

Spotkanie North American Menopause Society poświęcone terapii hormonalnej, chemoprewencji raka piersi i hipoaktywnym zaburzeniom seksualnym

Wayne Kuznar

Prelegenci 21 dorocznego zjazdu North American Menopause Society (NAMS) w Chicago przedstawili nowe informacje naukowe i cenne dane kliniczne, począwszy od „nanonauki” i zagadnień zdrowia kobiet, po choroby układu sercowo-naczyniowego oraz przez witaminę D i terapię hormonalną do osteoporozy i hipoaktywnych zaburzeń seksualnych. W artykule prezentujemy najciekawsze zagadnienia.

Odstawienie terapii hormonalnej zwiększa ryzyko złamania odcinka bliższego kości udowej

Z danych obserwacyjnych prezentowanych podczas zjazdu wynika, że złamania odcinka bliższego kości udowej są częstsze u kobiet po menopauzie, które odstawiły terapię hormonalną (HT) w porównaniu z kobietami wciąż ją stosującymi.

„Rosnące ryzyko złamania odcinka bliższego kości udowej u starszych kobiet po menopauzie może się częściowo wiązać z postępującym zmniejszaniem się liczby pacjentek stosujących terapię hormonalną. Po odstawieniu HT zanika jej korzystny wpływ na ryzyko złamania” – powiedziała doktor Rokšana Karim, profesor ds. badań na wydziale pediatrii i medycyny prewencyjnej University of Southern California w Los Angeles. Zgodnie z wynikami jej badań ryzyko złamania wydaje się rosnać po upływie dwóch lat od odstawienia terapii hormonalnej.

Karim dodała, że wkrótce po opublikowaniu w 2002 roku wyników badania Women’s Health Initiative (WHI) częstość stosowania terapii hormonalnej zmalała prawie o połowę. W celu oceny wpływu nagłego odstawienia HT na ryzyko złamania odcinka bliższego kości udowej równolegle przeprowadzono wieloletnie badanie

obserwacyjne 80 955 kobiet po menopauzie w wieku 60 lat i starszych. We wszystkich 11 ośrodkach Southern California Kaiser Permanente Medical Center rekrutowano pacjentki, które otrzymały przynajmniej jedną receptę na lek hormonalny. Między lipcem 2002 roku a grudniem 2008 roku (średni czas obserwacji 5,6 roku) zebrano dane obserwacyjne dotyczące 532 686 osobolat. W tym czasie zarejestrowano 1419 złamań odcinka bliższego kości udowej.

W czasie trwania obserwacji częstość złamań wzrosła z 3,9/1000 do 5,7/1000 kobiet przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości przepisywania HT z 85 do 18%.

Po uwzględnieniu wieku i rasy badanych u kobiet, które zaprzestały stosowania terapii hormonalnej, ryzyko złamania było o 55% większe niż u kontynuujących terapię. Uwzględnienie wskaźnika masy ciała i leczenia przeciw osteoporozie nie zmieniło ilorazu zagrożenia – powiedziała Karim.

Ocena ryzyka złamania w stosunku do całkowitej liczby lat nieprzyjmowania terapii hormonalnej od 2002 roku wykazała znaczny wzrost ryzyka złamania po upływie 2 lub więcej lat nie stosowania HT.

„Dane te mają odniesienie do zdrowia publicznego oraz implikacje ekonomiczne” – powiedziała Karim. „Szacunkowy roczny koszt leczenia

złamań osteoporotycznych w Stanach Zjednoczonych wynosi 18 milionów dolarów, a złamania odcinka bliższego kości udowej generują jeszcze wyższe koszty oraz większy stopień niepełnosprawności niż wszystkie inne typy złamań łącznie”.

Zaznaczyła także, że w ciągu 3 miesięcy od złamania 6-krotnie wzrasta ryzyko zgonu, które rośnie jeszcze bardziej wraz z upływem czasu.

Chemoprewencja raka piersi mimo skuteczności jest zbyt rzadko stosowana

Zdaniem doktora Lawrence’a Wickerhama, szefa sekcji genetyki i prewencji raka w Allegheny Cancer Center w Pittsburgu, Pensylwania, chemoprewencja powinna być częściej rozważana u kobiet obciążonych ryzykiem raka piersi.

Mimo danych świadczących, że selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulators, SERM) mogą zapobiegać znacznej liczbie raków piersi u kobiet z grupy dużego ryzyka oraz mimo dopuszczenia przez US Food and Drug Administration (FDA) leczenia tamoksyfenem i raloksyfenem, SERM są zbyt rzadko stosowane w prewencji raka piersi.

Selektywne modulatory receptora estrogenowego nie zapobiegają każde-

mu przypadkowi raka piersi i dlatego nie są lekiem idealnym w tej chorobie, jednak „możemy i powinniśmy zacząć je wykorzystywać skoro są już dostępne” – powiedział Wickerham. „Oczekiwanie na idealny lek jest problematyczne wobec spodziewanych w następnym roku 207 000 nowych przypadków inwazyjnego raka piersi, takiej samej liczby rok później i w kolejnych latach. Możemy zacząć to zmieniać już dziś”.

Tamoksyfen należy do grupy SERM i potwierdzono jego właściwości zmniejszające ryzyko inwazyjnego i nieinwazyjnego raka piersi u ogólnie zdrowych kobiet z grupy zwiększonego ryzyka kosztem zwiększenia zagrożenia rakiem endometrium i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. „Stanowi to wyraźne ograniczenie terapii tamoksyfenem w skądinąd zdrowej populacji” – skomentował Wickerham.

Raloksyfen jest lekiem zarejestrowanym do prewencji i leczenia osteoporozy. Choć badanie porównawcze z 7-letnią obserwacją wykazało wyższą skuteczność tamoksyfenu w zapobieganiu inwazyjnej i nieinwazyjnej postaci raka piersi u kobiet z grupy ryzyka, raloksyfen wykazuje trzy czwarte właściwości leczniczych tamoksyfenu przy niższym wskaźniku wzrostu ryzyka raka endometrium, mniejszej liczbie histerektomii z powodu łagodnych chorób, mniejszej liczbie przypadków rozrostu endometrium, incydentów zakrzepowo-zatorowych, zatorów płuc i zamy w badanej grupie.

Dużą grupę, w której należy rozważać chemoprewencję, stanowią kobiety po menopauzie z osteoporozą i czynnikami ryzyka raka piersi.

„W Stanach Zjednoczonych żyje blisko pół miliona kobiet już przyjmujących raloksyfen jako lek wspomagający utrzymanie gęstości kości. Wiele z nich nie zdaje sobie sprawy, że tym samym zmniejszają ryzyko raka piersi. Informowanie ich o tym jest ważnym krokiem, który jednocześnie sprzyja chęci dalszego stosowania leku” – stwierdził Wickerham.

Dodał też, że sam tłumaczy pacjentkom, iż decyzja o rozpoczęciu terapii raloksyfenem nie jest nieodwołalna. „Możesz rozpocząć przyjmowanie le-

ku, a jeśli nie będziesz go tolerować, zawsze możesz przerwać przyjmowanie lub przejść na tamoksyfen”.

Kobiety z potwierdzonym w wyniku biopsji atypowym rozrostem piersi lub zrazikowym rakiem *in situ* tworzą kolejną grupę ryzyka i kandydatek do chemoprewencji z użyciem SERM, jak sugeruje Wickerham. Atypia wiąże się z 4-5-krotnym wzrostem ryzyka nowotworu, natomiast rak zrazikowy *in situ* aż z 8-10-krotnym.

Analiza ryzyka i korzyści jako wyznacznik decyzji o terapii hormonalnej

Decyzję o zalecaniu terapii hormonalnej kobietom po menopauzie powinna poprzedzać dokładna analiza ryzyka i korzyści, twierdzi doktor Donna Shoupe, orędowniczka indywidualizowania decyzji opartych na profilu pacjentki. Doktor Shoupe jest profesorem na wydziale położnictwa i ginekologii oraz medycyny rodzinnej w Keck School of Medicine na University of Southern California w Los Angeles.

Podczas sesji plenarnej Shoupe wskazała na trzy najważniejsze elementy szacowania korzyści wobec ryzyka, którymi są wiek w momencie rozpoczęcia terapii hormonalnej (tj. liczba lat po menopauzie), dawka estrogenu oraz droga podania leku.

Najnowsze dane wskazują, że najlepiej rozpoczynać leczenie niedługo po menopauzie, kiedy u wielu kobiet korzyści z HT mogą przewyższać zagrożenia. Jak uważa doktor Shoupe, „okno terapeutyczne” trwa krócej niż 10 lat, podczas których można zapobiegać atrofii urogenitalnej, otępieniu oraz prawdopodobnie chorobom sercowo-naczyniowym. Dla prewencji utraty masy kostnej okres ten może trwać tylko 3-6 lat.

W kwestii dawki estrogenu doktor Shoupe prezentuje stanowisko „im mniej tym lepiej”. Dawka 0,3 mg estrogenu wystarcza do leczenia uderzeń gorąca, suchości pochwy i prewencji osteoporozy u kobiet w trakcie menopauzy. Dawka ta ma również wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. U uczestniczek Nurses' Health Study, które otrzymywały 0,3 mg/24 h doustnych

estrogenów skoniugowanych, stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (coronary heart disease, CHD) oraz udaru w porównaniu z pacjentkami nieprzyjmującymi estrogeny. Dawka dobową 0,625 mg przyczyniała się z kolei do zwiększenia ryzyka udaru.

Jeśli chodzi o kwestię drogi podania estrogeny, terapii przezskórnej nie towarzyszy efekt pierwszego przejścia, a co za tym idzie, zmniejsza się ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego, wyjaśniła doktor Shoupe. „Estrogeny przezskórne w przeciwieństwie do doustnych nie niosą ze sobą dodatkowego ryzyka zakrzepicy żyłnej (venous thromboembolism, VTE)” – podsumowała doktor Shoupe.

W wyniku nowej analizy badania obserwacyjnego Women's Health Initiative ustalono, że u kobiet przyjmujących małą dawkę estrogeny (definiowaną jako mniejszą niż 0,625 mg), będącego składową terapii złożonej (estrogen z progestagenem), istniało o 71% mniejsze ryzyko CHD oraz o 69% mniejsze ryzyko VTE w ciągu 5,5-letniej obserwacji w porównaniu z kobietami przyjmującymi konwencjonalne dawki, stwierdziła doktor Chrisandra L. Shufelt, wicedyrektor Women's Heart Center w Division of Cardiology w Cedars-Sinai Heart Institute w Los Angeles.

Wśród kobiet stosujących złożoną terapię hormonalną ryzyko wystąpienia CHD było ponad dwukrotnie większe u przyjmujących duże dawki estrogeny w porównaniu z przyjmującymi dawki standardowe. Nie odnotowano jednak związku między dawką estrogeny a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi u kobiet przyjmujących sam estrogen.

Rejestr obniżonego popędu seksualnego i profil poszukujących pomocy medycznej

Mniej niż połowa kobiet z rozpoznany z zespołem obniżonego popędu seksualnego (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) poszukuje pomocy medycznej. Jak wynika z danych pierwszego rejestru kobiet z HSDD,

wiele spośród pacjentek, które ją otrzymują, pozostaje niewyleczonych.

Zdaniem Jana L. Shifrena, profesora położnictwa, ginekologii i biologii rozrodu w Harvard Medical School w Bostonie, dane te wskazują, że lekarze zbyt rzadko prowadzą skuteczną terapię HSDD.

Rejestr kobiet z HSDD powstał w celu udokumentowania naturalnego przebiegu choroby u kobiet 40-letnich i starszych. Podczas zjazdu przedstawiono charakterystykę i sposób poszukiwania pomocy medycznej pierwszych 377 kobiet zgłoszonych do rejestru przez 26 ośrodków klinicznych ze Stanów Zjednoczonych.

Kobiety wpisane do rejestru były wstępnie diagnozowane przez lekarzy za pomocą kwestionariusza Decreased Sexual Desire Screener. Następnie wypełniały indywidualny kwestionariusz, a lekarze uzupełniali wywiad. Większość z zarejestrowanych cierpiało na HSDD od co najmniej 5 lat.

W większości przypadków zaawansowanie choroby oceniono jako umiarkowane lub ciężkie i wszystkie pacjentki wyrażały zaniepokojenie swoim stanem. Ponad połowa zarejestrowanych (60,5%) była szczęśliwa lub bardzo szczęśliwa w swoich związkach. „Jest to zapewne jeden z powodów, dla których HSDD jest dla nich tak niepokojące” – powiedział Shifren.

Za powód HSDD 51,1% tych kobiet uznawało objawy menopauzalne, co zdaniem profesora Shifrena „informuje nas o konieczności leczenia uderzeń gorąca i suchości pochwy”. Połowa kobiet przyznała, że bolesne stosunki przyczyniają się do zmniejszenia popędu, natomiast dalsze 47,2% upatruje przyczyny w stresie lub zmęczeniu.

Zaledwie 44% kobiet przed menopauzą i 64% po niej poszukiwało formalnej pomocy medycznej definiowanej jako rozmowa z lekarzem oraz stosowanie leków niezarejestrowanych do leczenia HSDD.

„Ponad 50% kobiet przed menopauzą zaniepokojonych małym popędem nie poszukiwało żadnej pomocy, nie skorzystało nawet z pomocy Internetu w celu znalezieniu odpowiedzi na swoje pytania” – powiedział Shifren. „Kobiety, które są zaniepokojone tym problemem, nie szukają pomocy”.

Spośród kobiet, które zgłosiły się po formalną pomoc medyczną, najczęstszym sposobem leczenia były przepisywane bez recepty preparaty nawilżające i kremy zwiększające libido (34% kobiet przed i 66% kobiet po menopauzie). U 19% kobiet przed menopauzą i 22% kobiet po niej stosowano leki poza rejestracją.

Przyczyny nieprzestrzegania zasad leczenia osteoporozy

Z badania prezentowanego przez Adrianę Pedro, profesora położnictwa i ginekologii wydziału nauk medycznych University of Campinas w Brazylii, wynika, że w przybliżeniu połowa

kobiet po menopauzie nie jest w stanie przestrzegać zasad leczenia osteoporozy.

Jak twierdzi badaczka, starszy wiek, analfabetyzm i niedawne rozpoczęcie leczenia łączą się z mniejszym prawdopodobieństwem prawidłowego przestrzegania zasad leczenia, podczas gdy polipragmazja zdaje się dawać lepsze rezultaty.

Przeprowadzono badanie przekrojowe obejmujące 227 kobiet po menopauzie z osteopenią lub osteoporozą otrzymujących leki antyresorpcyjne. Blisko połowę kobiet (46%) leczono alendronianem przyjmowanym codziennie, 26,5% ryzedronianem raz w tygodniu (35 mg), 20,9% alendro-

nianem raz w tygodniu (70 mg), 4,3% raloksyfenem, a 1,7% 5 mg ryzedronianu. Średni czas przyjmowania leku wynosił 30,3 miesiąca i większość kobiet zaopatrywało się w lek w sieci aptek dotowanych przez rząd Brazylii.

Mniej niż 80% z tych kobiet było w stanie przestrzegać instrukcji przyjmowania leków. Niemal wszystkie pacjentki otrzymujące bisfosfoniany przestrzegały prawidłowego schematu dziennego lub tygodniowego przyjmowania ich rano na czczo, natomiast zaledwie 70% leczonych raloksyfenem stosowało go prawidłowo. Mniej niż 50% kobiet stosujących bisfosfoniany codziennie lub raz w tygodniu oraz 30% przyjmujących raloksyfen

znało prawidłowe zasady dawkowania, stwierdziła Pedro.

Kobiety powyżej 70 roku życia 5-krotnie częściej popełniały błędy w schemacie leczenia w porównaniu z pacjentkami ≤ 70 roku życia, natomiast analfabетки popełniały błędy 10 razy częściej niż kobiety potrafiące czytać i pisać. Ponadto częściej popełniały błędy pacjentki leczone od niedawna, a kobiety przyjmujące więcej niż jeden lek lepiej radziły sobie z zasadami stosowania niż przyjmujące tylko jeden preparat.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 2, February 2011, p. 28. North American Menopause Society meeting focuses on hormone therapy, breast cancer chemoprevention, hypoactive sexual disorder.