

# Menopoz ve HRT - Tarihsel Döngü

*Prof.Dr.Hakan SEYİSOĞLU*

## Hangi kadınlara HRT başlanır?

- Östrojen eksikliği şikayetleri ile başvuranlar.
- Geç komplikasyonlardan korunmak isteyenler.
- KVH veya Osteoporoz riski olanlar.
- Erken Menopoz.
- HRT için kontrendikasyon olmayanlar.

Diğer kadınlarda YARAR/ZARAR dengesi  
ve hastayı aydınlatma

Hormon replasman tedavisinin esas amacı kardiovasküler koruma sağlamaktır

- ✓ Primer koruma % 50
- ✓ Sekonder koruma % 60-90

1990-1998

# Nurses' Health Study

---

- Halen HRT kullanmaya devam edenlerde genel ölüm *RR 0.63 (0.56-0.70)*
- 10 yıldan fazla HRT kullanımlarında genel ölüm *RR 0.80 (0.67-0.96)*
- Kuvvetli koroner risk faktörü bulunan ve halen HRT kullanımında olanlarda genel ölüm (*mortalitenin en az olduğu grup*) *RR 0.51 (0.45-0.57)*
- Zayıf koroner risk faktörü bulunanlarda genel ölüm *RR 0.89 (0.62-1.28)*

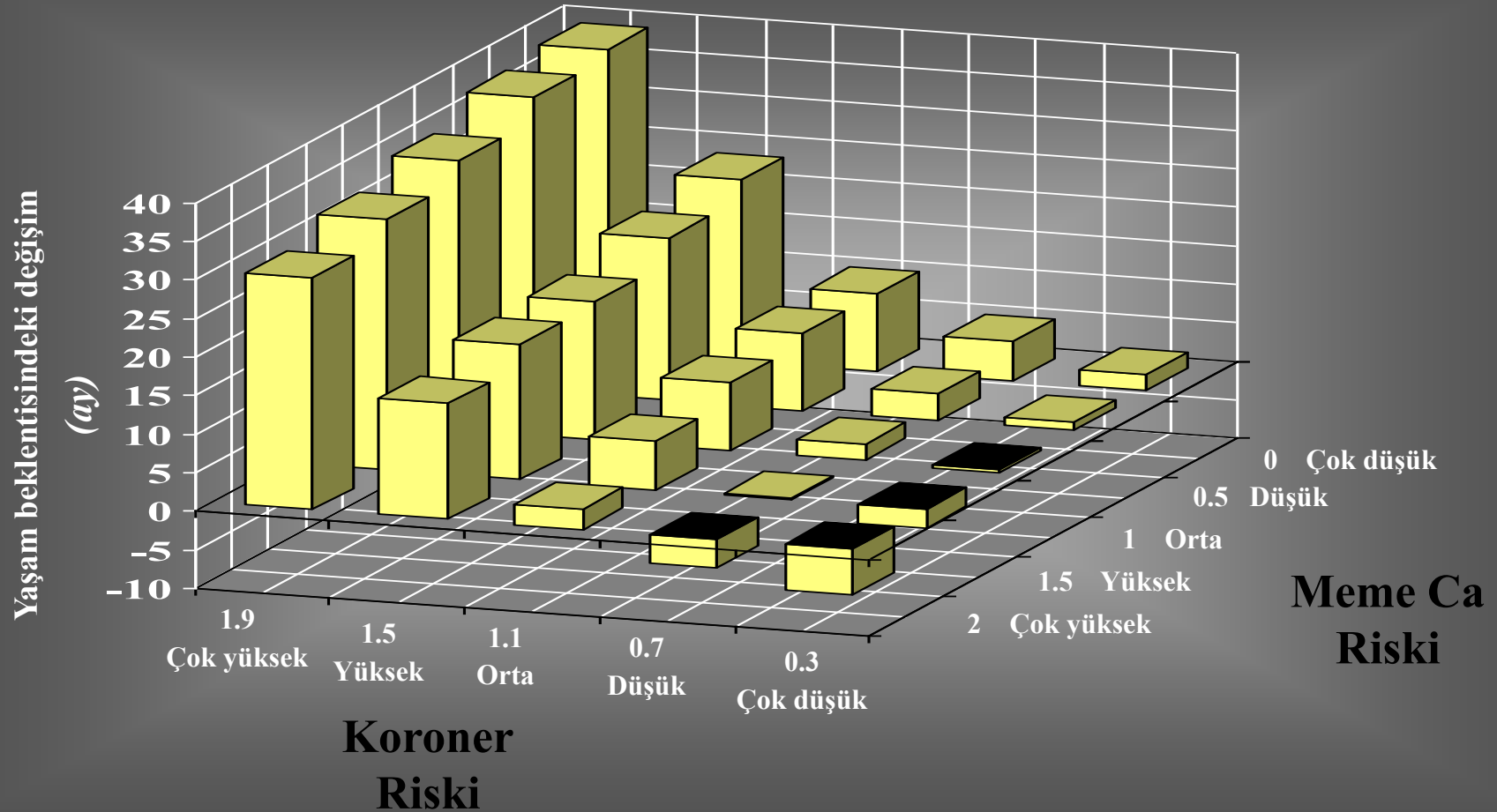
## SONUÇ

HRT kullananlarda genel ölüm oranı, kullanmayanlara göre daha düşüktür

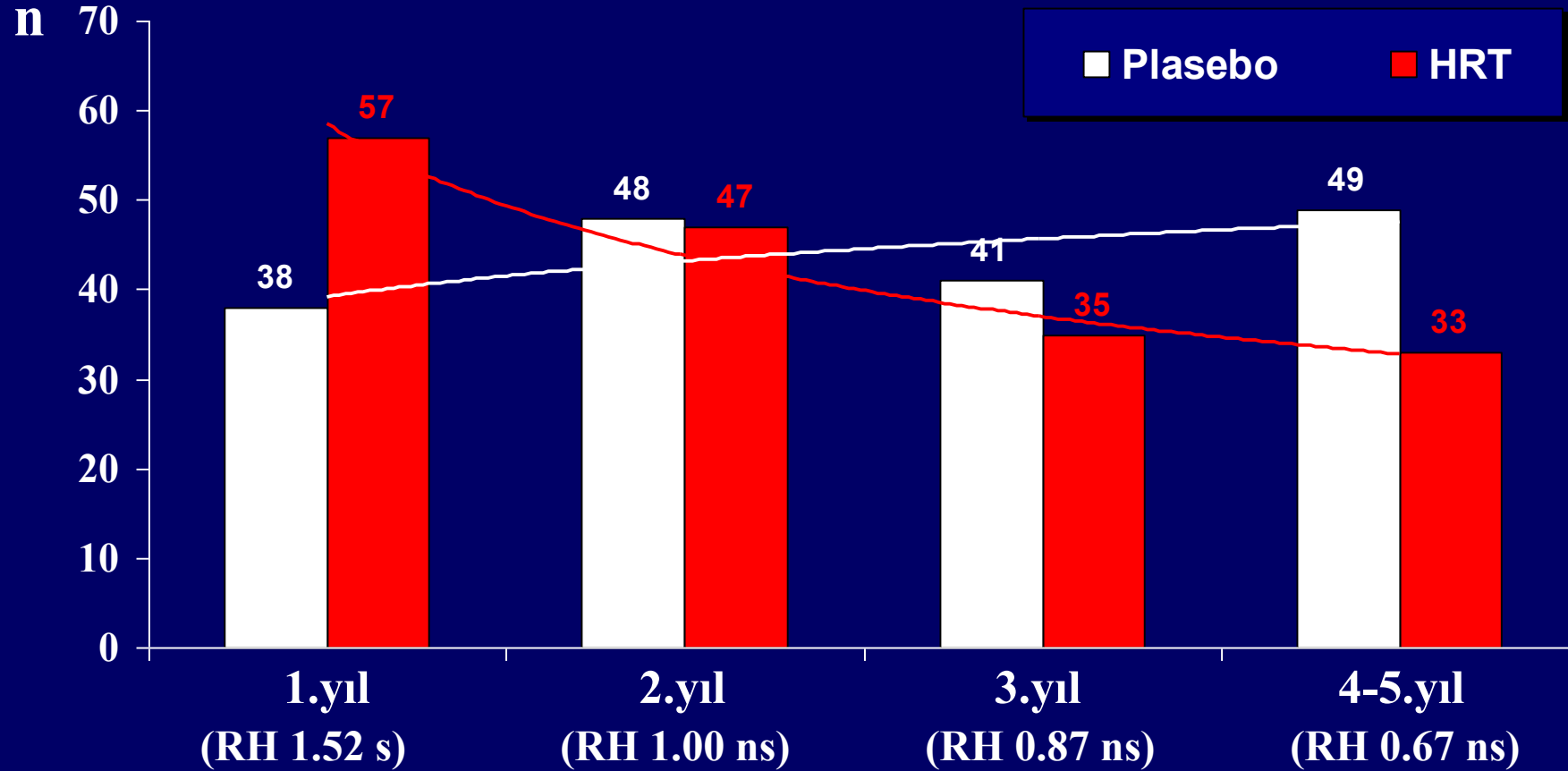
Olumlu etki en fazla yüksek kardiovasküler risk grubunda belirginleşmektedir

---

# Risk faktörlerinin durumuna göre HRT nin yaşam süresine etkisi



HERS'e göre primer KKH\* nın yıllara göre dağılımı  
(\*Hastalar arasında ilk kez non fatal MI geçirenler ve KKH dan ölenlerin toplamı)



HERS, JAMA. 1998 ; 280 : 605

RH TRENDİ  $p=0.009$

## KARDİOVASKÜLER SİSTEM AÇISINDAN

- KVS risk varlığı iyi belirlenmelidir
- Risk (-) kadınlarda olumlu etki ??
- Risk (+) kadınlarda olumlu etki (+)
- Tedavi kesildikten sonra etki 2YIL

✓ Öneri

Risk (+) kadınlarda uzun süreli replasman

Risk (-) kadınlarda diğer nedenler irdelenmelidir

# Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

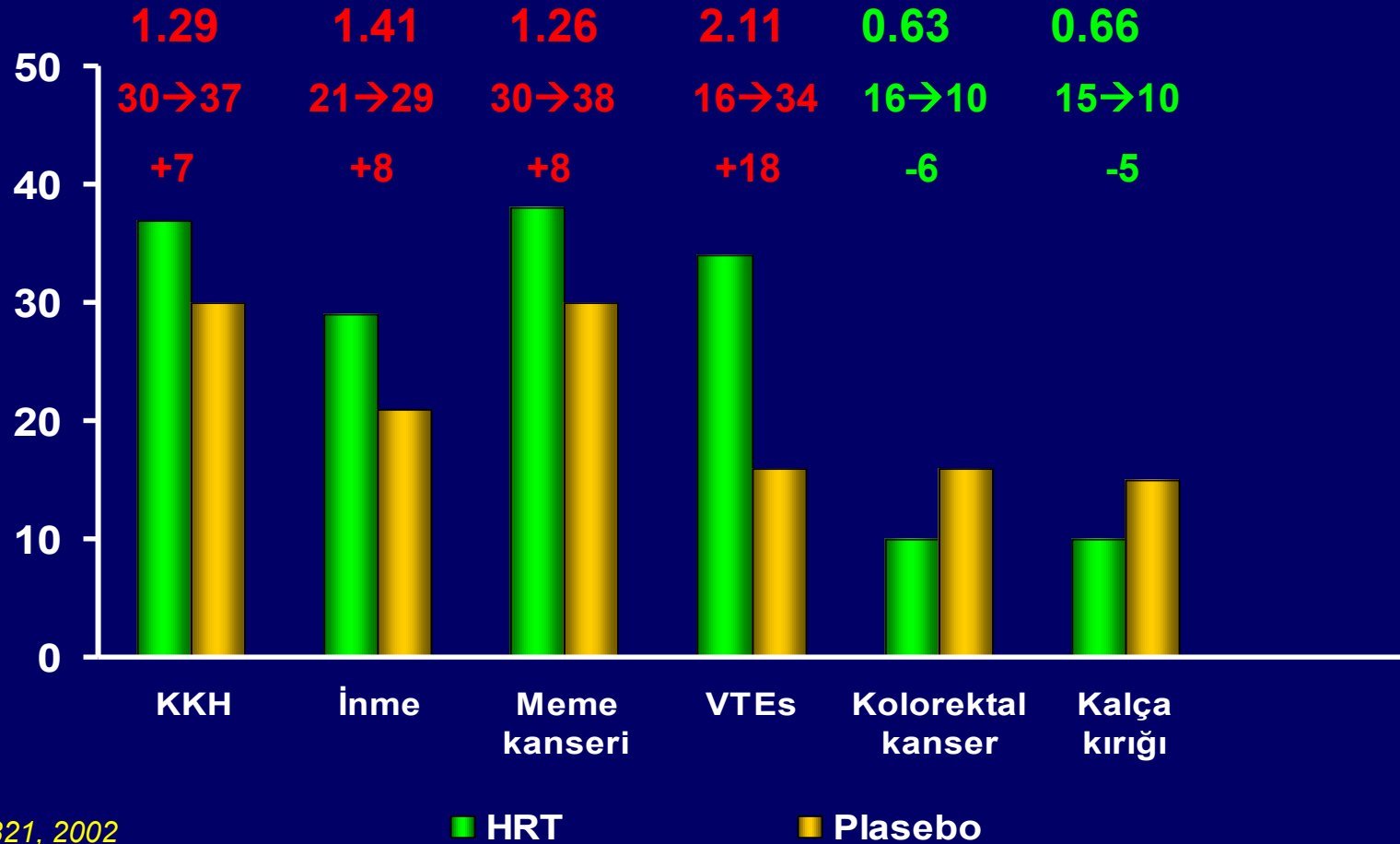
*JAMA 2002;288:321-333*



# WHI

## HRT alan kadınlarda hastalık oranları

10.000 kadında her yıl başına olgu sayısı



# ACOG Uzman Değerlendirme Paneli

- **Asemptomatik:** Risklerin var olduğu düşünüldüğü sürece HRT' ye devam etme
- **Sıcak basmaları:** En kısa süre için en düşük etkili dozda HRT; SSRI' ları, klonidin' i, bellergal' i göz önüne al.
- **Osteoporoz:** Bifosfonat ve raloksifen
- **Genital atrofi:** Lokal östrojen
- **Kolon kanseri:** Gizli kan, sigmoidoskopi/kolonoskopi
- **KVH:** Yaşam tarzı değişiklikleri, statinler, antihipertansifler

Yayın tarihi 8 Eylül 2002

# **Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği**

## **konsensus sonucu**

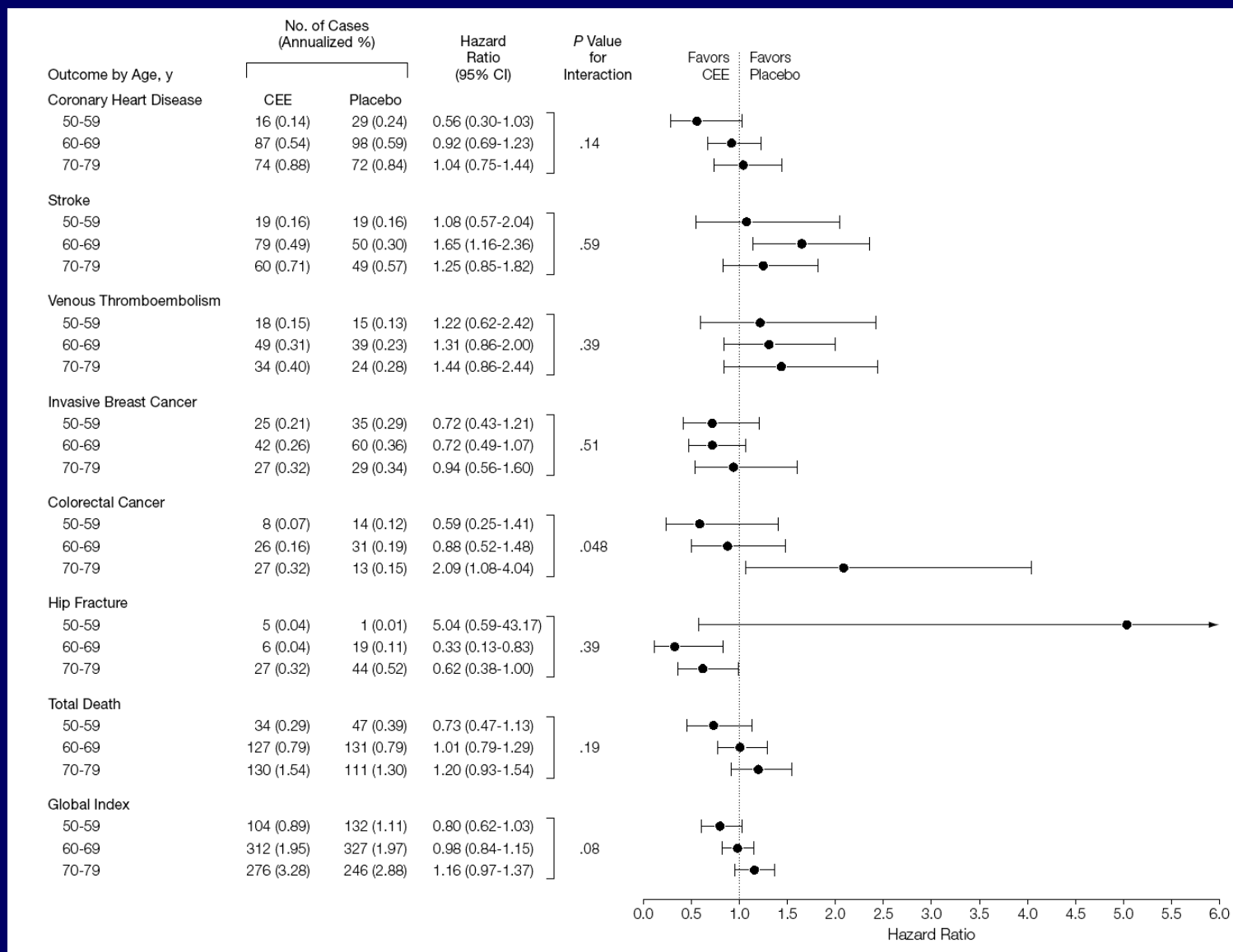
*(Kasım/2002)*

- ✓ Vazomotor semptomlar ve genito-üriner atrofide en etkin tedavi
- ✓ Osteoporoz ve kırık profilaksisi
- ✓ Meme kanseri üzerindeki etkisi eskiden beri bilinen düzeylerde
- ✓ Tek başına primer ya da KVS koruması amacına yönelik kullanılmamalı
- ✓ Kullanım süresinde fikir birliği yok. Ancak 5. yılda iyi değerlendir
- ✓ Kullanımlarda mümkün olan en düşük dozu uygula

## Yeni çalışmalardaki cevaplanamayan en önemli nokta : kullanım yaşı

- HERS : 67 yaş ; WHI : 63.3 yaş ; ERA : 67 yaş
- Gözlemsel çalışmaların genelinde ise ortalama yaş 55
- Bu çalışmalar, hormonun etkin olabileceği kritik genç yaş grubundaki kadınlara ait yeterli bilgi içermiyorlar
- Semptom veren yaş grubundaki kadınlar bu çalışmalardaki olguların sadece %10 u
- 55 yaş ve üzeri tedavi başlananların oranı %89

# WHI Tek Östrojen Sonuçları - 14.Nisan.2004



The Women's Health Initiative Steering Committee, JAMA 2004;291:1701

Uygun kullanım zamanı  
(Window of opportunity)

## WHI koroner kalp hastalığı - HRT genel son değerlendirme 2007

### *BAŞLAMA ZAMANINA GÖRE*

---

Başlama zamanı (Menopoza göre)	HR	(%95 CI)	10.000 kişi yılına göre
10 yıl <	0.76	(0.50 - 1.16)	- 6 olgu
10-19 yıl	1.10	(0.84 - 1.45)	+ 4 olgu
20 yıl >	1.28	(1.03 - 1.58) **	+ 17 olgu

---

*Rossouw, et al JAMA 2007 ; 297:1465*

## WHI koroner kalp hastalığı - HRT genel son değerlendirme 2007

### *YAŞ GRUPLARINA GÖRE*

Yaş grubu	HR	(%95 CI)	10.000 kişi yılına göre
50-59	0.93	(0.65 - 1.33)	- 2 olgu
60-69	0.98	(0.79 - 1.21)	- 1 olgu
70-79	1.26	(1.00 - 1.59) **	+ 19 olgu

*Rossouw, et al JAMA 2007 ; 297:1465*



# Nurses' Health Study – 2006

## *Koroner Kalb Hastalığı*

- Menopoza yakın başlangıç ( < 10 yıl )

*Tek östrojen*  $RR=0.66$  (%95 CI 0.54 – 0.80)

*Kombine*  $RR=0.72$  (%95 CI 0.56 – 0.92)

- Menopozdan uzak başlangıç ( > 10 yıl )

*Tek östrojen*  $RR=0.87$  (%95 CI 0.69 – 1.10)

*Kombine*  $RR=0.90$  (%95 CI 0.62 – 1.29)

# ACOG

*(Obstetrics & Gynecology 2004, ek 4)*

- Değişik östrojen-progesteron preparatlarının kullanım dozu, şekli ve süresi, HT için optimum başlama zamanının belirlenmesi gibi konular ise önümüzdeki yıllarda bitecek/planlanacak çalışmalarla mümkün olabilecektir.

## *EMAS Önerileri*

*(Ağustos-2006)*

- HERS ve WHI sonuçlarına göre, ileri yaş ve özellikle yerleşmiş koroner hastalığı bulunan kadınlarda, koruyucu amaçlı EPT kullanılmamalıdır
- WHI tek östrojen sonuçlarına göre ET nin koroner risk üzerinde olumsuz etkisi yoktur, ayrıca genç yaş grubunda (50-59) protektif etki gösterebilir
- Bu bulgular ışığında, hormon tedavisinden bu yönde olumlu etki elde edebilmek için kişisel risk ve fayda değerlendirmelerinin iyi yapılması gerekir

*Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO : 20 August 2006*

## Postmenopozal hormon tedavisi ve kardiovasküler risk *yaş ve menopoz süresine göre*

---

### *WHI analiz sonuçları:*

- Menopoza yakın kadınlarda kardiovasküler risk artışı yoktur
- Hormon kullanan 50-59 yaş grubundaki kadınlarda genel mortalitede %30 azalma vardır
- Tedaviye menopozdan 20 yıl sonra başlanırsa %28 daha yüksek risk ile karşılaşılır

# WHI : Evolution of Messages From the Investigators

2002 : WHI Study stopped : ‘Risk exceed benefits’. The only fundamentally new finding : ‘Substantial risks for CVD’

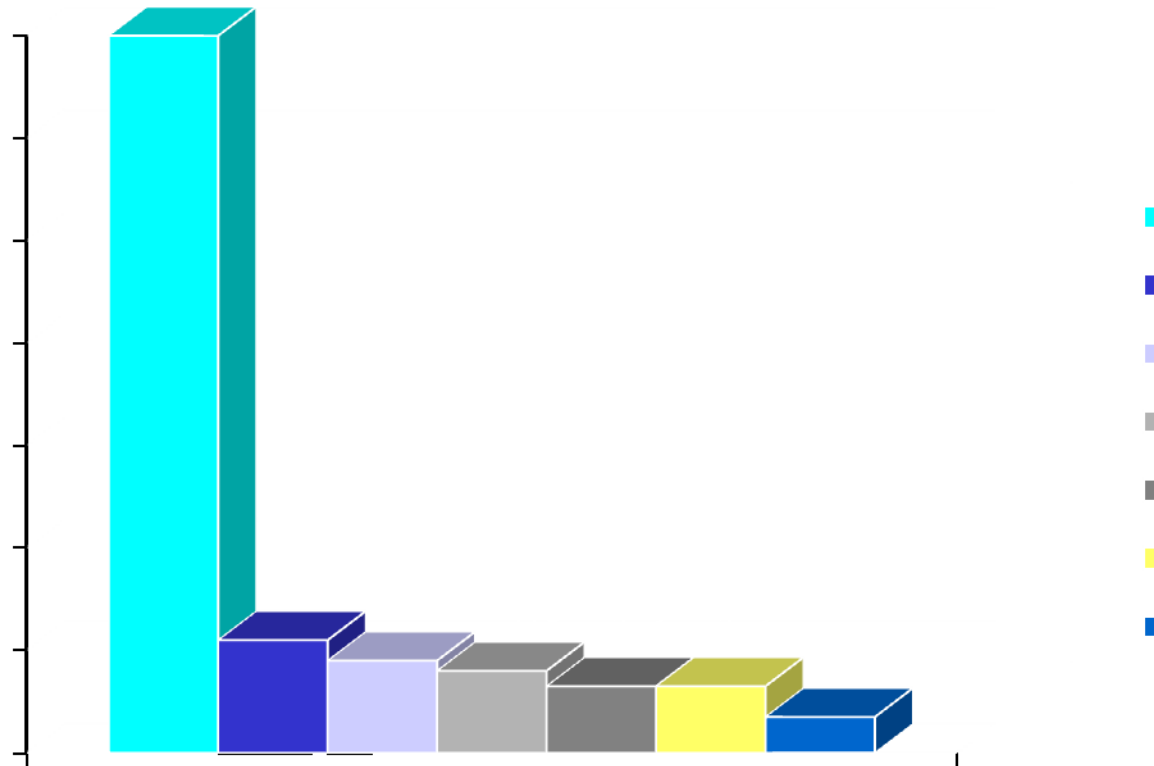
2003 : Re-analysis : HRT may increase the risk of CHD

2007 : Further re-analysis : Woman who initiated HRT closer to menopause tended to have reduced CHD risk

## IMS consensus statement 2009

- Sağlıklı 50-59 yaş grubunda koroner risk artmaz, hatta azalır
- Aynı yaş grubu tek östrojen kullanımlarında risk anlamlı ölçüde azalır
- Kullanım süresi ile paralel, koroner olayların görülme oranı azalır

# Meme kanseri riskleri



## 1995 yılından 2006 ya kullanım farkı

**E**                      % 15.4 azaldı                      (*%25 den %22.4* )

**E+P**                      % 58.9 azaldı                      (*%21 den %6.7* )



## 50 yaş üzeri invaziv meme ca

*(1990 – 2007 arası)*

1999 pik değer	522/100.000	<i>(CI 0.45-0.60 %)</i>
2004	340/100.000	<i>(CI 0.29-0.41 %)</i>
2007	450/100.000	<i>(CI 0.39-0.52 %)</i>

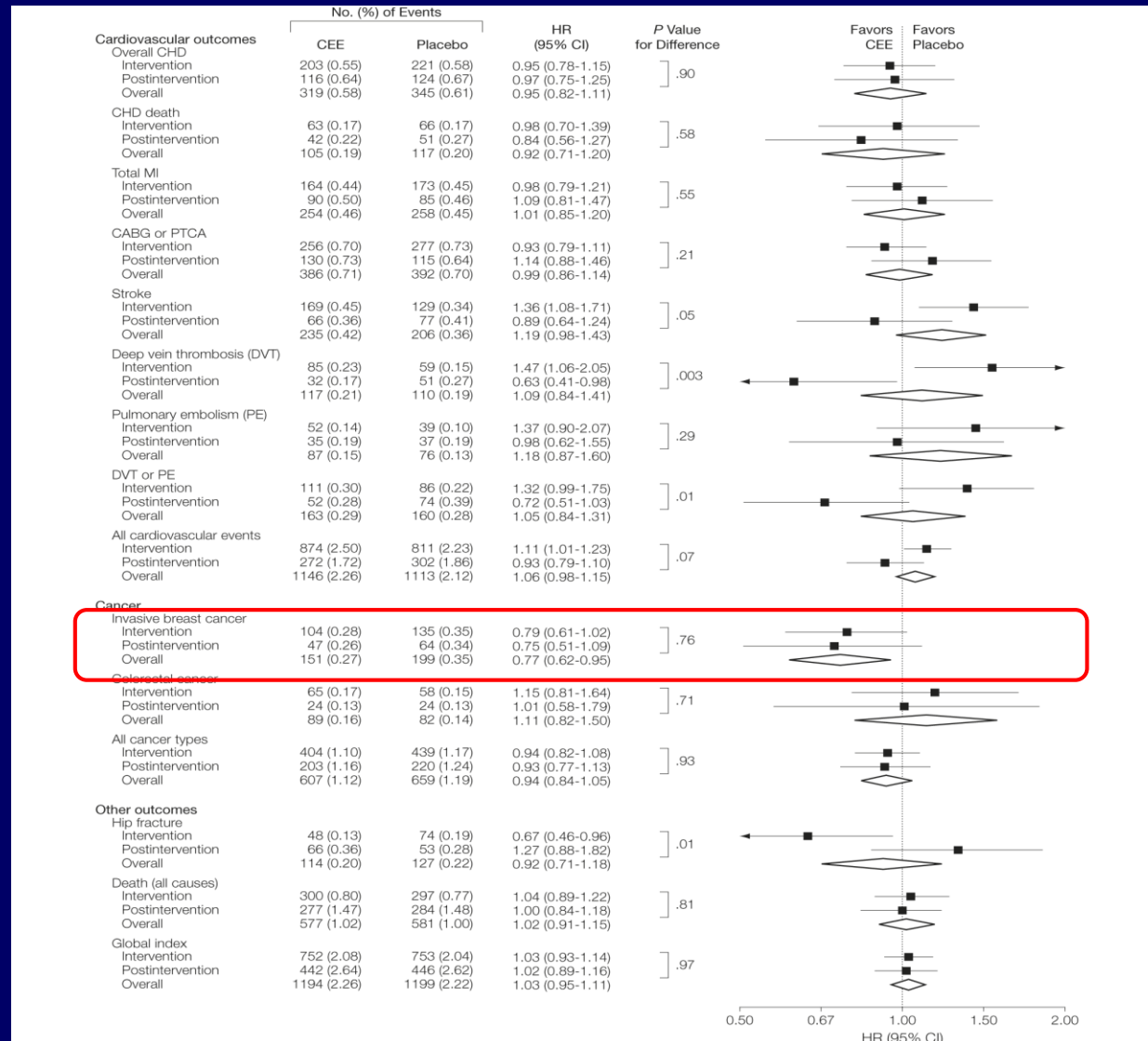
*Çekilen mamografi yüzdelerinde değişim yok*

*HRT kullanım yüzdeleri gittikçe azalmakta*

# Sorgulama : Meme Ca & Kardiovasküler hastalık

- Kadınlara “*sizce en önemli sağlık problemi nedir?*” diye sorulduğunda,
  - *Meme Ca : %34*  
*(Gerçekte yaşam boyu risk %7)*
  - *KVS hastalıkları : %5*  
*(Gerçekte risk : %37)*

# WHI – İnvaziv Meme Kanseri *Tek Östrojen*

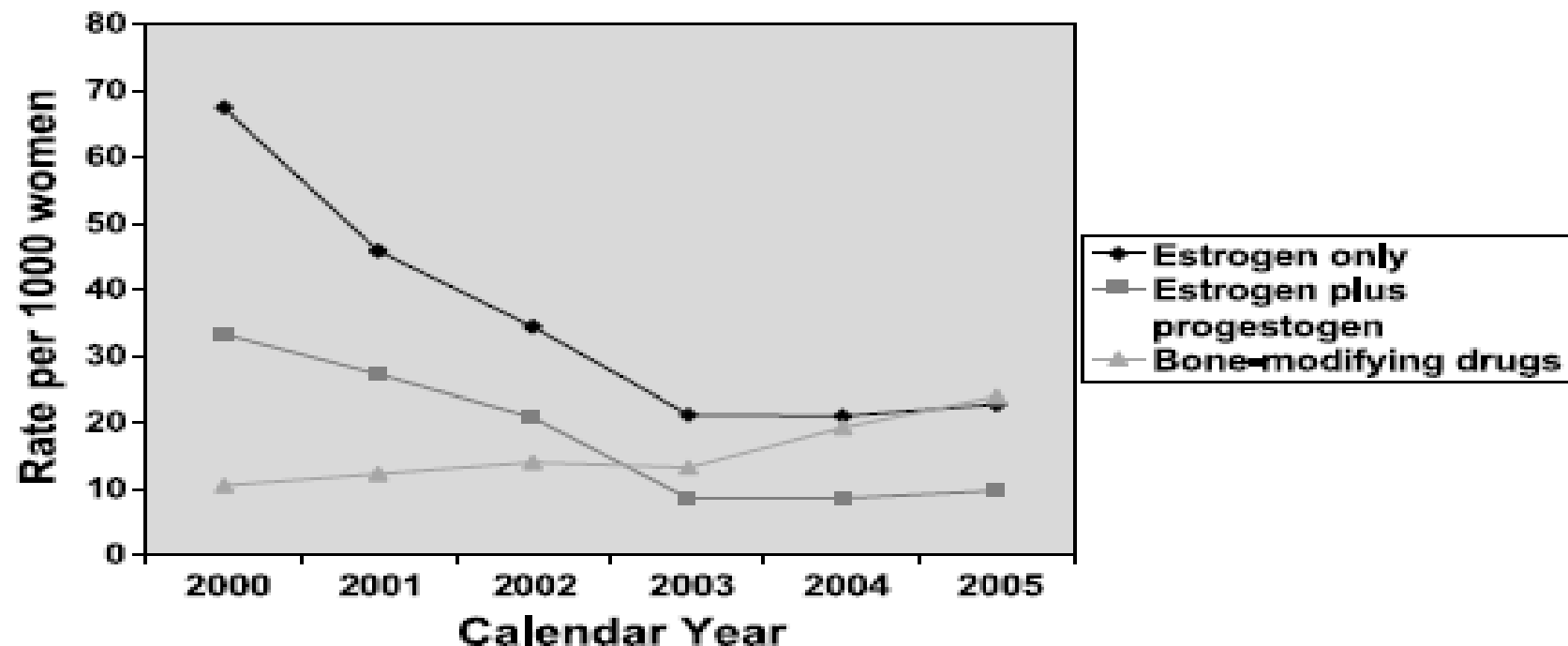


## Meme Ca sonuç

- Meme kanser riski minimaldir
- Rölatif zararlanma zayıf ilişkilidir
- İlişki zayıf olmasına karşın akılları en fazla karıştıran konu olmuştur
- Tedavinin kanseri başlatma etkisi hakkında net bir delil yoktur

## Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005

*Syed Islam, MD, DrPH, Qing Liu, MS, Arkadi Chines, MD, and Eileen Helzner, MD*



**FIG. 3.** Hormone therapy and bone-modifying drug utilization per 1,000 women by year.

## Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005

Syed Islam, MD, DrPH, Qing Liu, MS, Arkadi Chines, MD, and Eileen Helzner, MD

TABLE 2. Age-adjusted incidence of various fractures by three calendar periods and percentage change in incidence rates

Fracture type	n (rate/10,000)			% Change in rate, 2004-2005 vs 2000-2001	P value for change
	2000-2001	2002-2003	2004-2005		
Radius and ulna	2,524 (11.0)	5,243 (10.8)	9,396 (15.8)	43.6	<0.0001
Vertebral	805 (3.7)	1,458 (3.0)	2,436 (4.1)	10.8	<0.0001
Ribs	1,066 (4.5)	2,116 (4.3)	3,862 (6.6)	46.7	<0.0001
Hip	349 (1.0)	589 (0.8)	984 (1.1)	10.0	0.038
Pelvis	196 (0.8)	479 (0.1)	709 (1.2)	50.0	<0.0001
Carpal	678 (3.2)	1,124 (2.3)	1,571 (2.7)	-15.6	0.1452
Fractures with osteoporosis	28 (0.1)	87 (0.2)	200 (0.3)	210.0	<0.0001
Multiple <sup>a</sup>	50 (0.2)	150 (0.3)	272 (0.5)	130.0	<0.0001
Pathologic	924 (3.8)	1,610 (3.3)	2,903 (4.8)	26.3	<0.0001
Other <sup>b</sup>	236 (1.0)	400 (0.8)	572 (0.95)	-5.0	<0.0024

<sup>a</sup>A large proportion were fractures of the radius and ulna or multiple vertebrae.

<sup>b</sup>Primarily distal femur and nonspecific trunk fractures.

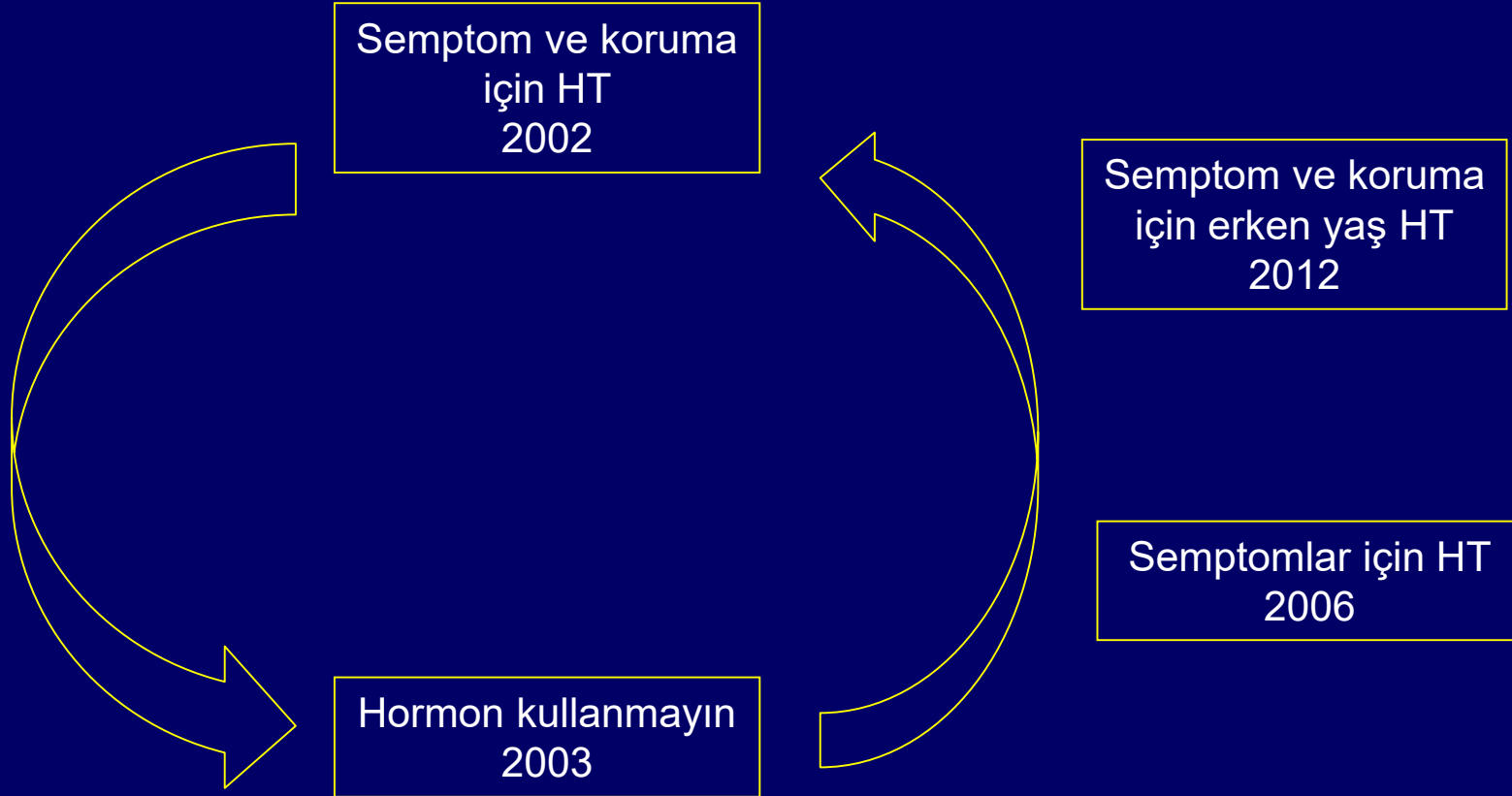
2000-2001 ile 2004-2005 arasında multipl osteoporotik kırıklarda %130 artış var ( $p<0.0001$ )

# Günümüzdeki son durum hakkında

## IMS, EMAS öneriler özeti

- Erken dönemde başlanan HRT, kardioprotektif etki sağlayabilir ancak tek endikasyon olarak kabul edilmemektedir
- Postmenopozal kemik kaybı ve osteoporotik kırıklar üzerine HRT nin olumlu etkisi kesindir ancak tek endikasyon olarak kabul edilmemektedir
- Kadın semptom açısından çok iyi sorgulanmalı ve yaşam kalitesini bozabilecek durumlar net olarak tespit edilmelidir
- Yaşam kalitesi parametrelerinde kayıp saptanırsa tedavi endikasyonu vardır
- Tedavi, kontrendikasyon saptanmayan kadınlarda, uygun protokolde, düşük dozda ve etki sağlanan kısa sürede kullanılmalıdır
- Aseptomatik olduğu kesin olan kadınlarda yaşam şekli düzenlenmeli, tek başına KVS ve kemik açısından koruyucu amaçlı HRT uygulanmamalıdır

# Tam döngü





American College of Obstetricians and Gynecologists.  
Committee opinion no. 565: hormone therapy and heart disease.  
Obstet Gynecol 2013;121:1407-10

*'Because some women aged 65 years and older may continue to need systemic hormone therapy for the management of vasomotor symptoms, the American College of Obstetricians and Gynecologists **recommends against routine discontinuation of systemic estrogen at age 65 years**'.*

## Fizyolojik östrojen azalmasının çeşitli organ sistemleri üzerine patolojik etki başlıkları

- Beyin anatomi ve fonksiyonlarında bozulma
- Kognitiv ve dejeneratif patolojilerde artış
- Kısa dönem bellekte zayıflama
- Anlamada zorlanma ve unutkanlıkta artış
- Denge ve görmede azalma
- Uykuya geçişte uzama ve REM fazlarında kısalma
- Dejeneratif sinir sistemi hastalıklarında provokatif etki
- Amiloid prekürsör proteinlerinde ve amiloid birikiminde artış
- Metabolizma hızında yavaşlama
- Tüm vücut kollajen sentezinde azalma
- Kemik döngüsünde ve kaybında hızlanma ve gücünde azalma
- Kemik kırıklarında artış
- Eklemlerde dejeneratif değişimler
- Damar endotelinde disfonksiyon ve aterosklerotik plak artışı
- Vazokonstrüktif etki
- Kardiovasküler risk ve mortalitede artış
- Genital atrofik değişimler ve buna bağlı belirtiler
- Cinsel fonksiyonlarda bozulma

İnsanların yetenekleri sınırsızdır ve bunu arttırmak için mutlaka yaşlılığı da düşünerek davranmak gerekir. İşte bu nedenle klimakteriumun yaşam kalitesini etkileyen semptomlarını ve risklerini engellemek için tedavi etmenin gerekliliği, insanın sınırsız olan yeteneklerinin sadece bu olay tarafından engellenmemesi için gerekli bir kuraldır

*E. Diczfalusy. Contraception, 1996*

# Menopoz ve HRT - Tarihsel Döngü

*Prof.Dr.Hakan SEYİSOĞLU*