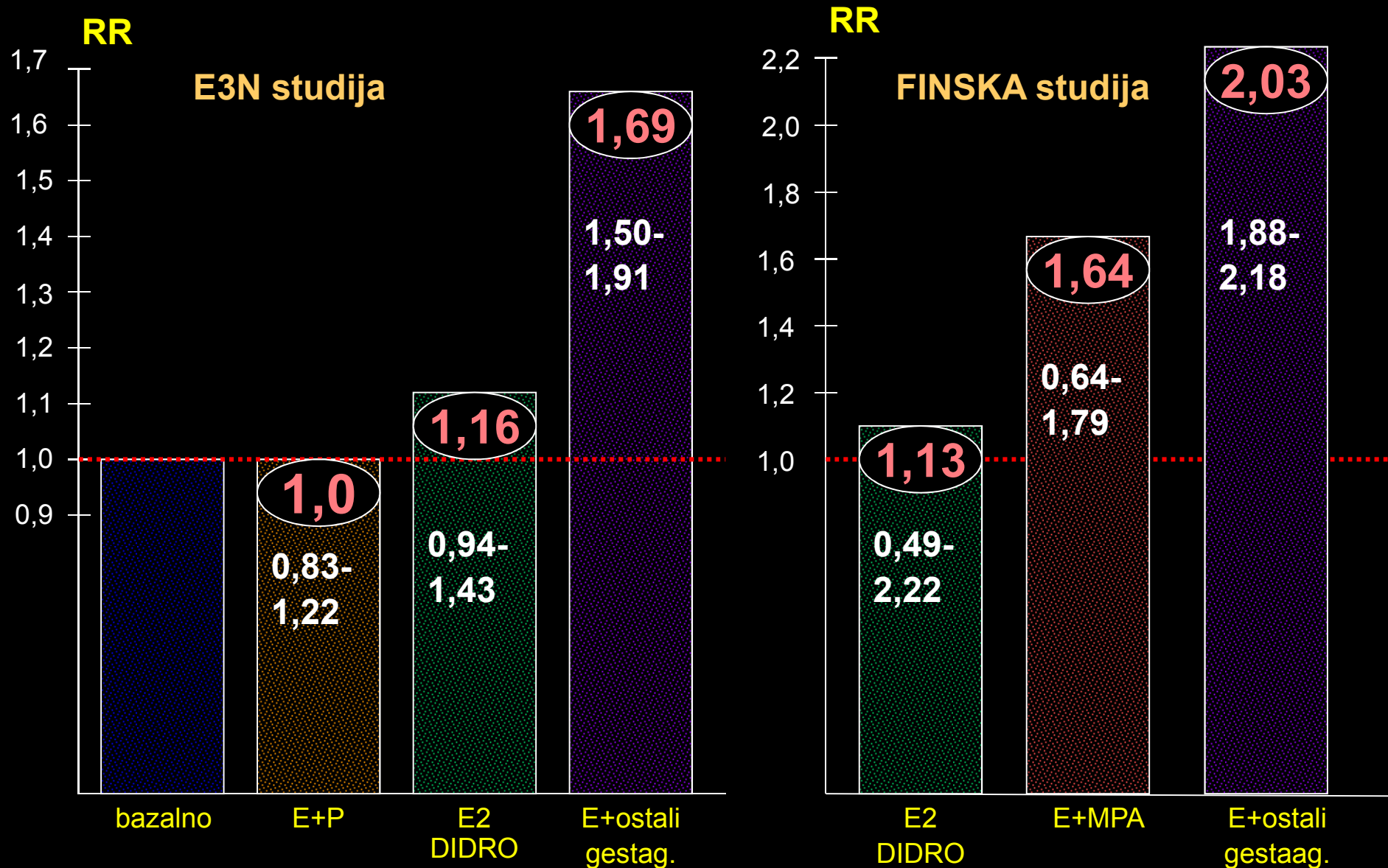


STUDIJA	rizici RR (HR)		
	SVE ŽENE	HNL prvi puta	žene 50-59g.
E + P HNL 5,2 g.	1,24 CI 0,97-1,54	1,06	1,19
E ENL 7,1 g.	0,77 CI 0,59-1,01	- rizik smanjen u svim skupinama	0,72 CI 0,51-0,95

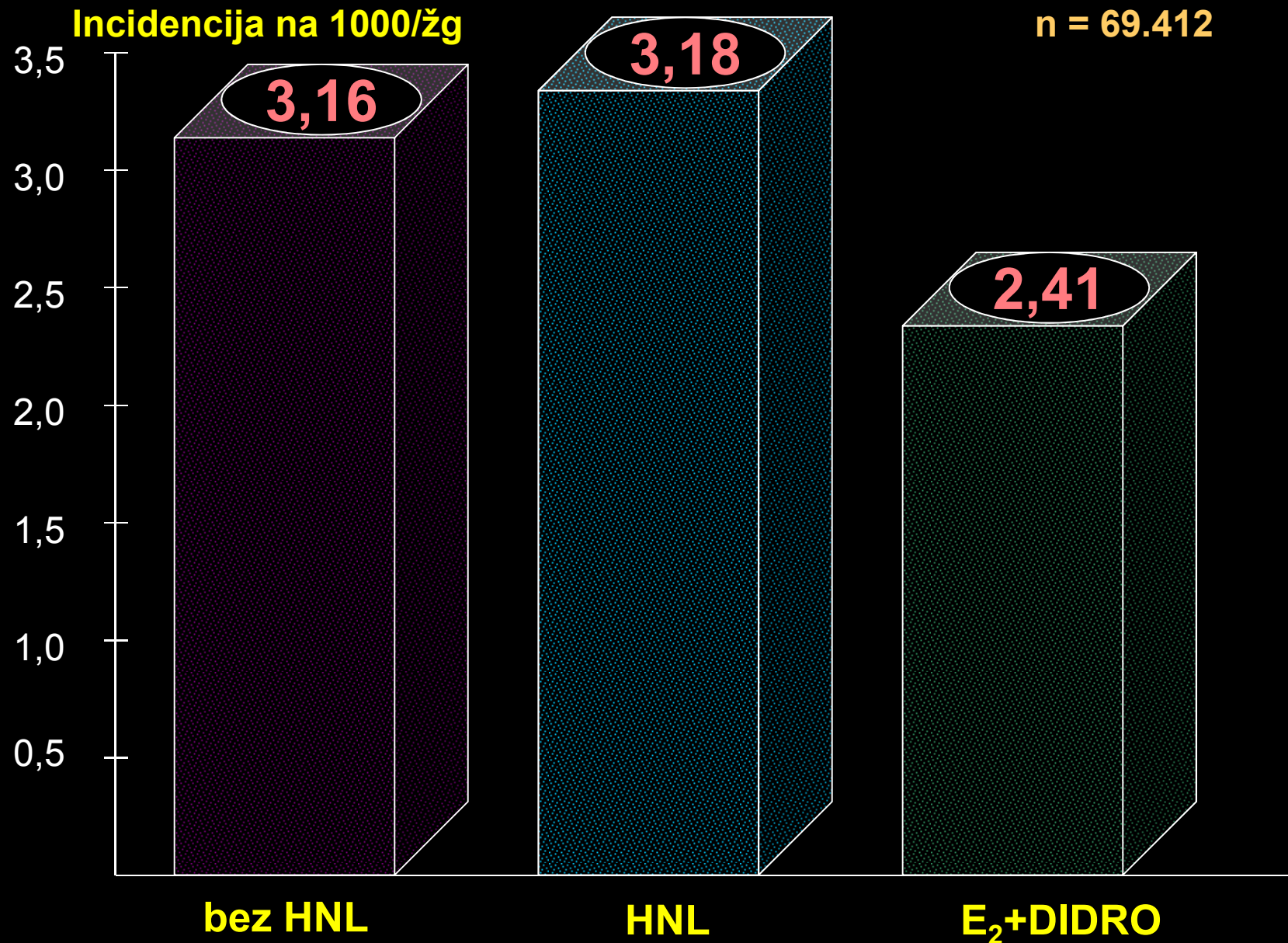
RIZIK ZA RAK DOJKE: mlade žene (50-60g.)



RAZLIČITI PROGESTAGENI: rizik za rak dojke



RAK DOJKE: učestalost u UK-GPRD



HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE: SMRTNOST / SMRTNOST – RAK DOJKE

Smrtnost – sve žene s HNL

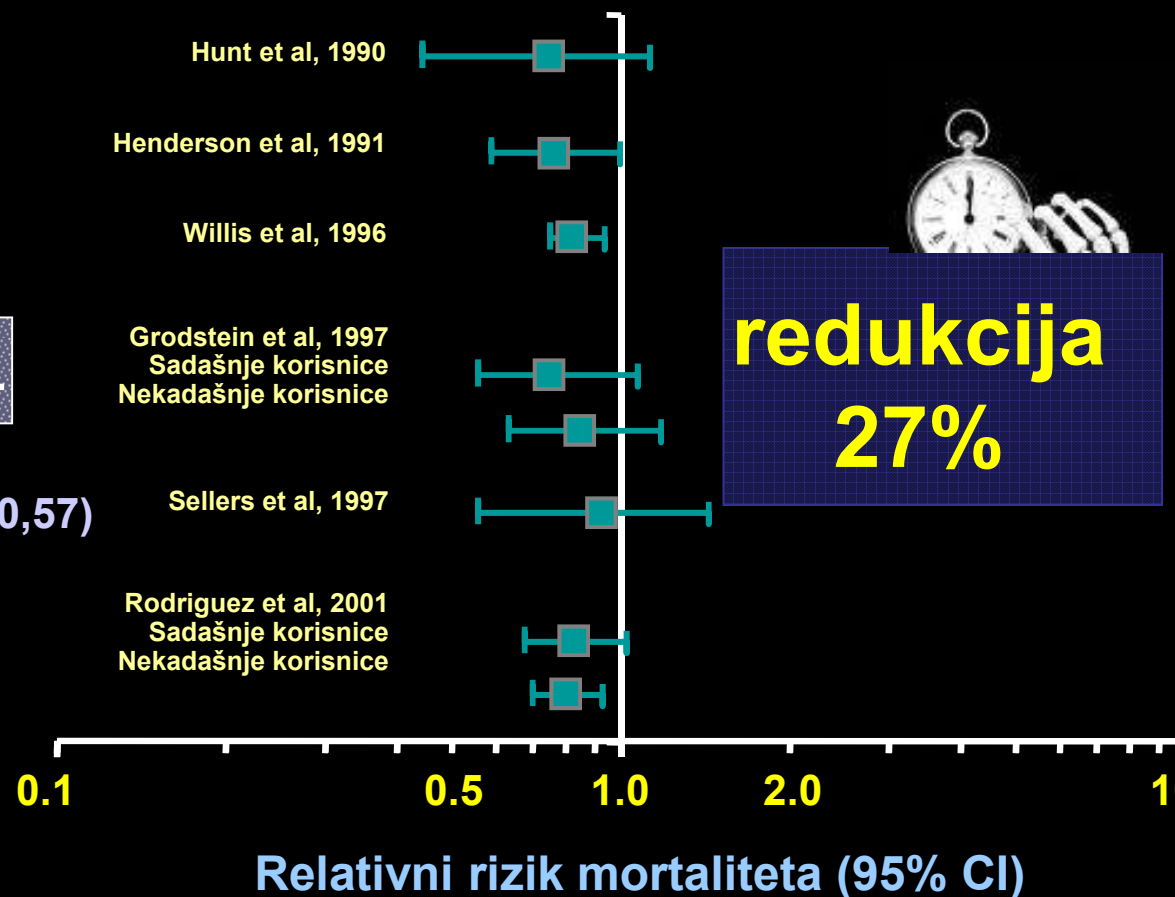
⇒ **snižena** HR 0,75 (CI 0,68-0,83)

Smrtnost – žene 50-60 g. / HNL

⇒ **redukcija 40%** RR 0,61
 ⇒ **KVB** RR 0,27 (CI 0,12-0,57)

Smrtnost – rak dojke

→ **redukcija** HR 0,73 (CI 0,59-0,91)



WHI 28.000 ž. / Salpeter 26.700 ž. / Metaanaliza 48.000 ž. / Newcomb 12.300 ž.

HNL: RIZICI KOJI SU PROMIJENILI NAŠ STAV

RCT

BOLEST

RIZIK

• rak dojke

nedokazano

• rak endometrija

ne postoji (uz progestagene)

• CHD

dobrobit

• moždani udar

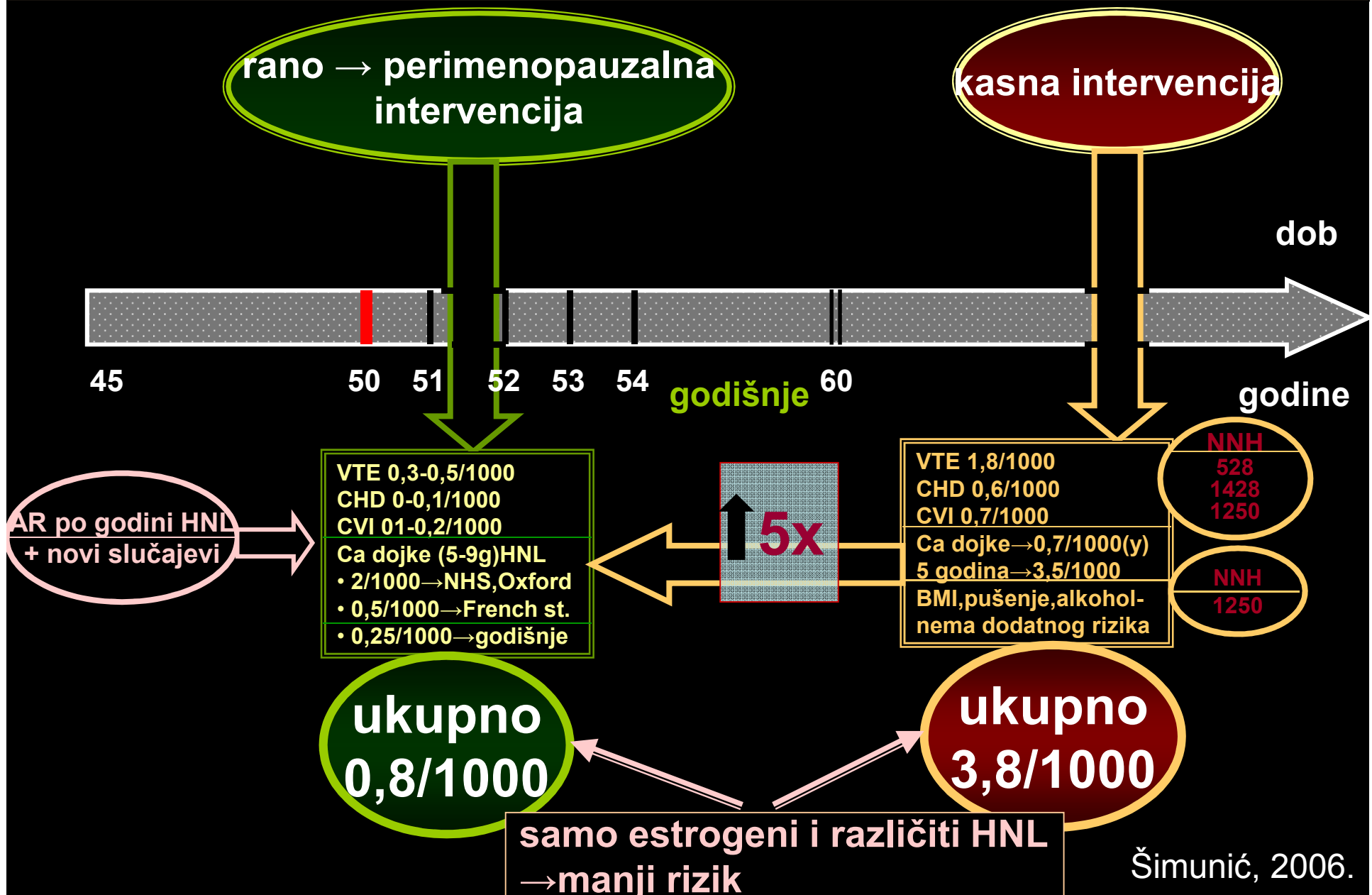
doza / dob

• venske tromboze

doza / put primjene

TIMING HIPOTEZA

POČETAK HNL: razlike u rizicima



HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE: kliničko odlučivanje

rizik uzimanja HNL-a

ILI

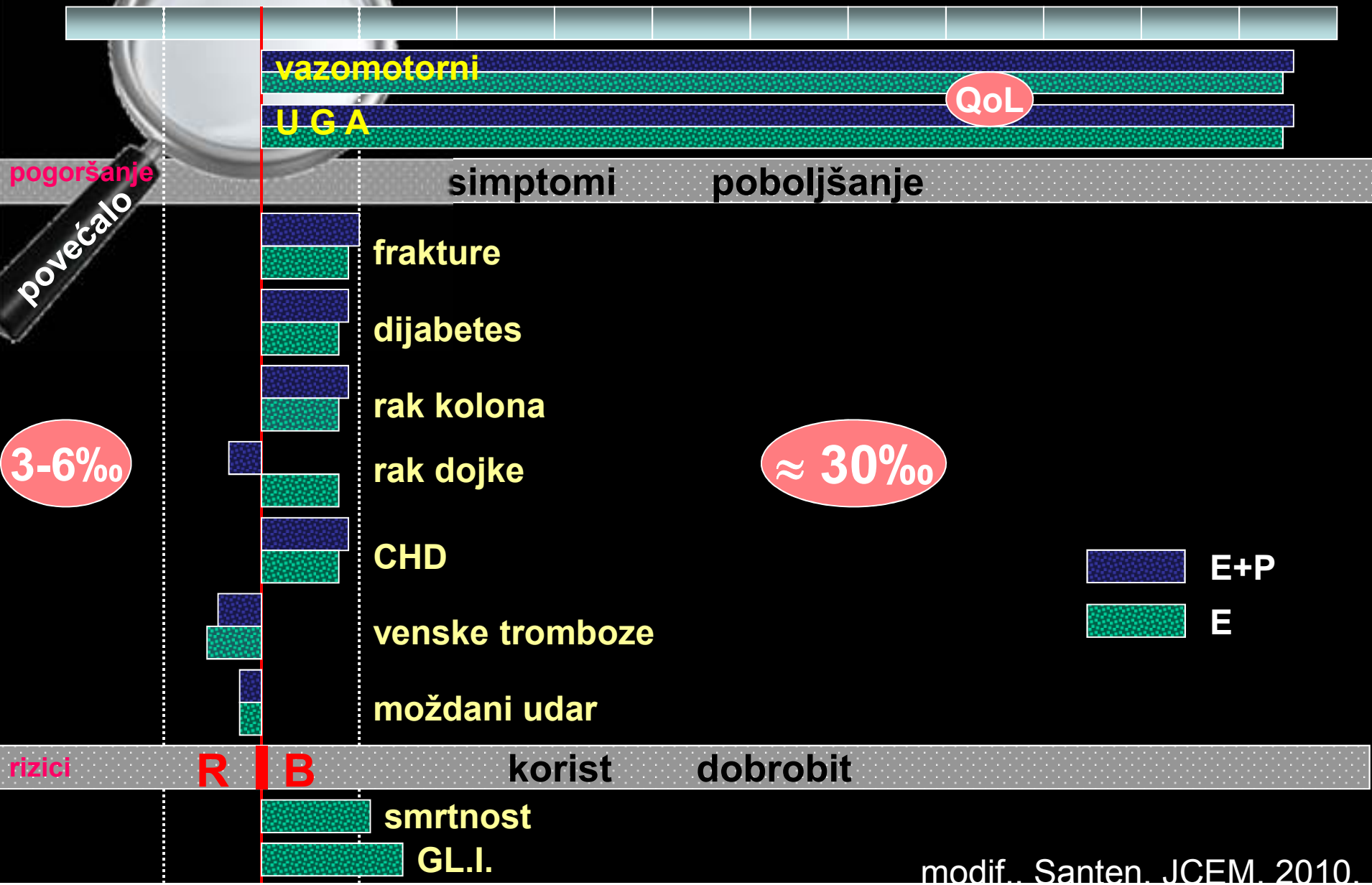
rizik neuzimanja



HNL (MHT) RIZICI I BENEFIT: žene 50-59 G.

broj žena na 1000 žena / 5 godina

100 10 0 10 100 200 300 400 500 600 700 800 900



pogoršanje

povećalo

3-6‰

≈ 30‰

QoL

E+P
E

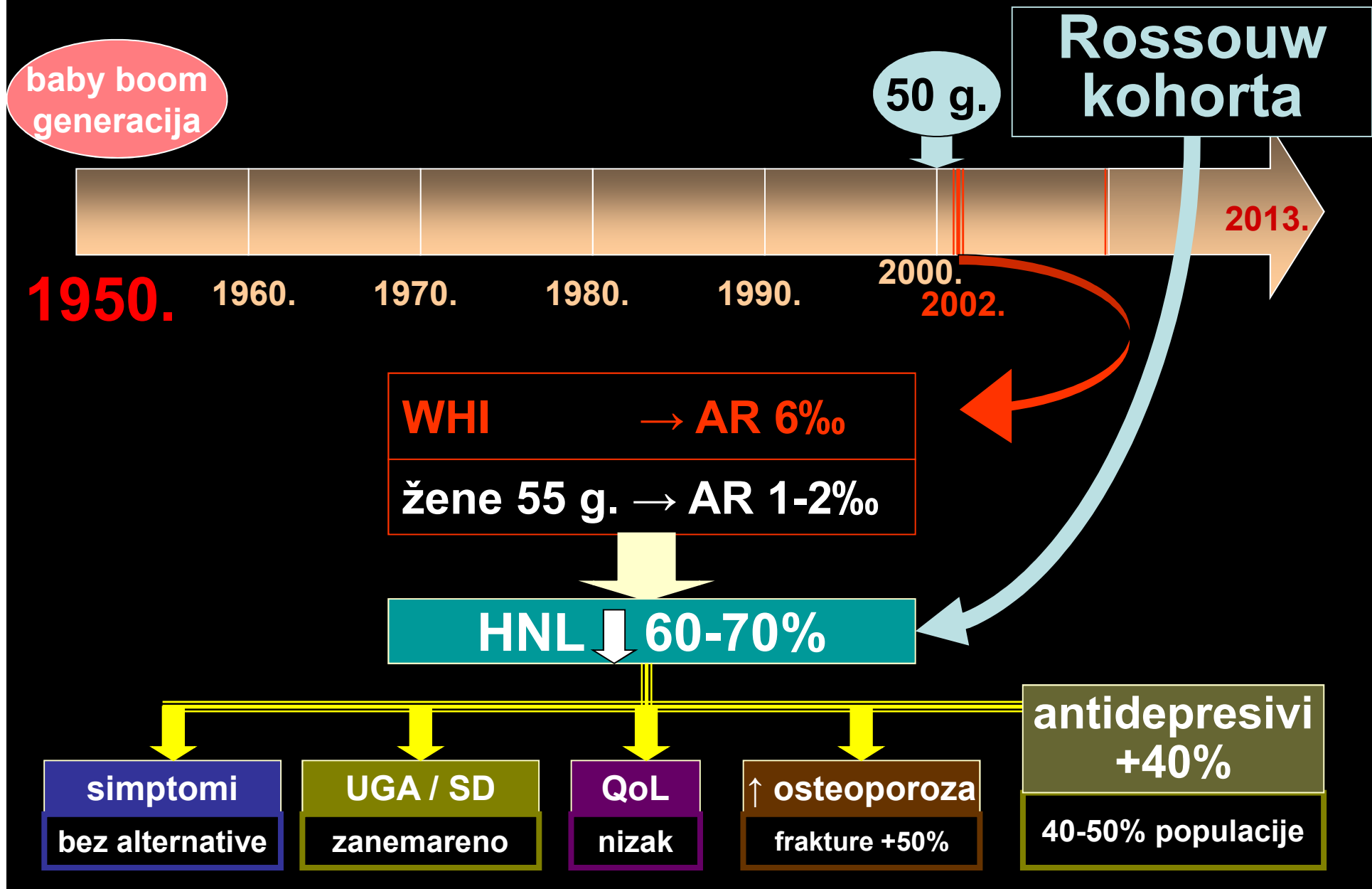
rizici

R | B

korist

dobrobit

MENOPAUZALNA MEDICINA – HNL: 12 g. nakon WHI



POSLEDICE PADA KORIŠTENJA HNL: porast učestalosti prijeloma

HNL korištenje % n = 80955

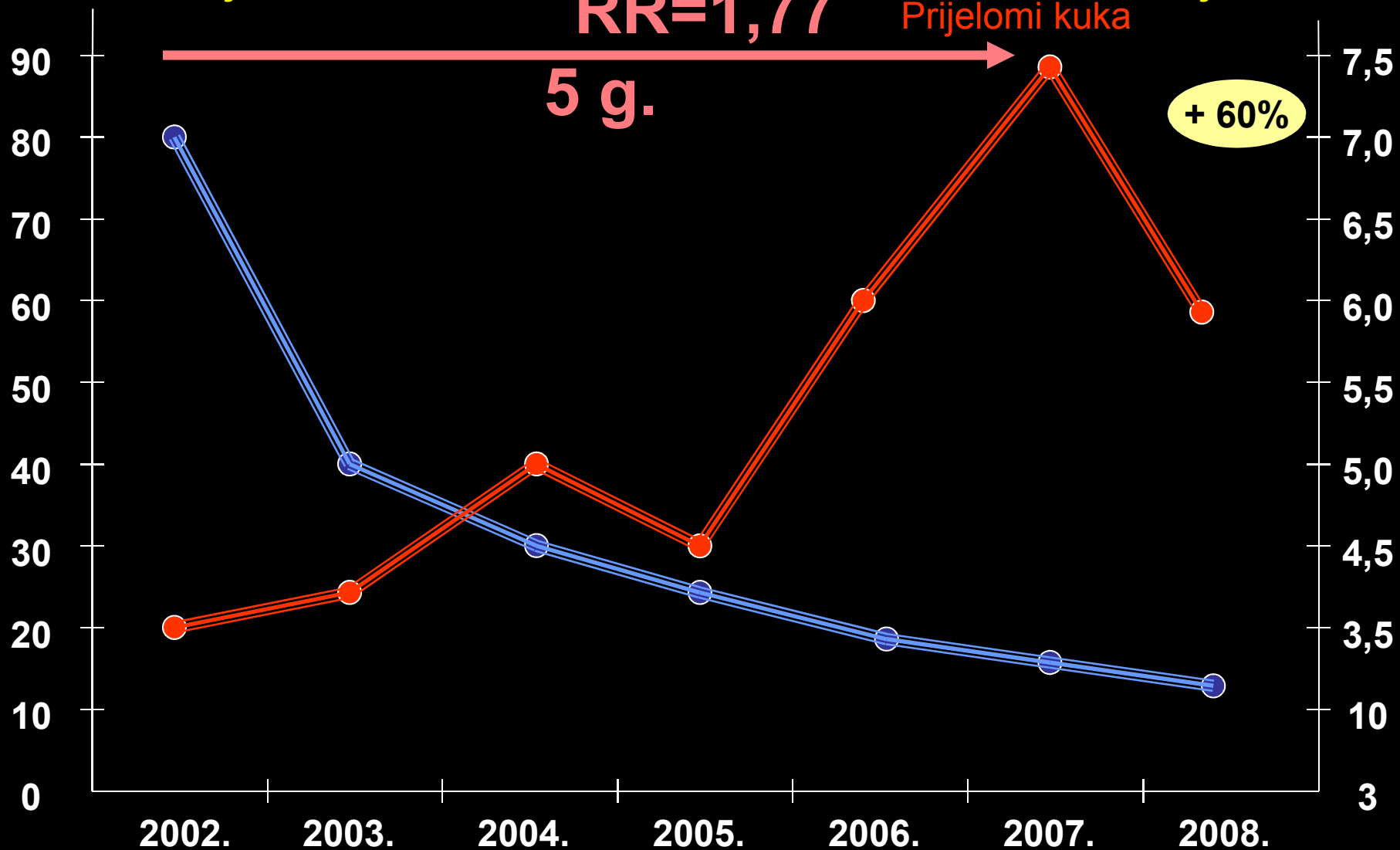
RR=1,77

Prijelomi kuka

Prijelom kuka %

5 g.

+ 60%



3
4 The WHI: have our worst fears come true?
5
6

7
8 *Nick Panay and Anna Fenton*

9
10 EDITORS-IN-CHIEF
11

12
13
14
15
16 The long-term health consequences of the Women's Health
17 Initiative (WHI) studies appear to be finally revealing them-
18 selves more than a decade after publication.

19 In a recent analysis of US census data by Sarrel and col-
20 leagues¹, it is claimed that many thousands of excess deaths
21 resulted in US women who had undergone bilateral oophorec-
22 tomy without adequate hormone replacement. Given the hys-
23 terectomy rate and decline in estrogen use in this group of
24 women, the authors extrapolated which deaths could have

tomy not only have reduced quality of life but also increased
long-term morbidity and mortality⁴.

Although less easy to prove causation, it is likely that the
downturn in use of hormone replacement therapy also had
significant consequences in women who had gone through
natural menopause. A review from our special 'decade post-
WHI' issue of *Climacteric* last year demonstrated adverse
health outcomes thought to have resulted from the downturn
in hormone therapy usage⁵.

Estrogen-only therapy in women aged 50 to 59 declined nearly
79 percent between 2001 and 2011

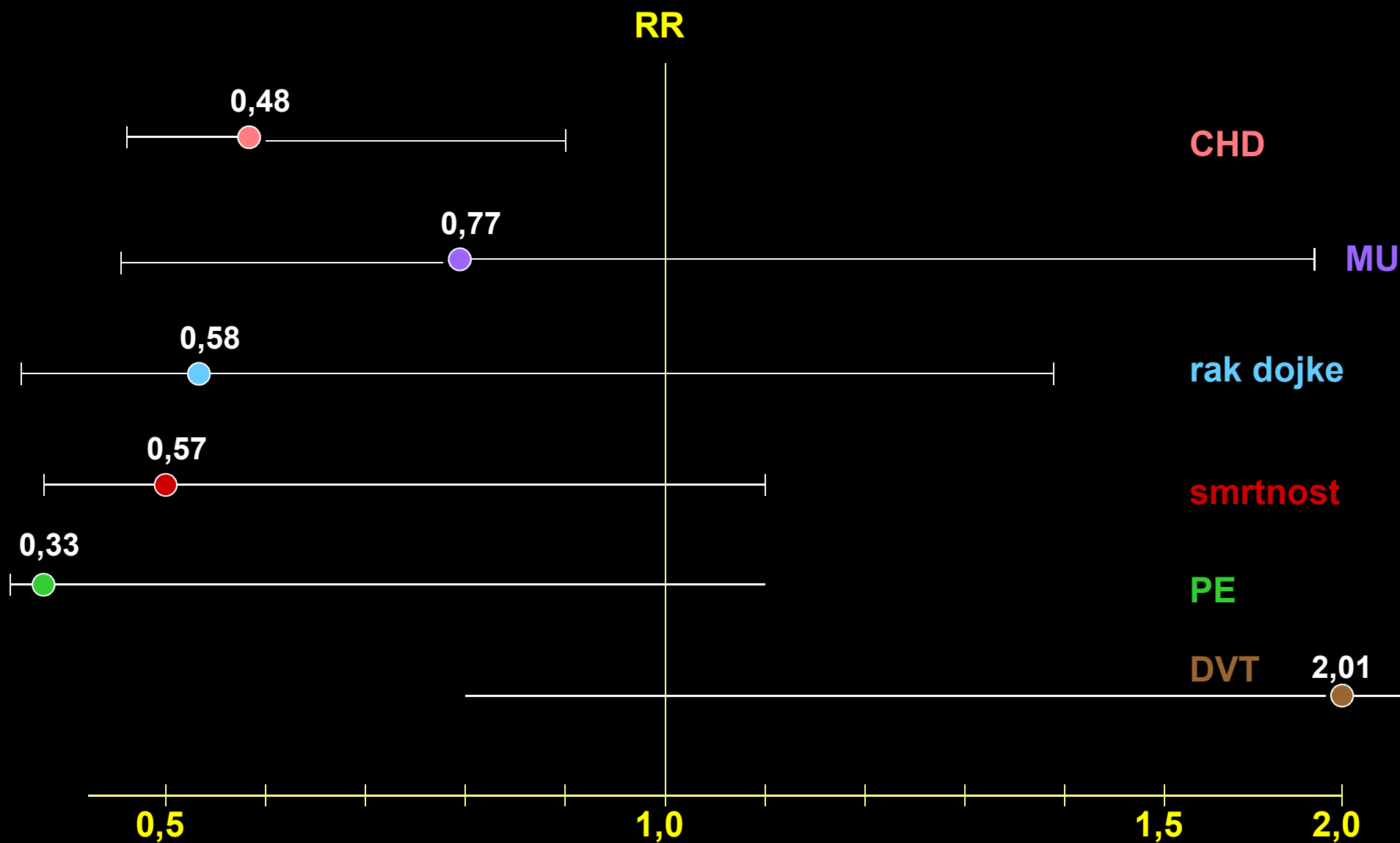
Minimum 18,601 – maximum 91,610 (probably around 50,000)
excess deaths can be attributed to estrogen avoidance!

DOPS STUDIJA: rani početak i dugotrajna HNL → **NE POVISUJU RIZIKE**

Žene 50 g. → 10 do 16 g. HNL (E2+NETA) → normalan RR / BMI 25,2

Dogadjaj/bolest	RELATIVNI RIZIK	
	10 g. HNL	16 g. nalaz
CHD	0,48 (0,26-0,87)	0,61 (0,39-0,94)
DVT	2,01 (0,18-22,16)	0,80 (0,22-2,99)
PE	-	0,33 (0,04-3,21)
MU	0,77 (0,35-1,70)	0,89 (0,48-1,65)
RAK DOJKE	0,58 (0,27-1,27)	0,90 (0,52-1,57)
SMRTNOST	0,57 (0,30-1,08)	0,66 (0,41-1,08)
DRUGI RAK	1,04 (0,60-1,80)	1,21 (0,81-1,82)

DOPS: dugotrajno HNL ne povisuje rizike



MENOPAUZALNA MEDICINA

2013.

Global consensus

rani početak korist za

80% žena

IMS, 2013.

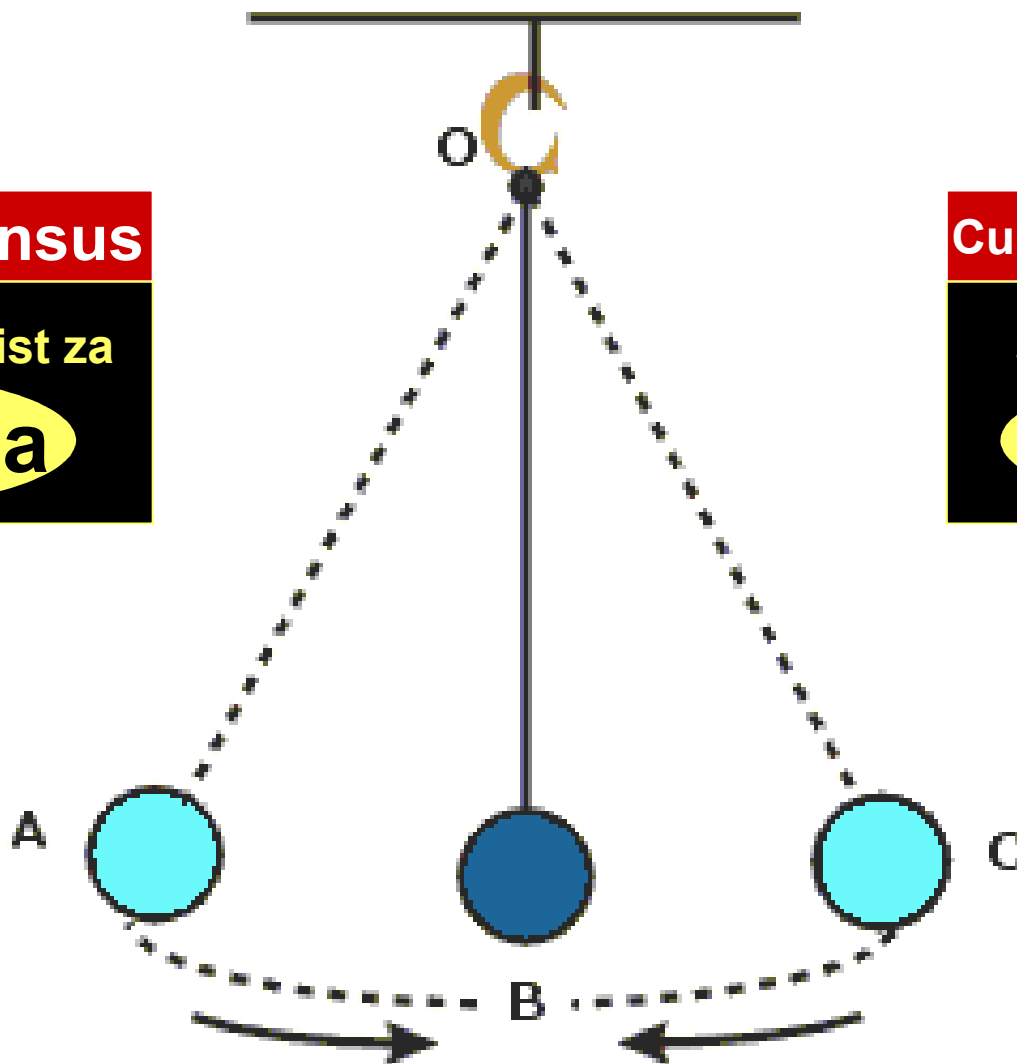
2014.

Current recommendations

samo za simptome

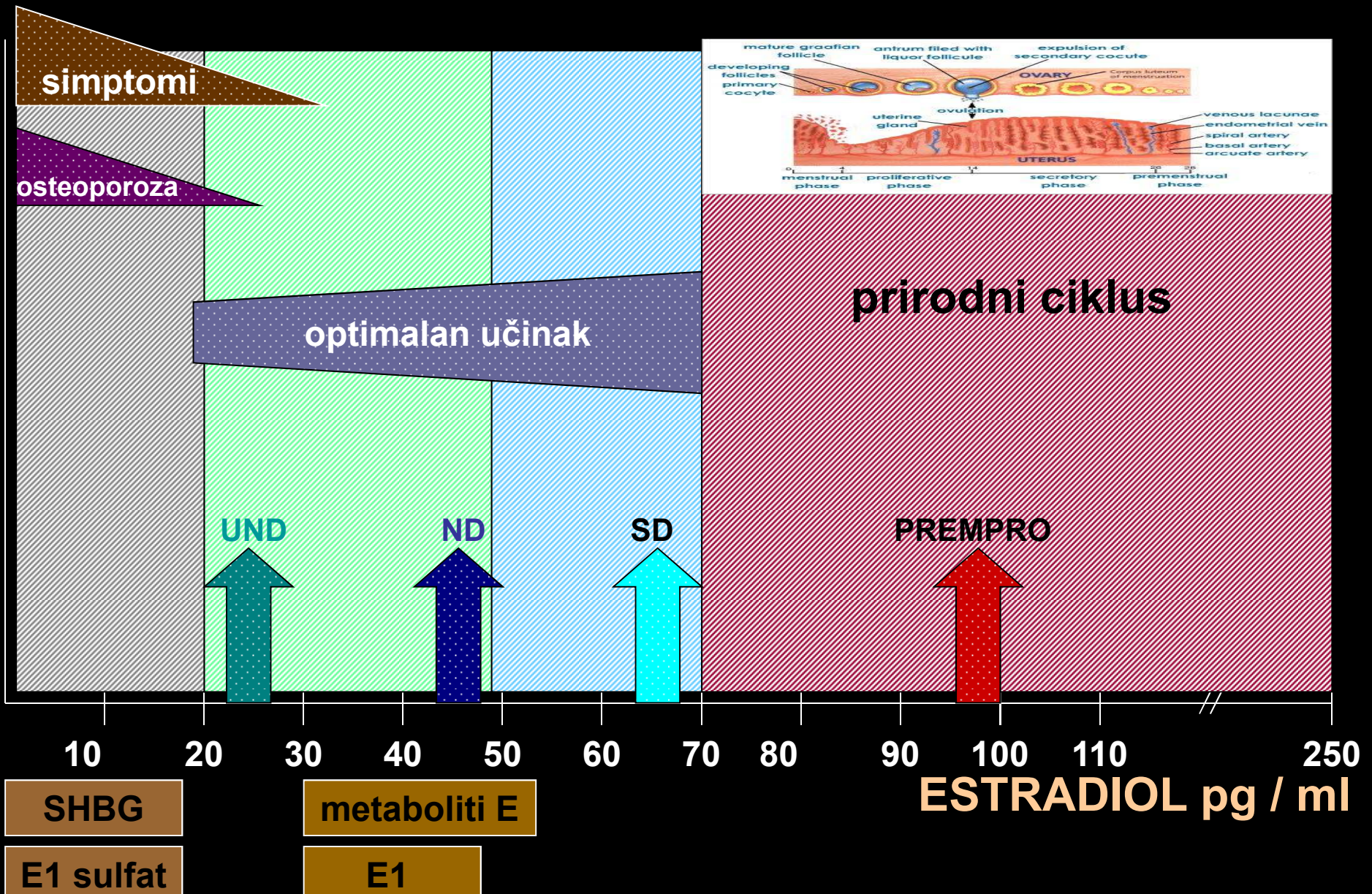
80% žena

FS, 2014.



KLATNO SE IPAK VRATILO!

DOZA HNL-a: razina serumskog E2



HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE: promjena progestagena

- **neandrogeni progestageni**
 - didrogesteron
 - mikronizirani
- **niža doza – trajanje (7-10 dana)**
- **lokalno progestageni**
 - LNG-IUS
 - Crinone / Utrogestan
- **estrogeni + SERM**
 - Bazedoxifene → DUAVIVE
- **SERM s učinkom na simptome**
 - Ospenifen

Nije li problem u progestagenima?

DANAŠNJE MIŠLJENJE WHI ISTRAŽIVAČA

- rezultati su nažalost generalizirani prema starijoj populaciji
- rani početak HNL-a benefit
- žene koje su zbog WHI straha ostale bez HNL-a zakinute su za moguću korist
- debljina, tj. neaktivnost i alkohol daju veći rizik za rak dojke od HNL-a
- **kronične bolesti – učinak HNL-a samo uz rani početak**

Global consensus statement

OPĆE PREPORUKE

- redovita tjelovježba – 150-200 min/tj
- redukcija debljine
- ograničiti alkohol / odustati od pušenja
- redovite medicinske pretrage

HNL/MHT korist ovisna **rizik kao AR**

- početku liječenja
- dozi i vrsti estrogena / put primjene
- **PRIRODNI PROGESTAGENI**
- liječenje individualizirano – personalizirano
 - kontraindikacije – kontrole – trajanje
- u mlađih žena rizici su vrlo niski

GLOBAL CONSENSUS STATEMENT ON MHT 2013.

- HNL je najefikasnije liječenje simptoma
- HNL je učinkovita prevencija osteoporoze i fraktura
- reducira CHD i smrtnost
- najbolji lijek za UGA i spolnu disfunkciju
- rizik za VTE i CVI je mali
- rizik za rak dojke je mali, povezan s gestagenima
- prijevremena menopauza – obavezno HNL
- upitna je rizičnost HNL-a u preživjelih od Ca dojke
- bioidentični hormoni se ne preporučuju

Ove tvrdnje su čvrsto dokazane uz početak HNL-a u ranoj postmenopauzi

- ASRM
- APMF
- ES
- EMAS

- * IMS
- * IOF
- * NAMS

92 zemlje

GLOBAL CONSENSUS STATEMENT on MHT

RCT, opservacijske studije i metaanalize

su dokazale

**da uz početak MHT / HNL i ENL
u perimenopauzi ili do 10 g. od menopauze**

BENEFIT ZNAČAJNO NADMAŠUJE RIZIKE

**doza i trajanje MHT sukladno su cilju
liječenja i sigurnosti, individualizirane su**

korištenje MHT je personalna odluka