



KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE MENOPOZ

www.menopozosteoporozsempozyumu.com

1 Ege Menopoz
ve Osteoporoz
Sempozyumu



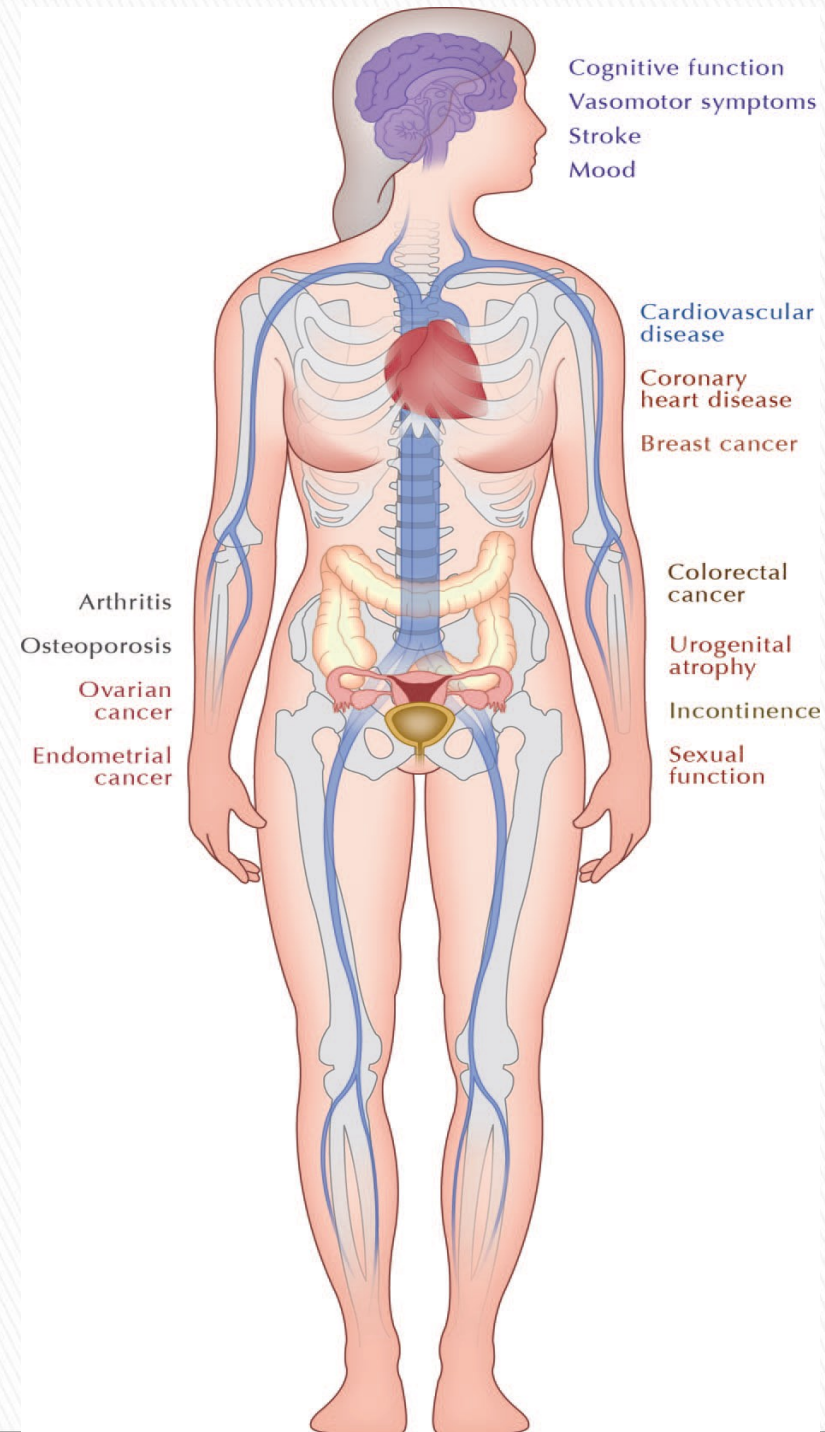
— 10 -11 Ocak 2019 —

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Muhiddin Erel Amfisi


Prof.Dr. Fatih Durmuşoğlu

İDEAL MHT / HRT

- ▶ Meme kanserinde artışa neden olmayacak
- ▶ Genital sistem kanserlerinde artışa neden olmayacak
- ▶ KVS hastalıklarda artış olmayacak
- ▶ Metabolik sistemde bozukluklara neden olmayacak
- ▶ Minimum yan etki ve kullanım kolaylığı olacak



FDA tarafından Ruhsatlandırılmış MHT Endikasyonları

- ▶ 1.Vazomotor Semptomlar
 - ▶ 2.Kemik kaybı engellenmesi
 - ▶ 3.Premature Hipoestrojenizm
 - ▶ 4.Genitoüriner Semptomlar
- 

WHI çalışmasına gölge düşüren 4 önemli kanıt

I.Çalışma grubunun iyi seçilmemiş olması;

- ▶ WHI çalışmasında yer alan kadınların % 75 oranı 60–79 yaş arasında yer almaktadır.Ortalama yaş 63 olmaktadır
- ▶ WHI çalışmasında sadece %12 kadın orta ve ağır derecede vazomotor yakınmaları ifade etmişlerdir.
- ▶ Çalışmanın uygulandığı yaş grubuna bakıldığında yaşam kalitesinin en önemli kriterlerinde olan subjektif semptomların doğal olarak yer almadığını görüyoruz.Bu yaşam kalitesi ile ilgili skarlama da uygunsuzluk yaratmaktadır

WHI çalışmasına gölge düşüren 4 önemli kanıt

II. Çalışmada devamsızlık oranı;

- ▶ Hasta gruplarına aynı östrojen + progesteron birleşimini, aynı yoldan ve doz aralığında vermek suretiyle yapılan bu çalışmada olguların %88 oranı asemptomatiktir.
- ▶ HRT kombinasyonun yarattığı; memelerde hassasiyet, baş ağrıları, distansiyon ve ruh hali değişiklikleri büyük oranda kopuşlara neden olmuştur.

WHI çalışmasına gölge düşüren 4 önemli kanıt


III. Konjuge equine estrogen / medroxyprogesterone acetate (MPA) kombinasyonu diğer HRT alternatiflerini temsil etmekten uzaktır.

WHI çalışmasına gölge düşüren 4 önemli kanıt

IV.Yaşam kalitesi ile ilgili ölçüm kriterleri.

Olguların ortalama yaş grupları, Menapoza ait semptomların görülme yaş aralığının üstünde oluşu,cinsel yaşam kalitesi ile ilgili soruların yetersiz ve sağlıklı oluşu gibi nedenler, çok önemli yaşam kalitesi verilerine gölge düşürmektedir.

WHI sonrası elde edilen olumsuz sonuçlar

1. İnme riskinde artış
 2. İnvaziv meme kanserinde artış
 3. Venöz ve pulmoner emboli riskinde artış
 4. Kardiyovasküler korunmada etkin olmadığı
- 

Östrojen azalması ve KVS

- ▶ Kan damarları daha sert ve daha az esnek olmakta
- ▶ Bu değişim en basit anlamda Tansiyon yükselmelerine neden oluyor
- ▶ Azalmış östrojen hormonu HDL/LDL dengesini bozarak ilave riski artırmakta
- ▶ Östrojen azalması Serbest radikallerin armasına neden olmaktadır.
- ▶ Östrojen düşmesine bağlı diğer yükselen ise Trigliceridler olmaktadır.
- ▶ Artmış yağlar, KC ve pankreas yağlanması yaparak hem preiferik ve hem de santral kaynaklı İnsulin direncine yol açmaktadır.
- ▶ Artmış İnsulin tek başına yağlardan ayrı olarak damar endotel hasarına neden olmaktadır.

Pre ve perimenopozal TAH+BSO

- ▶ Bu dönemde ABD de TAH+BSO yapılan ve E2 verilmeyen olgu grubunda 18,000–90,000 erken ölüm 10 yıllık zaman diliminde rapor edilmiştir.
- ▶ Sarrel PM, Nijike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50–59. American Journal of Public Health. 2013; 103:1583–1588.

Ovaryen Steroidler ve Kadın Sağlığı

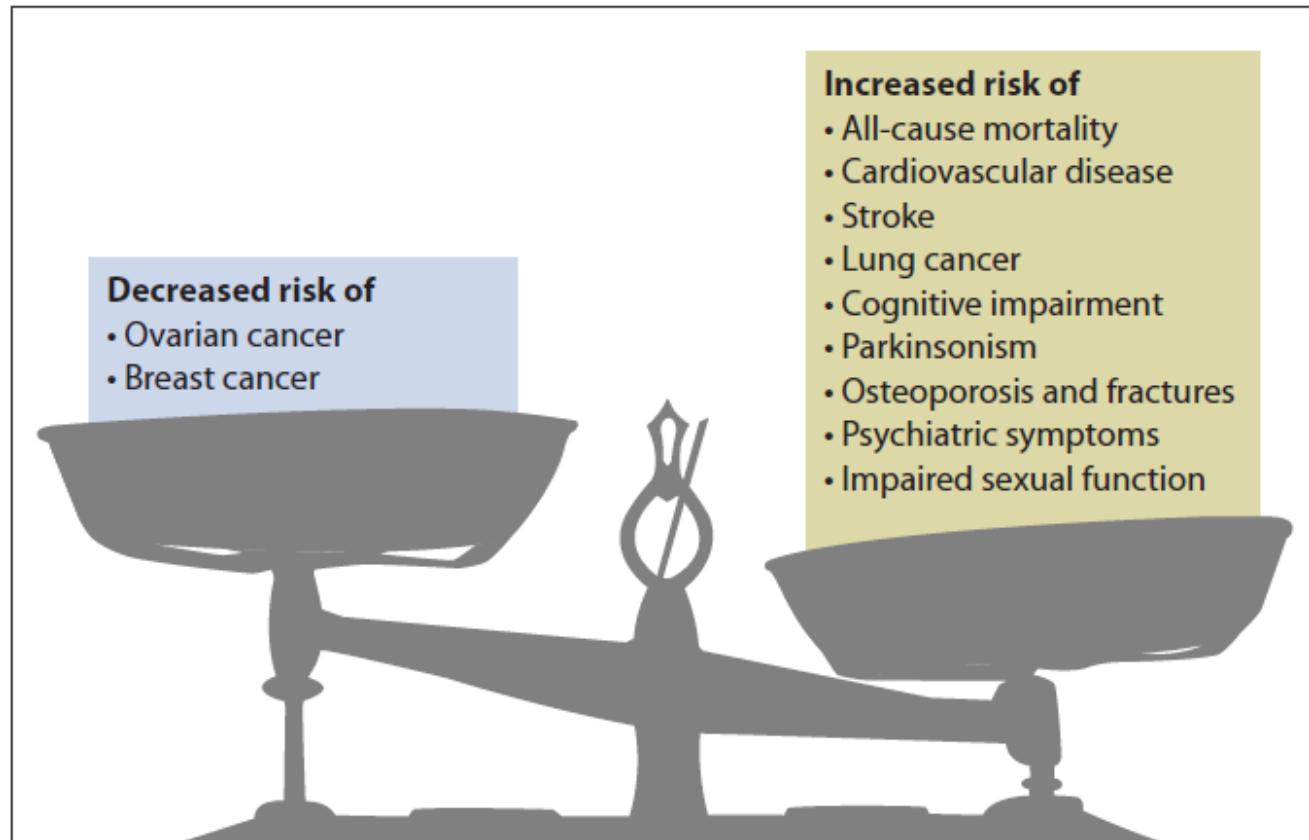


FIGURE. The risk-benefit balance for prophylactic bilateral oophorectomy in younger women at average risk of ovarian or breast cancer

Modified from Shuster LT et al. Menopause Int. 2008;14:111-116.

Randomize Kontrollü çalışmalar

▶ Heart and Estrogen Replacement study(HERS)

- ✓ Kanıtlanmış CVS patalojisi olan olgularda MHT KVS korunma veya patalojinin ilerlemesini engellememektedir.

▶ WHI

- ✓ CEE+MPA ,inme,venöz tromboembolizm artışı
- ✓ CEE tek başına meme ca artışı yok/KVS üzerien zarar veya yarar göstermiyor.
Timing Hypothesis

➤ Danish Osteoporosis Prevention Study;

- ✓ Erken başlanan E2 tedavisi KVS üzerinde koruyucu etki sağlamaktadır.Özellikle 50 yaş altı daha önemli olmaktadır.

>Kronos Early Estrogen Prevention Çalışması;

- ✓ Vazomotor yakınmalarda + etki, Atherosklerozis progresyonun da değişiklilik yok
,Transdermal E2 tercih edilmeli

>Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol;

- ✓ Oral E2 tedavisiMenopozu takiben ilk 6 yıl içerisinde başlanırsa CIMT yavaşlamaya neden olmakta,10 yıl ve sonrası başlanırsa bu etki görülmemektedir.

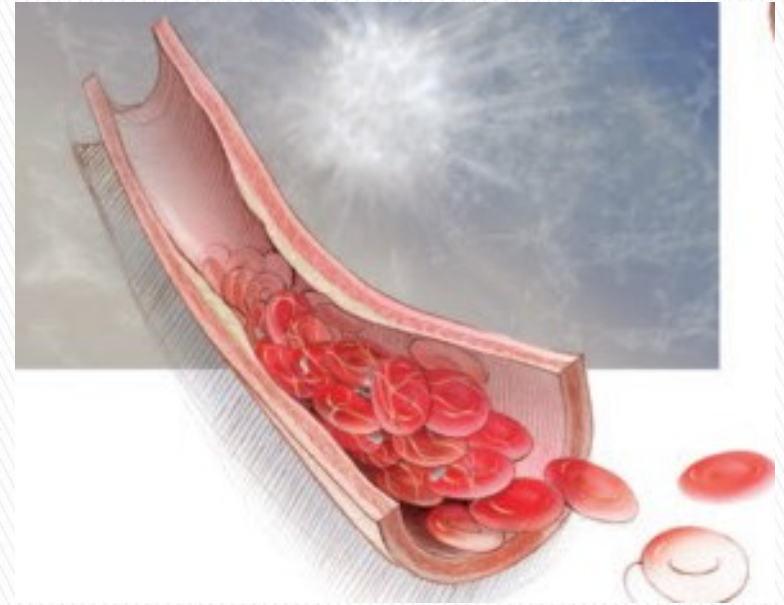
Randomize Kontrollü çalışmalar

2

- ▶ Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELLHEART)
 - ✓ Ateroskleroz üzerinde iyileştirici bir etki yok, Tedavi ilk yılı Koroner olaylarda artış yok***(diğer çalışmalardan ayıran fark)
- ▶ EPAT(Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial)
 - ✓ EPATçalışması CIMT üzerinden değerlendirme yapmıştır. Östrojen aterosklerozis şiddetini azalttığı göstermiştir.

KEEPS –Kronos Estrogen Prevention study

- ▶ Menapoz başlangıcından 3 yıl içerisinde ortalama yaş 52.7
- ▶ 0.45 konjuge estrogen ve 50 mikrogm/gün transdermal patch.
- ▶ Her iki estrogen + mikronize progesterone sıklık(200mg/gün-ayda 12 gün) verilerek uygulanmıştır.
- ▶ 2005-2010 arası 5 yıllık planlanmış ve primer outcome Karotis intima kalınlığı ve kalsiyum birikimi olarak planlanmıştır.
- ▶ Sonuç olarak bu çalışma Erken Menapozal dönemde başlanan HRT uygulamasının KVS bazı parametreleri üzerindeki etkileri olumlu yönde etkileyeceğini vurgulamaktadır ?
- ▶ Carotis İntima Kalınlığında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.



KEEPS –Kronos Estrogen Prevention study

- ▶ Vazomotor semptomlarda iyileşme
- ▶ BMD korunmasında pozitif bulgular
- ▶ Transdermal formülasyonlarda libido da iyileşme
- ▶ Transdermal kullanımı da lipidprofil,insulin üzerinde pozitif etkiler görülmüştür.
- ▶ Oral estrogen kullanımında ; depresyon,kognitif fonksiyon ve moral durumunda pozitif etki rapor edilmiştir.
- ▶ Atherosklerozis progresyonun da etkisi olmadığı ileri sürülmektedir.

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005; 8(1):3-12.

Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2(3):228-239.

Post WHI 13 yıl

- ▶ 27000 kadın,Post WHI 13 yıl takip edilmiştir.2 uygulama var,1.trial E+P uterus var olan olgular,2.trial histerektomi geçirmiş E yalnız.
- ▶ Östrojen tek başına daha avantajlı
- ▶ Östrojen tek başına ve Progesteron ile kombine uygulamalarda erken 50 yaşlarında , 60 ve üstü yaşlara göre farklı yararlar veya zararlar göstermektedir.
- ▶ Bu uzatılmış takip sonucunda perimenopozal ve 60 yaş altı HRT faydası net bir şekilde ortaya konmaktadır.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013;310:1353-1368.

Post WHI 13 yıl takip sonuçları

RİSKLER;

- ▶ İnme
- ▶ Venöz trombozis
- ▶ Taşlı kese
- ▶ Üriner İnkontinans
- ▶ 60 üzeri artmış
Bunama riski

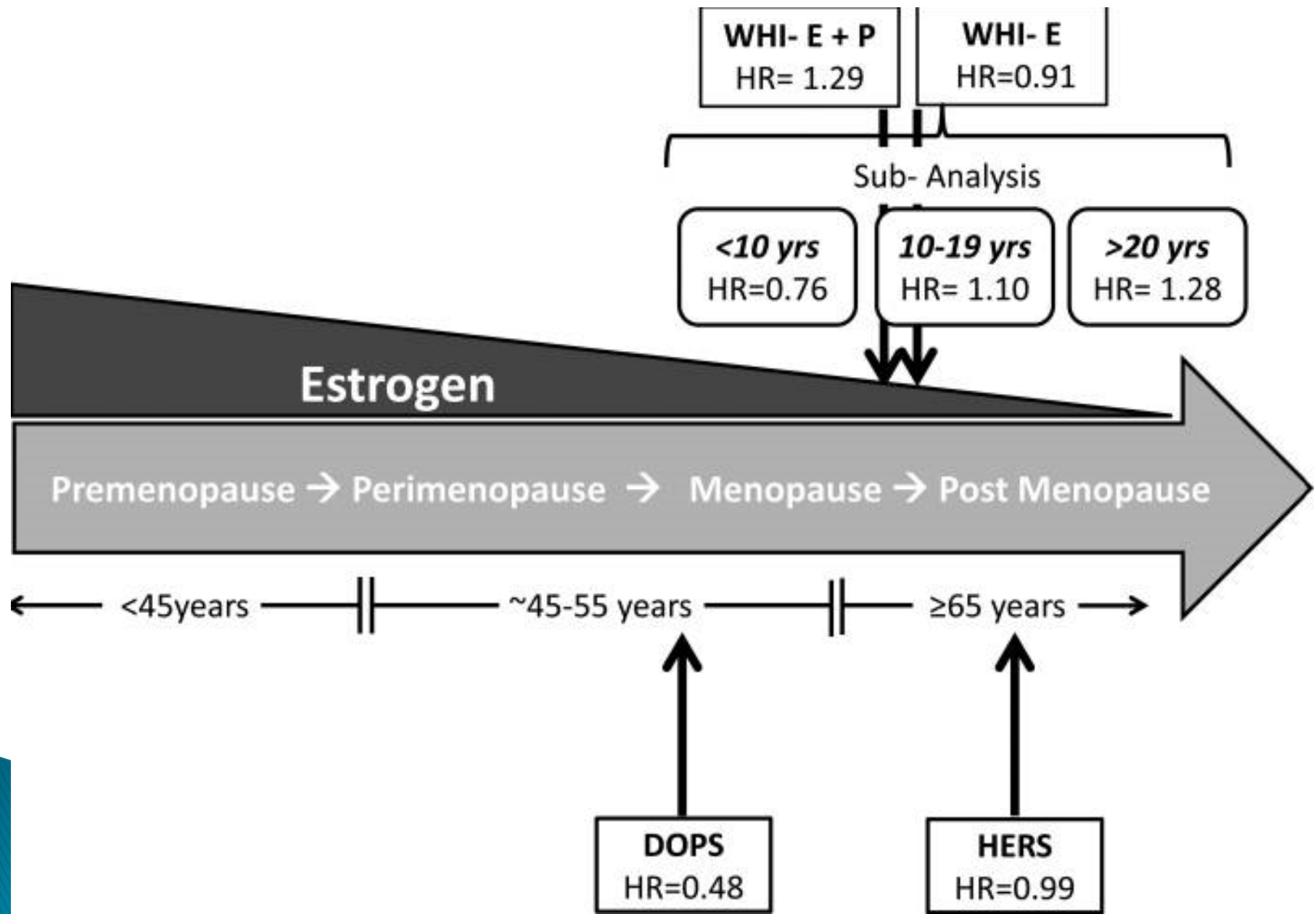
YARARLAR;

- ▶ Kalça ve diğer kırık oranlarında azalma
- ▶ Azalmış diabet riski
- ▶ Vazomotor ve diğer subjektif Menopozal semptomlarda azalma

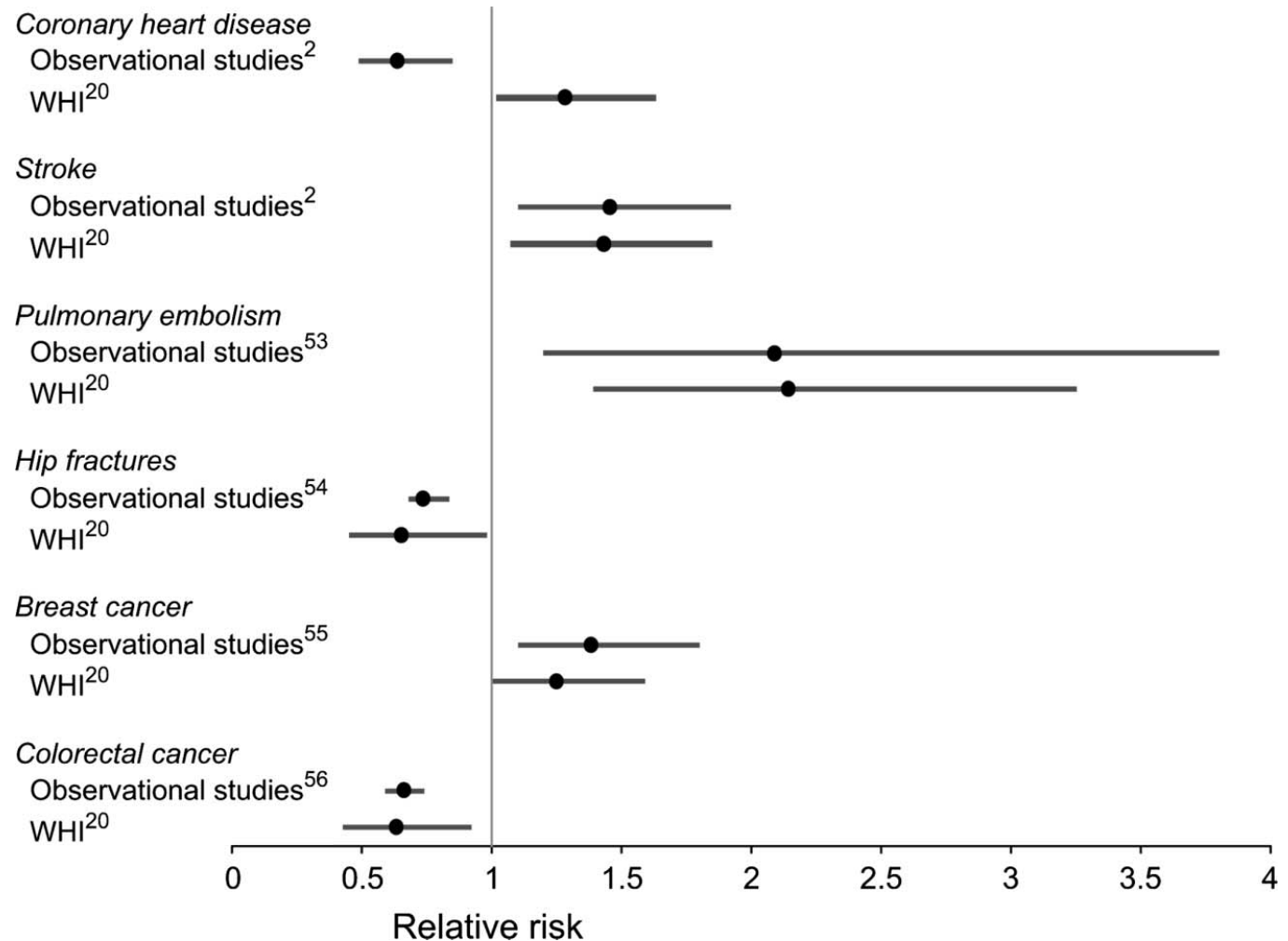
Post WHI 13 yıl sonuçları

- ❖ Hormone tedavisi sonlandırıldığında Riskler ve Yararlar ortadan kalkmaktadır.
- ❖ Endometriyal kanser oranlarında anlamlı azalmalar görülmüştür.
- ❖ All-cause mortality her iki grupta nötral bulunmuştur.
- ❖ Uzun dönem HRT kullanımı Kronik Hastalık korunmasında koruyucu bulunmamıştır.
- ❖ HRT orta ve ağır derece sıcak basmaları,gece terlemeleri ve diğer Menopoz yakınmalarında ,erken devre Menopoz döneminde endike görülmüştür.

MHT ve Zamanlama

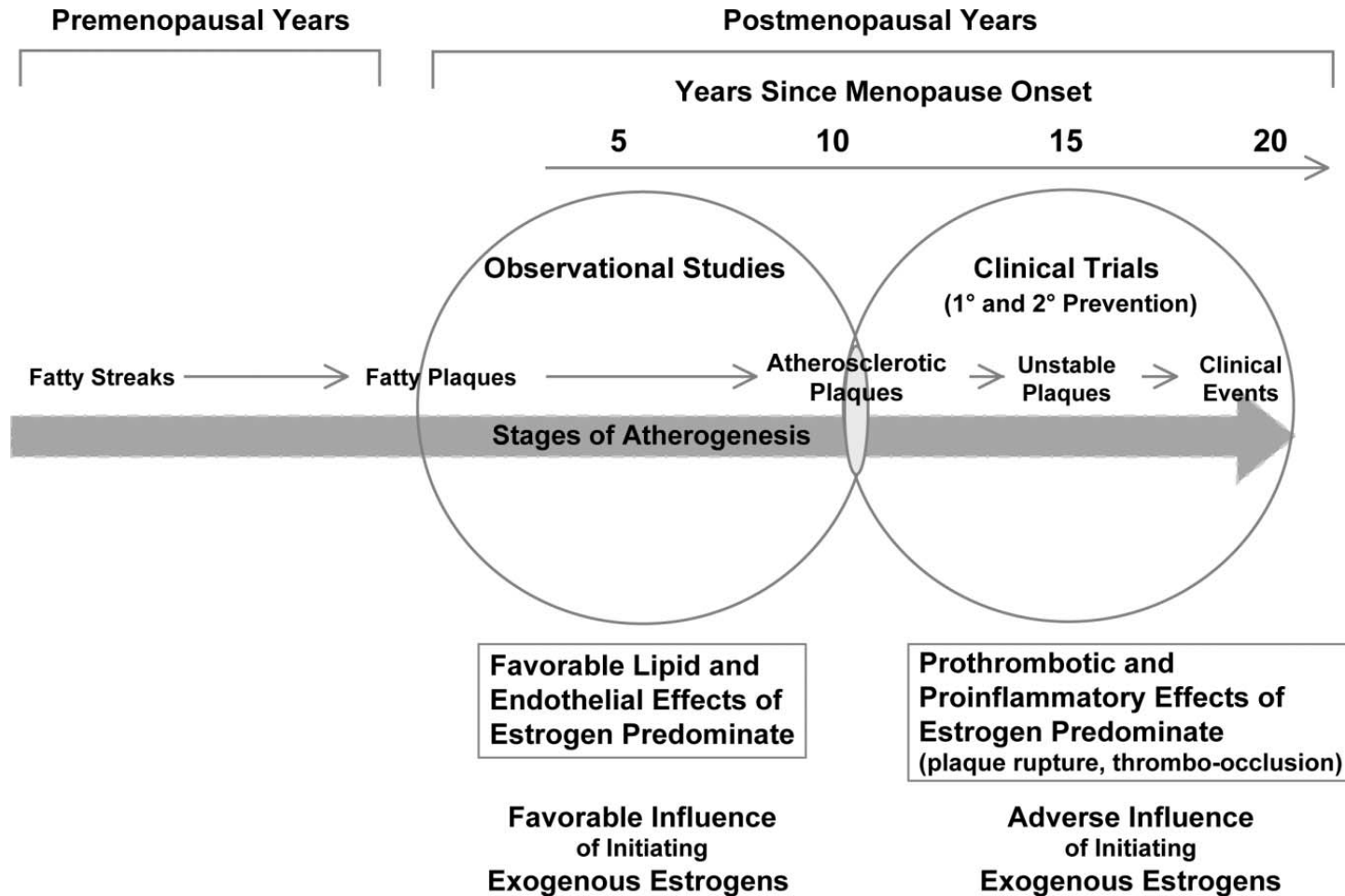


WHI ve Observasyonel Çalışmalar



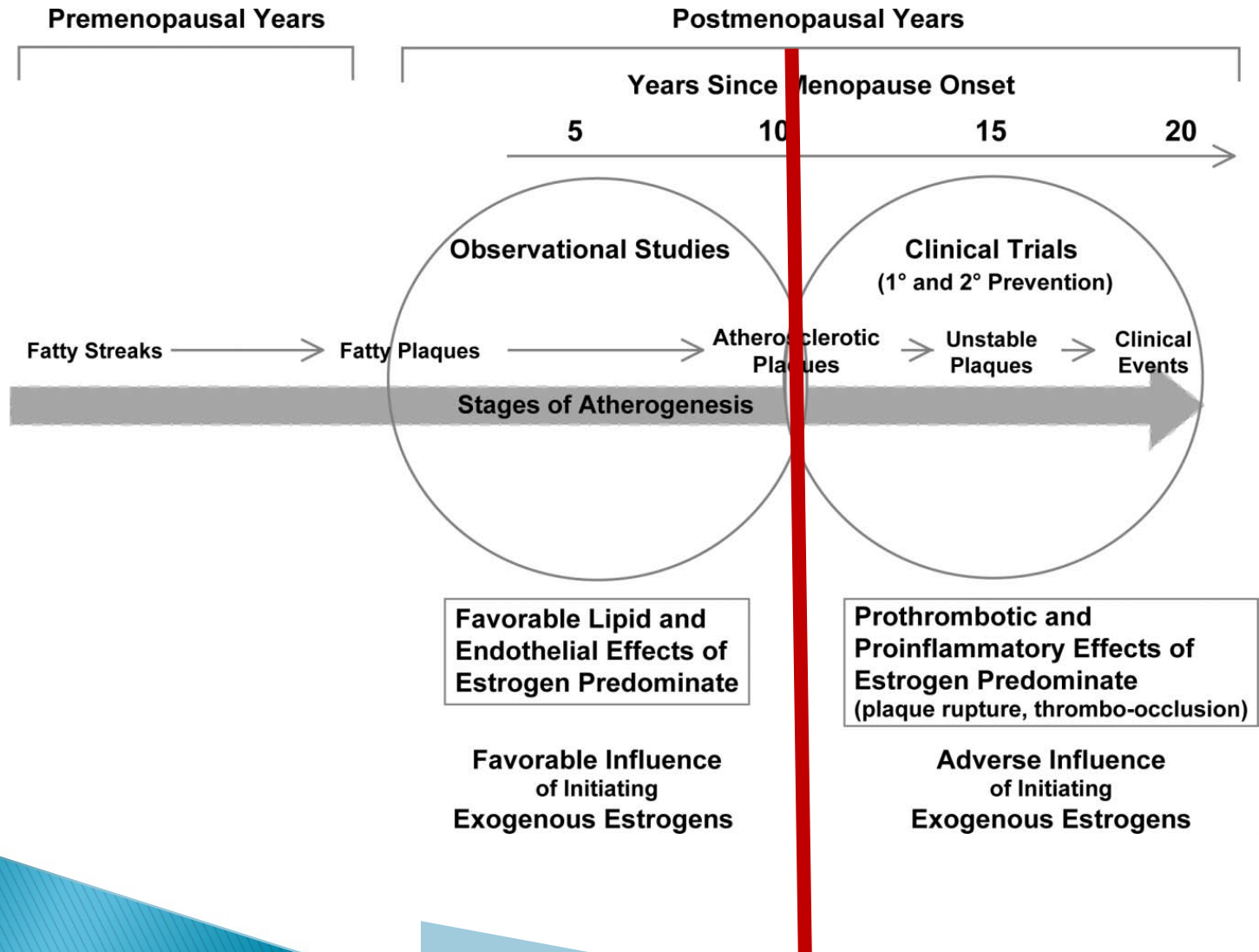
Timing of hormone therapy initiation in relation to stage of atherosclerosis:

observational studies versus clinical trials



Timing of hormone therapy initiation in relation to stage of atherosclerosis:

observational studies versus clinical trials



MENOPOZ YÖNETİMİ ÖNCESİ VE GÜNCELİ

Östrojen;

- ▶ Venöz tromboembolizm riskinde azalma mümkün olan en düşük Östrojen dozunun seçimi ile sağlanmaktadır.
- ▶ Sıcak basmaları WHI çalışmasında kullanılan dozların $\frac{1}{2}$ ve $\frac{1}{4}$ oranlarında azaltılması ile dahi başarı ile tedavi olmaktadır.
- ▶ Semptomatik olan vazomotor yakınmaların mümkün olan en düşük dozlar ile yönetilmesi, aynı zamanda östrojen dozlarına bağımlı olan tromboembolik olayları da azaltmaktadır.

MENOPOZ YÖNETİMİ ÖNCESİ VE GÜNCELİ

Progestin kullanımı;

- ▶ Östrojen kullanımı endometriyal hiperplazi ve kanser riskini artırmaktadır.(E+P) uterusu bulunan kadınlarda gerekli olmaya devam etmektedir.
- ▶ WHI sonuçlarında E+P alan grupta invazif meme kanseri riski yalnız E alan gruba göre fazla çıkmıştır.
- ▶ WHI çalışmasında yer alan Medroksi progesteron asetat meme üzerinde proliferatif etki yaptığı gösterilmiştir.
- ▶ Mikronize progesteronların yeterli endometriyal koruma,daha az vaginal kanama ve lipid profil üzerine pozitif etkilerinin yanında meme dokusunda daha güvenli oluşu önemli bir tercih nedeni olmuştur.

Rahim içi araç sistemi

- ▶ Progesteron içeren rahim araçlar, lokal Endometriyal korunma sağlayarak tek başına oral veya transdermal östrojen uygulama şansını vermektedir.
- ▶ Endometriyal korunma açısından yeterli veri olmasına karşın, az miktarda da seruma karışan Levonorgestrel'in meme ve sistemik etkileri ile ilgili sorular tam cevaplanmış değildir.

MENOPOZ YÖNETİMİ ÖNCESİ VE GÜNCELİ

- ▶ **Hormon replasman verilme şekli;**
- ▶ Sistemik ve vaginal östrojen tedavisi vulvar,vaginal atrofiye bağlı semptomlar açısından önerilmiştir.
- ▶ Oral östrojen dozlarının mümkün olan en düşük seviyelerde tutulması nedeni ile vulva vaginal semptomlar açısından her zaman yararlı olmadığı bunun yerine vaginal östrojen kullanımının daha uygun olacağı ileri sürülmektedir.

MENOPOZ YÖNETİMİ ÖNCESİ VE GÜNCELİ

Hormon replasman verilme şekli;

- ▶ Oral östrojen kullanımı sonrası pro trombotik faktörlerin hepatik geçişte uğradığı değişimler sonucu trombotik olaylara yol açtığı düşünülmektedir.
- ▶ Trombotik olay artışı ile ilgili olan bu risk artışı oral olmayan yollardan verilen östrojen ile riskte azalma oluşturduğu ortaya konmuştur.
- ▶ Transdermal yol üzerinde verilen östrojen, lipid profile, C reaktif protein, kan basıncı üzerinde daha iyi etkileri olduğu ve inme ,kardiyovasküler hastalık açısından da daha az riskli olacağı üzerinde çalışmalar sunulmuştur.

ACOG weighs in

In April 2013, ACOG published a Committee Opinion on the route of administration of HT and the risk of VTE, stating: "When prescribing estrogen therapy, the gynecologist should take into consideration the possible thrombosis-sparing properties of transdermal forms of estrogen therapy."

Alternatif yöntemler ve gelişmeler

- ▶ Yeni gelişmeler çerçevesinde Doku Selektif Östrojen Kompleks (TSEC); SERM ve östrojen kombinasyonu ile dokularda seçici özellik yaratmaktadır.
- ▶ TSEC /SMART çalışmaları 2yıl üzerinden yapılmıştır. Lipid profile üzerine + etkileri görülmüş ve bu süre içerisinde olumsuz KVS patalojisi rastlanılmamıştır
- ▶ Meme ve endometriyum üzerinde istenmeyen proliferatif özelliklerden arınmış, fakat vazomotor semptomlar başta olmak üzere kemik üzerinde pozitif etkileri olan bu maddeler yakın gelecekte Menopoz tedavisine yön verecek gibi durmaktadır.

Sonuç ve Kapanış mesajları

The following Consensus Statement is endorsed by The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society.(2017)

- ▶ Menopoz bağlantılı vazomotor semptomların 60 yaş öncesi ve menapozu takiben ilk 10 yıl içerisinde en etkin tedavisi Hormon replasman tedavisidir.
- ▶ Menopoz bağlantılı osteoporotik kırıkların 60 yaş öncesi ve menapozu takiben ilk 10 yıl içerisinde en etkin koruma yöntemi hormon replasman tedavisidir.
- ▶ Randomize klinik çalışmalar, observasyonel çalışmalar ve meta analizler, düşük doz östrojen tek başına verildiği halde koroner kalp hastalıkları ve bütün nedenlere bağlı mortalite oranlarında azalmaya neden olacağı düşünülmektedir.
- ▶ E+P bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma söz konusu iken koroner kalp hastalıklarında istatistiksel anlamda azalma veya çoğalma tespit edilmemiştir.
- ▶ Bu iki grupta izlenen pozitif etkiler, 60 yaş öncesi ve menapozu takiben ilk 10 yıl içerisinde kuralı uygulandığında geçerlidir

Sonuç ve Kapanış mesajları

- ▶ Venöz tromboembolizm riski oral hormon tedavisi ile artabilir. Bu artış replasman başlangıcından sonra ki ilk 1–2 yıl içerisinde görülmektedir. Fakat absolut risk 60 yaş altı nadir oranlardadır. Observasyonel çalışmalar transdermal tedavi ile bu riskin aşağıya çekileceği yönündedir.
- ▶ RCT ile yapılan çalışmalar 60 yaş öncesi ve Menopoz başlangıcından 10 yıl içerisinde başlanan MHT ile inme artışı tespit etmemiştir.
- ▶ 60 yaş üzeri ve Menopoz girişten 10 yıl sonra başlanan MHT ile inme artışı istatistiksel anlamda artış göstermektedir.

Sonuç ve Kapanış mesajları

- ▶ Hormon tedavisi hedefe uygun ve kabul edilebilir süreler içerisinde yapılmalıdır.Tedaviye ilişkin güvenlik kuralları olguya özel şekilde uygulanmalıdır.
- ▶ Erken menopoza giren olgular da hormon tedavisi emsal yaş grubu menopoza girene kadar uygulanmalıdır..
- ▶ Meme kanseri geçirmiş olgularda hormon tedavisi önerilmemektedir.
- ▶ Yaşam kalitesi, kişisel risk faktörleri,yaş, menopoz başlangıcından itibaren geçen süre,venöz tromboembolizm, inme,iskemik kalb hastalığı gibi faktörler, olguya özel yaklaşım ile planlanmalıdır.