

FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS

A hormonpótló kezelés javallatai és ellenjavallatai

SZŐCZEI BEÁTA DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEBEZETÉS A hormonpótlás még ma is vitatott kérdés az orvosok és a betegek körében is. A beteg csak akkor tud megalapozott döntést hozni a hormonpótló szerek használatáról, ha az orvosoktól megfelelő tájékoztatást kap. Azonban a szakorvosok körében sem egyértelmű a vélemény a hormonpótló kezelés alkalmazásáról, az adagolás mennyiségéről és módjáról. A szakmai vélemény és a közvélemény bizonytalansága elsősorban a 2002-ben a JAMA-ban (Journal of the American Medical Association) megjelent tanulmány miatt alakult ki (1).

Ebbe a tanulmányba postmenopausában lévő, 50 és 79 év közötti, egészséges nőket vontak be, akiknek a méhük is megvolt. A véletlenszerű besorolást követően az egyik csoportjuk (8506 nő) folyamatos együttes hormonpótló kezelésben részesült (napi 0,625 mg CEE + 2,5 mg medroxiprogesteron acetát [MPA]), míg a másik csoport (8102 nő) placebót kapott. 5,2 éves követési idő után a következőket állapították meg: a változókori nőknek az együttes (ösztrogén és progeszteron) készítmény folyamatos adása ellenjavallt, mert hatására szignifikánsan nőtt a szívinfarktusok, más szív-érrendszeri történések, az agyvérzés és a thrombembóliás szövődmények száma a placebót kapó nőkhöz képest. Az emlőrák előfordulását is gyakoribbnak találták. Ugyanakkor csökkent a vastag-, és végbélrákok, a csípőtáji törések valamint a csonttörések kockázata.

A szívinfarktus és a tüdőembólia kockázata röviddel a kezelést követően kezdett emelkedni, az agyvérzés egy-két éves kezelés után vált számottevővé, az emlőrákok pedig a kezelés negyedik éve után váltak gyakoribbá. A vastag-, és végbélrákokra kifejtett kedvező hatás a harmadik év után jelentkezett, míg a csípőtáji törések esetében a kockázat folyamatos csökkenése figyelhető meg a kezelés kezdetétől fogva.

Néhány megjegyzés: a) a megállapítások nem teljesen valóságok, mert a vizsgálatba még 79 éves nőket is bevontak, ami-

kor már hormonpótlást nem szokás adni, és az USA-ban, aki ilyen kísérletekben fizetség ellenében hajlandó részt venni, általában nem a legjobban élő társadalmi csoportba tartozik, tehát valószínűleg sem a táplálkozása, sem az életvitele nem kifejezetten egészséges. b) A szövődmények számának növekedése abszolút kockázatban kifejezve rendkívül csekély volt: 10 000 nőre számítva évente héttel több szívizomelhalás, nyolccal több agyi értörténés és emlőrák fordult elő a hormonpótlásban részesülőknél. c) A vizsgálat egy másik korlátja, hogy csak egyetlen gyógyszerkombináció, egyetlen kezelési módjának hatásait elemezték. Ezért a vizsgálat nem ad módot, hogy elkülönítsük az ösztrogének és gesztrogének hatásait, holott tudjuk, hogy az utóbbinak jelentős szerepe van az emlődaganatok és az érlemeszesedés kialakulásában. d) Azt is figyelembe kell venni, hogy Magyarországon a legkorszerűbb mikrokristályos 17 β -ösztradiolt tartalmazó készítmények honosodtak meg, a CEE-tartalmú készítmények nem nagyon terjedtek el. A progeszteron összetevőként pedig a medroxiprogeszteron-acetát helyett norethisteron-acetátot, dydrogestront és a természetes progeszteront tartalmazó két készítményt alkalmazunk.

A hormonpótlás napi gyakorlatában legritkább esetben fordul elő, hogy az először beállított hormonkészítményt és mennyiséget még öt év múlva is adjuk.

ÁLTALÁNOS MEGGONDOLÁSOK Először is tisztázni kell, melyik változókori nőnek hasznos a hormonpótlás, milyen mennyiségben és milyen módon adagoljuk. Néha nehéz a választás, mert olyan kezelés elrendeléséről van szó, amelyről nem dolgoztak ki farmakoterápiás klinikai irányelveket, holott bonyolult gyógyszeregyütteseket és adagolási módokat alkalmazunk, és egyre-másra új termékeket is bevezetnek.

A változókori tünetek jelentősen befolyásolják a nők életminőségét. Fokozott ingerlékenység, sokszor ok nélküli hangulatváltozások, alvászavarok, fokozott fáradékonyság, kellemetlen szédülés, amelynek háttérben semmilyen szervi elváltozást nem találnak. Ezek a tünetek már akkor megjelennek, amikor még a havivérzés rendszeres. Ezeket a tüneteket követik a hőhullámok, éjszakai izzadás, libidócsökkenés, hüvelyszárazság, ezzel összefüggően a gyakoribb hüvelyi fertőzések. Néhány évvel a vérzés elmaradása után megjelennek

Levelezési cím:

Dr. Szőcsei Beáta

Fővárosi Szent István Kórház

Nőgyógyászati Osztály

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Telefon: (36-1) 316-3247, (36-30) 914-6062 Távmásoló: (36-1) 316-3247

E-posta: szoczei@freestart.hu

a mozgásszervi panaszok, derékfájás, amelynek hátterében sokszor a kezdődő csontritkulás áll.

A hormonpótló kezelés leggyakoribb célja a változókor mérsékelt vagy súlyos tüneteinek enyhítése, a csontritkulás megelőzése, és a hüvelyhám sorvadásából adódó panaszok enyhítése, a hólyagsérv és a következményes vizeletelcsepeges megelőzése.

A beteg panaszai alapján, kellő felvilágosítás után, az ő döntésével szabad a hormonpótló kezelést elkezdni, megfelelő kivizsgálások után.

MILYEN VIZSGÁLATOK SZÜKSÉGESEK? Részletes egyéni és családi kórelőzmény, belgyógyászati vizsgálat, vérnyomásmérés, vérékép, szérum lipidek, FSH, TSH és ösztadiol, a Leyden-faktor vizsgálata. Továbbá nőgyógyászati vizsgálat, méhnyak- és emlőrákszűrés, hasi- és hüvelyi ultrahangvizsgálat, a méhnyálkahártya vastagságának mérése.

A HORMONPÓTLÓ KEZELÉS ELLENJAVALLATAI

- Májbetegség, vagy idült súlyos májműködési zavar.
- Emlő- vagy méhtestrák (2).

A hormonpótló kezelés a leiomyomák kiújulásához vezethet, ezért gondos követés szükséges. Előzetes thromboembóliák esetén gondos mérlegelés kell, előzetes vizsgálatok alapján (2).

AZ ADAGOLÁSI MÓD MEGVÁLASZTÁSA Méheltávolításon átesett nők biztonságosan szedhetik egymagában az ösztrogént, de meglévő méh esetén, gesztagénnel kiegészített kezelés szükséges a méhtestrák kockázatának csökkentése céljából. Ez adagolható oly módon is, hogy csak ösztrogén kezelés mellett 3 havonta tíz napig adunk gesztagént. Ilyenkor fél évente az enhdometrium vastagságát meg kell mérni, és ha 4 mm-t meghaladja, szövettani vizsgálat szükséges.

SAKASZOS VAGY FOLYAMATOS KEZELÉS? Ez függ a beteg korától és attól, hogy mennyi ideje maradt el a vérzése, vagy még előfordul 2-3 havonta menstruáció, de nem rendszeresen. A szakaszos kezelés a változókor körüli években ajánlható azoknak, akiknél rendszertelenül és néha nagyon erősen jelentkezik vérzés. A hormonokat méhkaparást követően adjuk, ha a szövettani vizsgálat a hormonális változásnak megfelelően fokozott ösztrogén hatást mutat. Ilyenkor a szakaszos hormonpótlás előnye: szabályos, jól kiszámítható vérzések, az újabb méhkaparás és az esetleges méheltávolítás elkerülése. Ezeknél a hölgyeknél a ciklikus hormonpótlás mellett is egy idő után, amikor a saját petefészkek-működés teljesen kimerül, hormonok nélkül vérzés már ismét nem jelentkezne. Ekkor 2-3 hónapig érdemes folytatni még a szakaszos hormonpótlást, majd átállni egy folyamatos kezelésre, mely nem hozza vissza a vérzést.

A folyamatos, kombinált hormonpótló szerek adása akkor javasolt, ha legalább egy éve már nincs vérzés, de a kellemetlen

hőhullámok stb. végett, illetve a csontritkulás megelőzése érdekében javasolt a hormonpótlás.

AZ ÖSZTROGÉN ÉS GESZTAGÉN KIVÁLASZTÁSA A 17 béta-ösztadiol és más szintetikus ösztrogének hatékonysága és mellékhatásai hasonlóak. A forgalomban lévő közel 30féle hormonpótló szer közül egyértelműen nem dönthető el, hogy melyik javasolt, ez az orvos választása. Az ösztrogén és a gesztagén külön tablettában vagy együttes készítményként adható. A tabletták összetétele a következő lehet:

- 0,625 mg konjugált ösztrogén és 2,5 vagy 5 mg medroxyprogeszteron acetát naponta egyszer,
- 0,625 mg konjugált ösztrogén egymagában 14 napon át, majd a 15-28. napon
- 5 mg medroxyprogeszteron-acetáttal együtt,
- 1 mg ösztadiol és 0,5 mg noretindron naponta egyszer,
- 5 mikrogramm etinil-ösztadiol és 1 mg noretindron naponta egyszer,
- 3 napig 1 mg ösztadiol majd 3 napig 1 mg ösztadiol és 0,09 mg norgestimát.
- Ez az adagolási rend ismétlődik megszakítás nélkül.
- Az együttes bőr- (transzdermalis) tapasz 0,05 mg ösztadiolt és 0,14 mg noretindront vagy 0,05 mg ösztadiolt és 0,25 mg noretindront tartalmaz, melyet hetente kétszer kell felhelyezni,
- Tibolon, amely nem hormonális készítmény, de ösztrogén szerű hatású,
- Szója készítmények (fitoösztrogén).

MILYEN FORMÁBAN HASZNÁLJUK A HORMONPÓTLÁST? Általában a beteggel megbeszélve, az ő számára legelfogadhatóbb módon döntünk a tablettás, a bőrtapasz vagy a hüvelyi alkalmazásról. Érzékeny bőrű nők általában előnyben részesítik a szájon át szedhető készítményeket. A bőrön át ható készítmények viszont alacsonyabb keringő ösztrogénszint mellett biztosítják a megfelelő ösztadiolszintet, amely lehetővé teszi kisebb mennyiségű ösztrogén naponkénti bevitelét. A vasomotoros panaszok kezelésére hatásosabbak, és gyorsabban hatnak a bőrtapaszok. Ezeknek az is előnye, hogy velük elkerülhető a májon keresztüli lebontás is.

A szájon keresztüli hormonkezelés sokkal több változást okoz a véralvadási rendszerben és a lipidszintekben. Növekszik a prokoagulánsok szintje és csökken az antikoaguláns protein S-faktor és az antitrombinszint. Ez komoly véralvadási változást okozhat, és vérrögösödéssé hajlamos állapotot hozhat létre (3-4). Akinek a családjában előfordult thromboembolia, annak inkább a bőrtapasz ajánlott.

Hüvelyszárazság esetén legjobb a helyileg alkalmazott ösztadiol tartalmú hüvelykrém vagy az ösztadiol-hemihidráttal tartalmazó hüvelytabletta (5).

MEDDIG TARTSON A KEZELÉS? A hormonpótló kezelés általában néhány évig tart. Akiknél már a perimenopausában el kellett kezdeni panaszaik, rendetlen vérzésük és rossz közérzetük mi-

att, azoknál a vérzés teljes elmaradása után más gyógyszerre váltunk, majd addig folytatjuk, amíg egyre kisebb hormonmennyiségű készítmény is elég a panaszok megszüntetéséhez. Általában 55 éves kor körül fokozatosan csökkentve az adagokat, a hormonpótlást teljesen elhagyjuk. Ez nagy különbség az USA és az európai országok között, hiszen mi 60 éves kor után már egyáltalán nem alkalmazunk hormonpótlást, míg az Egyesült Államokban még 70 év felett is. 55. életév után – amire JAMA-ban megjelent tanulmány is utal – a mellékhatások és thrombembóliás szövődmények veszélye lényegesen fokozódik a hormonkezelés hatására (6-7).

A HORMONPÓTLÁS MELLÉKHATÁSAI Okozhat puffadást, súlygyarapodást, émelygést, emlőérzékenységet, fejfájást. Sokan ezért abbahagyják. Súlygyarapodás azonban nem jön létre azoknál, aki a hormonpótlás mellett egészséges életmódot folytatnak (rendszeres mozgás, egészséges táplálkozás), sőt sok nő a hormonpótlás mellett könnyebben fogy le.

A hormonpótló kezelés növeli az emlőszövetek sűrűségét (denzitását), s így nehezíti a mammográfiai vizsgálat értékelését (8-9). Talán ezzel magyarázható, hogy az ún. köztes rákok (intervallum carcinomák) gyakoribbak. De azoknál is fokozottabb az emlőszövetek sűrűsége, akik nem vagy idősebb korban születtek (10-11). Az 55 évesnél fiatalabbaknál még alig lehet különbséget tenni a hormonpótlásban részesülők és nem részesülők emlősűrűsége között. 55 év felettiéknél viszont 8%-kal észleltek nagyobb denzitást a csak ösztrogént és 19-24%-kal az ösztrogén-gesztagén készítményt szedőknél. Az emlősűrűség a hormonpótlás abbahagyása után gyorsan csökken, két hét alatt visszafejlődik. Ezért, ha a kezelést mammográfia előtt két héttel felfüggesztjük, az eredményt ugyanúgy lehet értékelni, mint a hormonkezelést nem kapó asszonyoknál (13).

NÉHÁNY ADAT MÉG A HORMONPÓTLÁS ÉS AZ EMLŐRÁK ÖSSZEFÜGGÉSÉRŐL Ezek közlését azért tartom fontosnak, mert a hormonpótlás ellen többnyire legnagyobb érv az emlődaganatok kialakulásának fokozott veszélye. Azonban 2006 januárjában az „Endocrin Treatment and Prevention of Breast and Gynecological Cancer,” című kongresszuson Kronenberg nevű svéd előadótól elhangzott, hogy 50 éves kor alatt a HRT nem fokozza az emlőrák kialakulásának veszélyét. Ezt az észrevételt azzal támasztotta alá, hogy az emlő rosszindulatú daganatainak háttérében 40%-ban egyértelműen genetikai eltérés bizonyított. A 17q 11.2.-22 kromoszómához kötött öröklődés, kialakulása azonban többtenyezős. Egyéb kialakulásában részt vevő okok lehetnek a HER-2-fehérje megjelenése, mely génvesztést okozhat. A CB 11-monoclonális antitest kövéreknél (BMI 22,3 felett) ugyancsak génkárosodáshoz vezethet. Az insulinhoz hasonló growth-faktor genotípusban való előfordulása a várandósság alatt az emlőtérfogató növekedésével ugyancsak okozhat emlőrákot. A nagyobb emlő önmagában is veszélyeztetettebb, mint a kicsi. A Leptin-szint emelkedés, mely minden testes nőben és a PCO-betegekben emelkedik szintén bizonyítottan, emeli az emlődaganatok veszélyét, tehát a kövér, esetleg még cukorbeteg,

nagy emlőjű nők hormonszedés nélkül is gyakrabban betegszenek meg emlőrákban. Ha az ilyen alkatú hölgyeket kihagyjuk a hormonpótlásból, lehet, hogy nem lenne bizonyítható az emlőrák gyakoriságának fokozódása hormonpótlás esetén. Az emlőrák nem megelőzhető, de időben kiszűrhető, és még jól gyógyítható. A hormonpótlás feltétele az évenkénti emlőrákszűrés. Az is lényeges, hogy ma már a génelterések (BRCA1, BRCA2, BRCAX) szűrésére is van lehetőség, és az interleukin- α és - β fokozott termelődése is kimutatható, ez ugyanis felhívja a figyelmet az emlődaganatok kialakulásának veszélyére. Megfelelő körülményekkel nem kell idegenkedni a hormonpótlástól, hanem a szűrésekre és a jó indikációra kell odafigyelni.

MEGBESZÉLÉS A hormonpótlás Magyarországon 1990 óta lehetséges, azóta hozzáférhetőek a gyógyszerek. Világviszonylatban nincs nagy tapasztalatunk a mellékhatásait illetően, hiszen az elmúlt 16 évben nem sok nő használta Magyarországon, talán az utóbbi 5-8 évben kezdik bátrabban alkalmazni. Több helyen létrejöttek a menopausa ambulanciák, és a köztudatba is egyre inkább belekerül, mint lehetőség a menopausalis kellemetlenségek enyhítésére. Sokan azonban a mellékhatásoktól és esetleges szövődeményektől félve még mindig negálják. Az idegenkedés sokszor a tájékozatlanságból, ismeretlentől való félelemből adódik. Pedig az életminőség javítás nagyon nagy előnye az ösztrogéneknek. Bizonyítottan csökkenti vastag-, és végbélrákokat, csökkenti a csonttörések gyakoriságát és a mozgásszervi panaszokat. Javítja a közérzetet és teljesítőképességet, késlelteti a ráncok kialakulását, megszünteti a hőhullámokat, a hüvelyszárazságot és a vizelet elcsepegésre is jótékonyan hat, fokozza a libidót. Befolyásolja viszont a hemosztázist, fokozhatja a trombembóliás szövődeményeket, embóliát. Esetleg méhnyálkahártya hyperplasiát, vérzést okozhat. A kezelés megkezdése a beteg panaszainak megfelelően előzetes nőgyógyászati-, belgyógyászati vizsgálat és mammográfia szükséges. Ha a nagy rizikófaktorral bíró betegeket kihagyjuk a kezelésből, minimális szövődemény várható, tehát a jó indikációs megítélés fontos. Használhatjuk különböző dózisokban, csak ösztrogén illetve kombinált formában, ciklikusan, vagy folyamatosan, orálisan, tanszdermálisan van hüvelyben. A választás az orvos és beteg közös megbeszélésén és azon múlik, mi okozza a betegnek legnagyobb kellemetlenséget. Éveken keresztül folytatható, azonban 55 éves kor felett nem ajánlott, mert a szövődemények kialakulásának veszélye ettől kezdve magasabb.

Jól megválasztott kezelés a menopausában lévő nők és a környezetük életét megkönnyíti, kellemesebbé teszi, hiszen nem csak az a fontos meddig élünk, hanem az is hogy hogyan.

IRODALOM

1. JAMA. American Medical Association 2002;288:321-333.
2. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause. 2000;7:76-79.
3. Lemaitre RN et al. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2002;162:1954-60.

4. Varas-, Lorenzo et al. Hormon replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: population-based study in southern Europe. *American Journal of Epidemiology* 1998;4:387-90.
5. David F, Archen MD. Hormonpótló kezelés megválasztásának szempontjai. *Nőgyógyászati és Szülészeti szemle* 4. évf. 5. szám 2002;307-315.
6. Mulnard RA, Cotman CW. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *JAMA* 2000;283:1007-1015.
7. Leblanc ES, Janowsky J. Hormon replacement therapy and cognition. *JAMA* 2001;285-1489-1499.
8. Nyren C et al. Mammography features and breast cancer risk effect with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1622-1629.
9. Byng JW, Yaffe et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammographs. *Radiographia.* 1998;18:1587-1598.
10. Sala E, Warren R, Mc Camen et al. High risk mammography parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case control study. *Int J Epidemiol.* 2000;29:629-636.
11. Rutter CM, Handerson MT et al. Changes in breast density associated with initiation discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:171-176.
12. Greendale GA, Reboussin BA et al. Effect of estrogen – progestin mammography parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999;130:262-269.
13. Harvey JA, Pincerton JV. Short term cessation of hormone replacement therapy and improvement of mammographic specificity. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1623-1625.

MEGHÍVÓ

A Magyar STD Társaság XII. nagygyűlése, venerológiai továbbképző tanfolyam

2007. november 23-24.

HELYSZÍN

Európa Kongresszusi Központ
1021 Budapest, Hárshegyi u. 5-7.

FŐ TÉMAKÖRÖK

1. Szifilisz és a multirezisztens gonorrhoea – a XXI. század új kihívása?
2. A várandósság és a nemi érintkezéssel közvetített fertőzések. A szűrések jelentősége a különböző fertőzések korai felismerésében.
3. STD / nemi beteg az orvosi rendelőben (házi orvosi, nőgyógyászati, urológiai és magán rendelőben).
4. A humán papillomavírusok okozta fertőzések. A genitális intraepithelialis carcinomái, a diagnosztika és a terápia aktuális kérdései. A HPV elleni vaccináció jövője.
5. Az alsó és felső urogenitális traktus fertőző megbetegedéseinek kivizsgálási lehetőségei.
6. Genito-anális régió dermatoinfekológiai, allergológiai problémái. Infektív és noninfektív balanitis, vulvitis. A diagnosztika, a differenciál-diagnosztika és a terápia aktuális kérdései.
7. Szabad előadások

NAGYGYŰLÉSSEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓ

Bagdi Károly
Convention Budapest Kft., Budapest Pf.: 11.
www.convention.hu
Telefon: (06-1) 299-0184, 299-0185, 299-0186
Távmásoló: (06-1) 299-0187

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ

Magyar STD Társaság
www.stdtarsasag.hu

Dr. Várkonyi Viktória *elnök*
Semmelweis Egyetem
Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
H-1085 Budapest, Mária utca 41.
Telefon: (06 1) 266-0465/5736
E-posta: varvik@bor.sote.hu

Dr. Tisza Tímea *főtitkár*
E-posta: secretary@stdtarsasag.hu

A továbbképzés akkreditált és tesztírással 32 kreditpontot ér. Bőr- és nemi gyógyászoknak kötelezően választható továbbképzésnek minősül.