

PREDNOSTI ULTRA-NISKE DOZE HNL-A

Dinka Pavičić Baldani

Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Šibenik, 2014

PROMJENA PREPORUKA SVJETSKIH MENOPAUZALNIH DRUŠTAVA, 2013

CLMACE13AC 2013/001-027

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

T. J. de Villiers, A. Piner, N. Finkelstein, M. Gianfranceschi, D. F. Archer, K. J. Raber, S. R. Daniels, A. A. Gosselin, V. W. Henderson, R. Langlois, B. A. Cauley, G. P. Barnes, and D. W. Stanek, on behalf of the International Menopause Society

CLMACE13AC 2013/001-001

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. J. E. Gosselin, C. J. Haines, J. E. Hall, B. A. Cauley, D. W. Finkelstein, and M. Barnes

1. 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

1. 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.

2. 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.

PREPORUKA SVJETSKIH MENOPAUZALNIH DRUŠTAVA, 2013

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

CLMACEAC 2013, 011-22

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. Baker††, S. R. Davis§, A. A. Gompel¶¶, Y. W. Henderson||, K. Langlois||, R. A. Lubot****, G. Pini-Doria||| and D. W. Stanbury|||, on behalf of the International Menopause Society

Dosage should be titrated to the lowest effective dose.

CLMETHR 2014, 011-09

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. De Villiers, M. J. S. Gao†, C. E. Hemm†, J. E. Hays, R. A. Lubot††, D. B. Pines†† and M. Reif†

The dose and duration of MHT should be consistent with treatment goals and safety issues and should be individualized.

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

....the minimum effective dose .. should be used.

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



E₂ - 0.5 mg

eseji kojima se mjerio E2 nisu bili tako precizni
metode kojima se mjerio BMD nisu bile sofisticirane

DEFINICIJA DOZA ESTROGENA

	ULTRA-NISKA	NISKA	STANDARDNA	VISOKA
Mikronizirani 17 β estradiol (mg)	0.5	1	2	4
Transdermalni 17 β estradiol (mcg)	14	25	50	100
CEE (mg)	0.3	0.45	0.625	1.25

1 Lindsay et al *Obstet Gynecol* (1984)
2 Panay et al *CHOICE Climacteric* (2007)
3 Ettinger et al *Obstet Gynecol* (2004)

Warren M. *Menopause Management*, 2008;
Gambacciani M, Genazzani AR. *Maturitas*, 2001

DEFINICIJA DOZE ESTROGENA

PREPARATI REGISTRIRANI U RH

	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 Trisequns, Climen	Femoston 1/10 Novofem	
kombinirano-kontinuirano	Kliogest	Femoston conti Activelle Angeliq Sequidot TTS	Femoston conti mini
monoterapije	Estrofem 2mg Estradot 100 mcg Estraderm 100 mcg	Estrofem 1 mg Estradot 50 mcg Estraderm 50 mcg	Estradot 25 mcg Estraderm 25 mcg

HNL treba započeti s minimalnom učinkovitom dozom koja se odabire u ovisnosti od izraženosti tegoba i vremenu prošlom od menopauze.

Treba se započeti s najnižom učinkovitom dozom:

Preporučene početne doze uključuju:

- 0.5 – 1mg 17 β -estradiol (oralno)
- 14-25 μ g transdermalni (naljepak) estradiol
- 0.3 – 0.45 mg konjuigrani konjski estrogene (oralno)
- 0.5 mg estradiol gel
- 150 μ g intranazalni estradiol



HNL treba započeti s minimalnom učinkovitom dozom koja se odabire u ovisnosti od izraženosti tegoba i vremenu prošlom od menopauze.

prijevremena menopauza
kirurška menopauza
perimenopauza
NISKA DOZA
ciklički
monoterapija



E_2 1mg/P
TTS 25-50 mcg/P
povisiti ovisno o
tegobama



E_2 2mg/TTS 50/ 100 mcg

≥ 1 god od menopauze
ULTRA-NISKA DOZA
kontinuirano-kombinirano
monoterapija



E_2 0.5 mg/P
TTS 25 mcg/P
povisiti ovisno o
tegobama



E_2 1mg /P

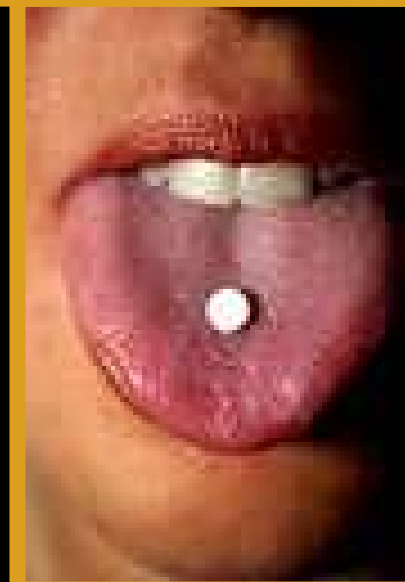
TTS
14 mcg

KADA IZABRATI ORALNI PUT

- U većini normalnih situacija

ZAŠTO ???

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



KADA TRANSDERMALNI PREPARATI IMAJU PREDNOST

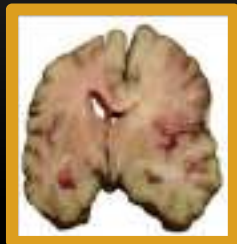
- Kada žena preferira taj put primjene
- Povišen rizik VTE
- Hipertrigliceridemija ?
- Uzimanje lijekova koji induciraju enzime jetre (antikonvulzivi)
- Crijeve bolesti koji utječu na apsorpciju
- Migrene (stalne vrijednosti hormona u cirkulaciji)
- Preosjetljivost na laktozu



SMANJENJE
RIZIKA VTE



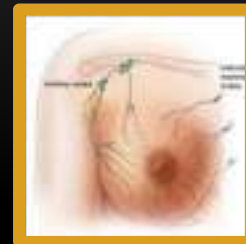
SMANJENJE RIZIKA
MOŽDANOG UDARA



SMANJENJE RIZIKA
KVB
PRIMARNA PROTEKCIJA



SMANJENJE
RIZIKA Ca DOJKE



SMANJENJE
NUS-POJAVA



POSTIŽE LI ULTRA-NISKA DOZA ISTI BENEFIT UZ ISTOVREMENO
SMANJENJE RIZIKA U ODNOSU NA VIŠE DOZE?

KRATKOROČNI
SIMPTOMI MENOPAUZE



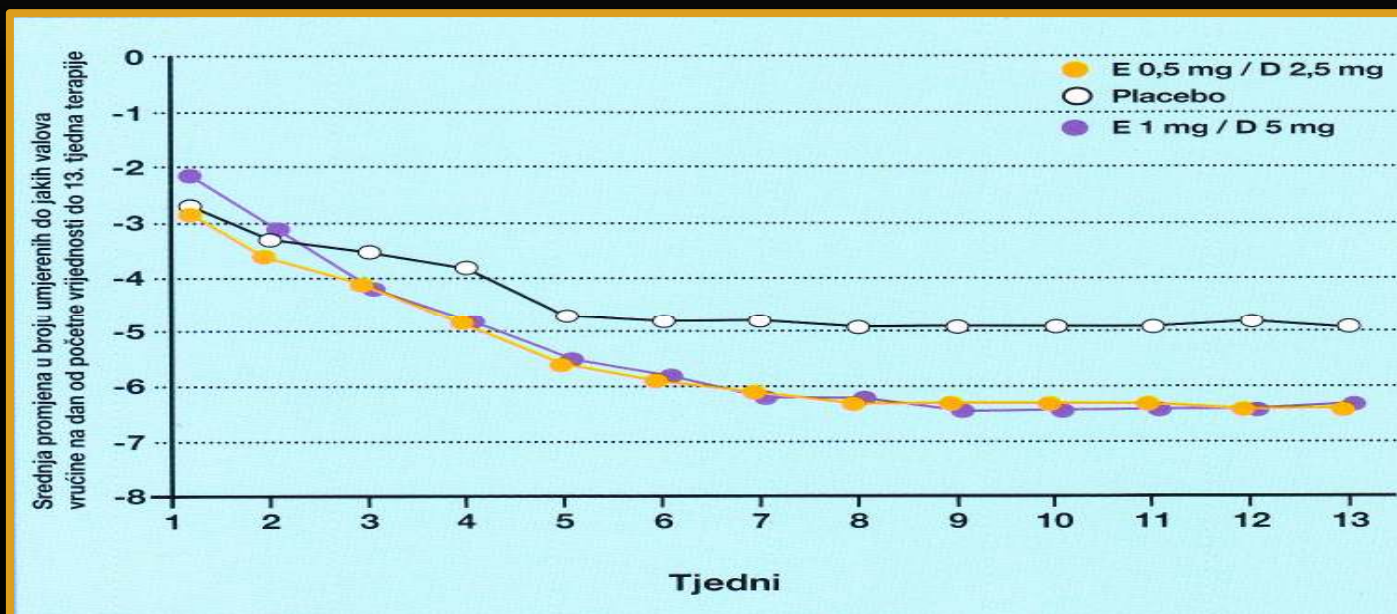
KASNE POSLIJEDICE



ZADRŽAVA LI ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA ISTI UČINAK NA SIMPTOME I POSLIJEDICE MENOPAUZE ???

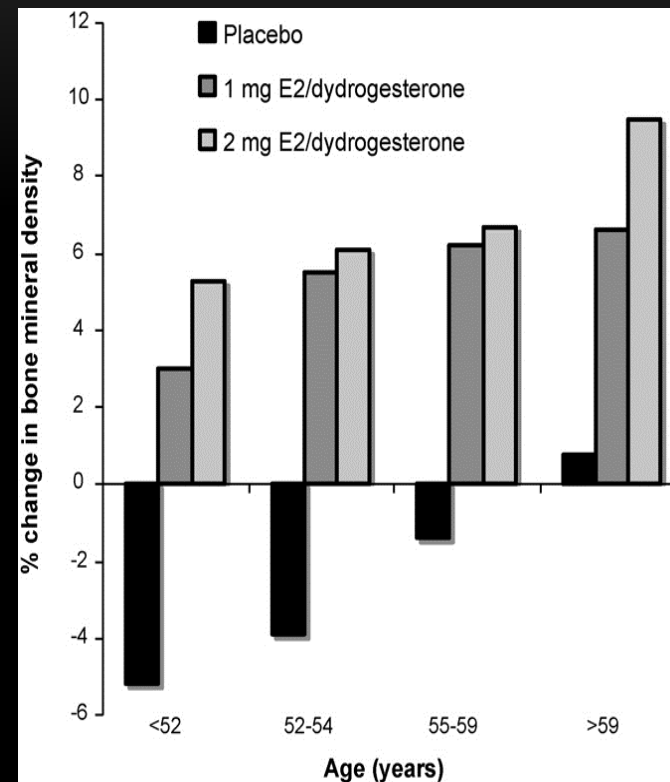
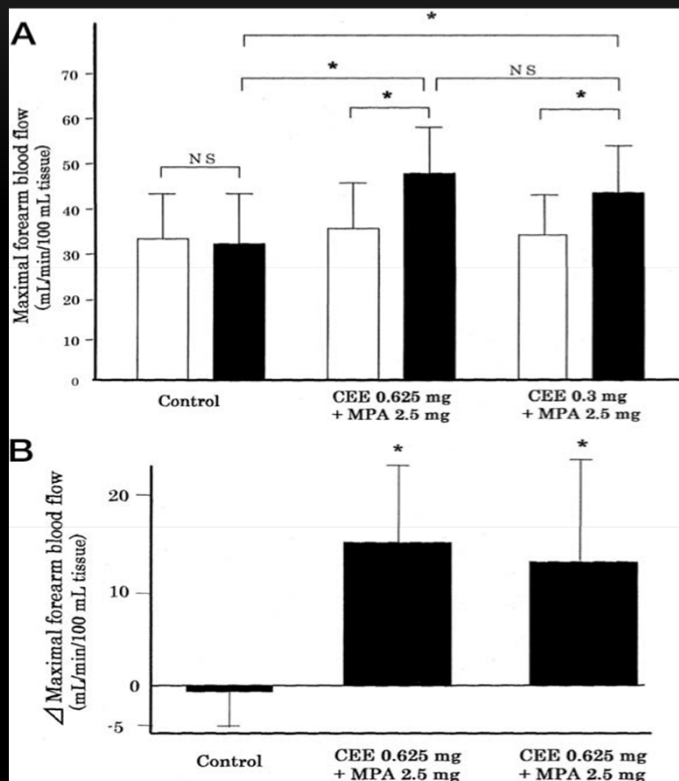


UČINAK ESTRADIOL 0.5MG/DYDROGESTERON 2.5MG NA VALOVE VRUĆINE



Smanjenje valova vrućine uz primjenu E 0.5 mg/D 2.5 mg
komparabilno s primjenom E 1 mg/D 5 mg.

UTJECAJ ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA NA KOST



Ultra-niska doza estrogena učinkovita u sprečavanju gubitka kosti i smanjenju parametara koštane pregradnje

Nema studija o prevenciji fraktura.

Lindsay (HOPE 0.3mg CEE/1.5MPA)JAMA 2002 ; Greenwald Menopause 2005 (0.25mg oral E2)

E/D učinkovit u svim dozama u prevenciji i liječenju osteoporoze analizirano kroz učinak na BMD.

DYDRO nema učinak na smanjenje koštanje pregradnje uzrokovano estrogenom

NUSPOJAVE UZ ESTRADIOL 0.5 MG/DYDROGESTERON 2.5 MG

RJEĐE NUSPOJAVE NEGO UZ
PRIMJENU

estradiol 1mg/dydrogesteron 5 mg

uglavnom blage:

spotting/krvarenje – 5.9%

glavobolja - 0.8%

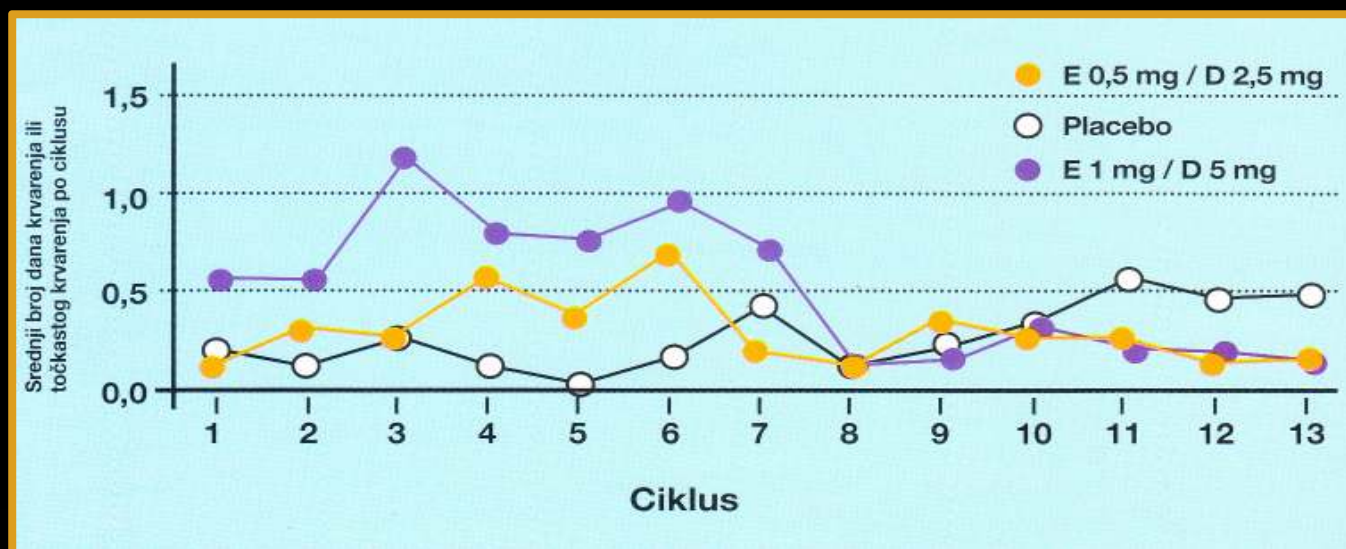
napetost dojki/bol - 3.0%



KONTROLA KRVARENJA UZ ESTRADIOL 0.5 MG/DYDROGESTERON 2.5MG

ULTRA-NISKA DOZA HNL-A POVEZANA S VEĆOM UČESTALOST AMENOREJE U ODNOSU NA NISKU DOZU

amenoreja uz E 0.5mg/D2.5 mg – 91%; amenoreja uz E 1mg/D5 mg- 88%



U prvih 8 mj spotting rjeđi uz primjenu E 0.5 mg/D 2.5mg u odnosu na primjenu E1mg/D 5mg, nakon 8 mj učestalost spottinga bila je jednaka pri primjeni oba preparata

UTJECAJ ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA NA KVB

Reanaliza WHI – standardna doza- primarna protekcija KVB ukoliko se daje u ranoj menopauzi

- **HOPE TRIAL¹ i CHOICE TRIAL² – zaključci**
- ultra-niska doza estroгена ima manje izražen učinak na LDL i HDL, ali ima minimalan učinak na TG i hemostatske učimbenike

¹Lobo RA. Fertil Steril 2001, ²Samsoie G. Climacteric 2010

- **OPSERVACIJSKE STUDIJE**
ultra-niska doza jednako učinkovita
- na vaskularnu reaktivnost
- na antioksidativna svojstva

Wakatsuki Circulation 2003, Rajkumar CMaturitas 2007; Sanada, M. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1303-1309



UTJECAJ ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA NA KVB PRIMARNA PROTEKCIJA



META-ANALIZA NHS

**ULTRA-NISKA DOZA CEE SMANJUJE RIZIK NASTANKA KVB JEDNAKO
UČINKOVITO KAO I STANDARDNA DOZA**

- 0,625 mg CEE - RR 0.54
- 0,3 mg CCE - 0.54

Grodstein F. J Womens Health 2006;15:35-44

POTREBNE SU DODATNE STUDIJE DA SE DEFINITVNO RAZJASNI
UČINAK ULTRA-NISKE DOZE ESTROGENA NA LIPIDE I NE LIPIDNE
KARDIOVASKULARNE FUNKCIJE TE ULOGA U PRIMARNOJ PROTEKCIJI

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 O 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

Simoncini et al., 2006;
Fu. Mol Hum Reprod, 2012

DYDRO DOBROBITNI KARDIOVASKULARNI UČINAK

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

SMANJUJE LI ULTRA-NISKE DOZA ESTROGENA RIZIKE ???



© www.medindia.net



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

Jick H i sur. Lancet 1996;348:981-3



© www.medindia.net

- **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 DRUŠTAVA, 2011



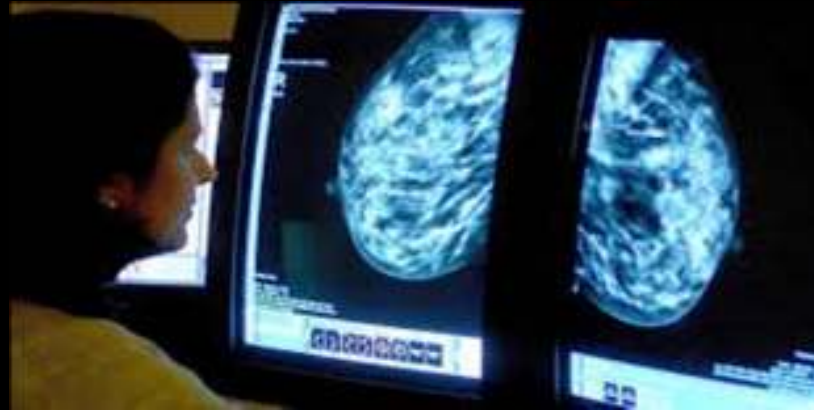
Kod osoba o opterećenom osobnom ili obiteljskom anamnezom za nastanak VTE **mikronizirani progesteron ili dydrogesteron** predstavljaju progestine izbora za žene s uterusom.

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;

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.
Manson JE. *JAMA* 2013;310:1353; Beral V. *Lancet* 2003;362:419. ;Jick SS. *Obstet Gynecol* 2009;113:74. ;Calle EE. *Cancer* 2009;115:936.; Jyttinen HK. *Int J Cancer* 2010;126:48

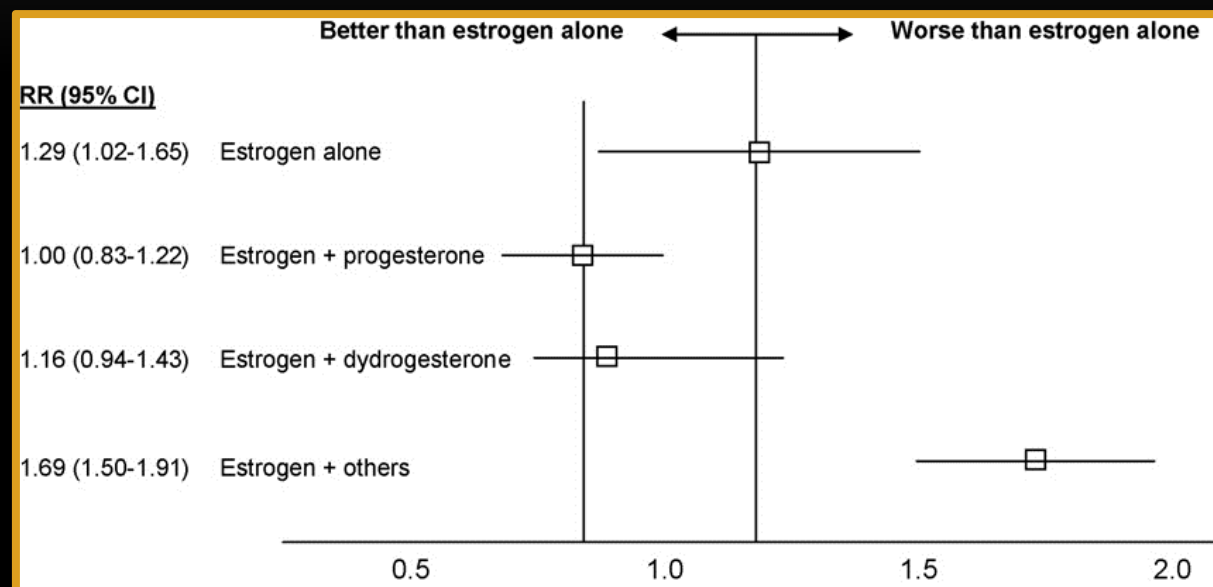


- PRIMJENA PRIRODNOG PROGESTERONA I DYDROGESTERONA IMA ZNATNO MANJI RIZIK NASTANKA KARCINOMA DOJKE U ODNOSU NA PRIMJENU OSTALIH PROGESTINA

Lambrinoudaki I. *Maturitas* 2014; 77: 311–317

E3N STUDIJA

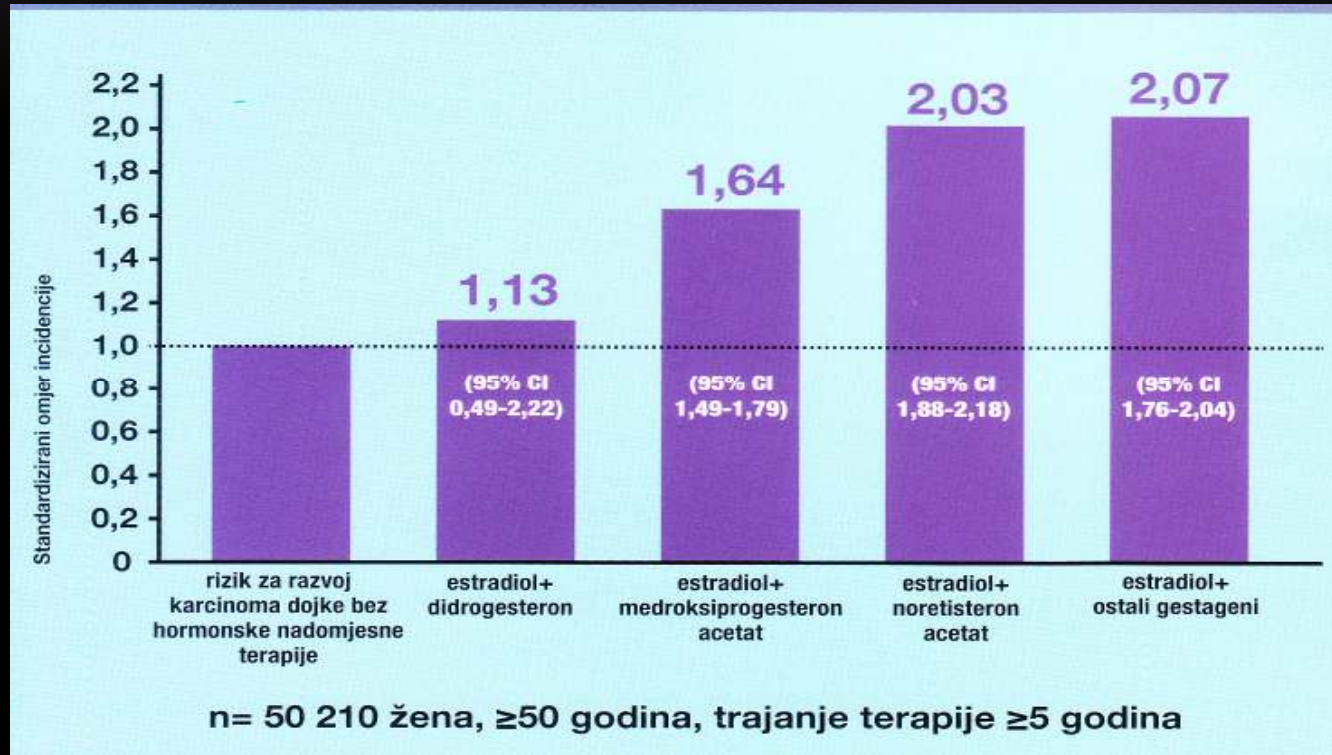
DIO EPIC STUDY (EUROPEAN PROSPECTIVE INVESTIGATION INTO CANCER AND NUTRITION)
80,377 ŽENA U POSTMENOPAUIZI PRAĆENO 8,1 GODINU



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

FINSKA OPSERVACIJSKA STUDIJA

Lyytinen H. Obstet Gynecol 2009;113:65.

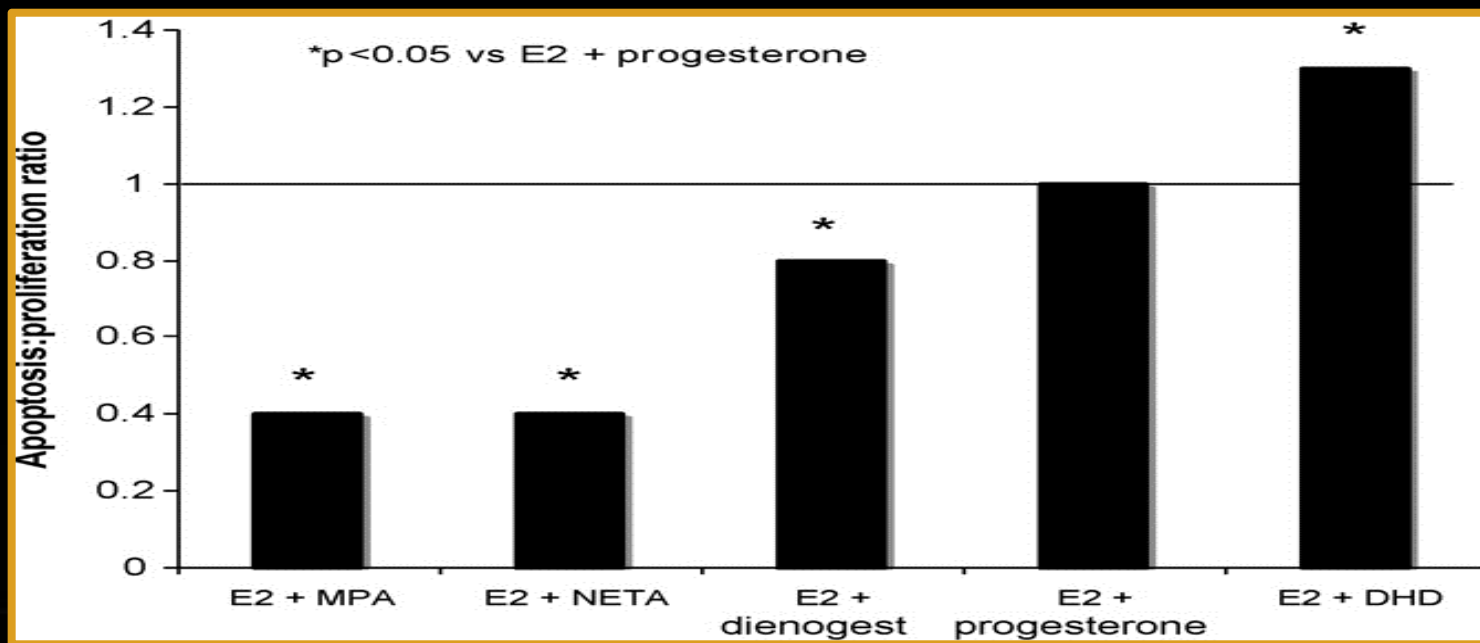


- RIZIK NASTANAKA KARCINOMA DOJKE UZ KORIŠTENJE DYDROGESTERONA NIJE ZNAČAJNO POVIŠEN ZA RAZLIKU OD KORIŠTENJA MPA I NETA

IN VITRO –STUDIJE

DYDROGESTERON:

- inhibira proliferaciju uzrokovanu estrogenima normalnih i malignih stanica dojke
 - inhibira 17-hydroxysteroid-dehydrogenazu
- povisuje odnos apoptoza/proliferacija u stanicama karcinoma dojke



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.



MOŽDANI UDAR I DOZA ESTROGENA

- **RIZIK OVISAN O DOZI**

- CEE 1.25 mg - RR 1.63 (CI 1.18-2.26)
- CEE 0.625 mg - RR 1.35 (CI 1.08-1.68)
- CEE 0.3 mg - RR 0.54 (CI 0.28-1.06)

Grodstein i sur. Ann Intern Med 2000;133:933-41

Podaci pokazuju da kombinacija E₂/DYDRO ne povisuje rizik hemoragičnog moždanog udara.

Mueck AO. Maturitas 2009;65(Suppl.

1):S51-60.



ZAKLJUČCI

- Primjena ultra-niske doze estrogena učinkovito smanjuje subjektivne tegobe povezane s menopauzom te povećava BMD uz istovremenu rjeđe javljanje nus-pojava.
- Dydrogesteron stoji u prednosti u odnosu na druge progestine zbog neutralnog učinka na dojku, VTE i moždani udar.
- Potrebne su dogotrajne studije da bi se odredio učinak ultra-niske doze na smanjenje rizika fraktura, kardiovaskularnih bolesti i modulaciju rizika nastanka karcinoma dojke.



THE Sun

HRT DANGER FOR WOMEN

HRT: IT'S SAFE BUT ONLY FOR 5 YEARS

HRT confusion 'must be ended'

Continued from Page One
The Sun Online

The timeline of turmoil over a drug

HRT IS safe to combat menopause, say experts: After decade of controversy, benefits now thought to outweigh risks

- Guidance from British Menopause Society seeks to reassure patients
- They say GPs should prescribe the treatment to more women

By NICK MCDERMOTT

PUBLISHED: 23:02 GMT, 5 June 2013 | UPDATED: 06:32 GMT, 6 June 2013

PULSE

At the heart of general practice since 1960

Early initiation of HRT 'halves risk of death or CVD'

6 November 2012

IN MY LIFE, I've lived,
I've loved, I've lost,
I've missed, I've hurt,
I've trusted, I've made mistakes,
but most of all,
I'VE LEARNED.