Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące zastosowania preparatu Femoston Mini® w menopauzalnej terapii hormonalnej

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:
prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Warszawa
prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski – Lublin
prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński – Łódź
prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta – Katowice
na posiedzeniu w dniu 31.03.2012 r. dokonał przeglądu dostępnej literatury przedmiotu dotyczącej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji doustnej ultraniskodawkowej terapii hormonalnej okresu menopauzy przy użyciu produktu Femoston Mini®.

Przegląd Menopauzalny 2012; 2: 69–72

Jedną z podstawowych zasad medycyny jest stosowanie minimalnie skutecznej dawki leku. Również w nowoczesnej medycynie menopauzalnej zasada ta stanowi złoty standard. Jakkolwiek menopauzalna terapia hormonalna (MTH), a szczególnie jej postać niskodawkowa, jest terapią relatywnie bezpieczną, to stosowanie estrogenów i progestagenów u kobiet w okresie menopauzy może nieść ze sobą szereg poważnych zagrożeń (do najpoważniejszych należą rak sutka oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego), a ryzyko tych powikłań jest zależne od dawki przyjmowanych hormonów. W związku z powyższym określenie „więcej znaczy lepiej" absolutnie nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do nowoczesnej terapii hormonalnej wieku menopauzy.

Kiedy w drugiej połowie lat 40. ubiegłego stulecia pojawiły się w Stanach Zjednoczonych pierwsze preparaty do estrogenowej terapii zastępczej zawierające skoniugowane estrogeny pochodzące z moczu ciężarnych klaczy (CEE), nikt nie przypuszczał, że w ten sposób ustalona zostanie na ok. 30 lat dawka standardowa estrogenu w terapii zastępczej na poziomie 1,25 mg CEE. Zastosowanie mniejszych dawek stało się możliwe po opublikowaniu w 1975 r. dowodów na efektywność działania osteoprotekcyjnego dawki 0,6 mg CEE. Prawdziwy początek ery małych dawek w MTH to rok 1990, kiedy to podczas 6. Kongresu Menopauzy w Bangkoku temat ten był jednym z wiodących. Pojawił się wówczas w literaturze fachowej termin *compliance,* będący miarą świadomej akceptacji przez pacjentkę terapii. Termin ten jest do dnia dzisiejszego jednym z ważniejszych mierników skuteczności MTH. Gwałtowny wzrost popularności niskodawkowej MTH obserwuje się od kilkunastu lat – literatura przedmiotu przynosi coraz więcej dowodów na zadowalającą skuteczność w poprawianiu jakości życia na drodze eliminowania objawów wypadowych oraz lepszą tolerancję MTH opartej na niskich dawkach steroidów [w odniesieniu do doustnej dawki estrogenu kategoria ta zawiera produkty zawierające 1 mg 17β-estradiolu (E_2) lub mniej].

Względy bezpieczeństwa brane pod uwagę przy wyborze menopauzalnej terapii niskodawkowej to wg rekomendacji wielu towarzystw naukowych i grup eksperckich przesłanki wskazujące na mniejsze ryzyko rozwoju raka sutka i mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Ponadto zastosowanie niskiej dawki estrogenu pozwala na użycie odpowiednio zredukowanej dawki progestagenu, pozwalając uzyskać zadowalającą ochronę endometrium, a jednocześnie zmniejszyć zagrożenie objawami niepożądanymi MTH zależnymi od gestagenów.

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat niskodawkowa MTH potwierdziła swoje zalety, stopniowo wypierając z rynku preparaty wysokodawkowe. W ostatnich latach podjęto próbę dalszej redukcji dawek w MTH, dążąc do wprowadzenia tzw. ultraniskodawkowej MTH (uMTH). Ultraniska, dobowa dawka estrogenów podawanych doustnie to 0,5 mg E_2 i taka dawka definiuje obecnie pułap minimalnie skutecznej dawki w MTH.

Wprowadzenie uMTH ma szczególne znaczenie dla doustnej drogi podawania hormonów, ponieważ wskazujące na potencjalnie groźne powikłania MTH wyniki dużych badań z randomizacją, np. badania WHI, dotyczyły wyłącznie terapii doustnej. Wiele powikłań MTH, szczególnie tych dotyczących układu krążenia, jest wyraźnie zależnych od dawki hormonów (głównie estrogenów), dlatego najbardziej logicznym krokiem w kierunku uczynienia MTH terapią jak najbezpieczniejszą jest właśnie redukcja dawek hormonów. Pierwszym wprowadzonym na rynek europejski doustnym pre-

paratem do uMTH jest Femoston Mini®, lek do ciągłej złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej zawierający w 1 tabletce 0,5 mg E_2 oraz 2,5 mg dydrogesteronu. W ostatnich latach pojawiły się 2 prace analizujące skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję terapii tym lekiem.

Pierwsza z nich dotyczyła skuteczności w zakresie eliminacji lub łagodzenia objawów wazomotorycznych. W tym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wzięło udział 313 kobiet z umiarkowanymi lub nasilonymi uderzeniami gorąca (50 lub więcej uderzeń odnotowanych w tygodniu poprzedzającym włączenie do badania), które zostały następnie przydzielone losowo do 3 grup:

- grupy stosującej doustną uMTH (0,5 mg E_2 + 2,5 mg dydrogesteronu),
- grupy otrzymującej doustną niskodawkową MTH (1 mg E_2 + 5 mg dydrogesteronu),
- grupy otrzymującej placebo drogą doustną.

Po 13 tygodniach w grupie placebo zaczęto stosować (przez kolejne 39 tygodni) uMTH (0,5 mg E_2 + 2,5 mg dydrogesteronu), podczas gdy w tym samym czasie terapia w pozostałych dwóch grupach nie uległa zmianie. Po 13 tygodniach stwierdzono, że redukcja liczby umiarkowanych bądź silnych uderzeń gorąca była w grupie uMTH większa niż w grupie placebo (odpowiednio o 6,4 i 4,9; $p < 0,001$) i porównywalna z redukcją uderzeń w grupie z niskodawkową MTH (średnio o 6,3 uderzeń mniej). Co ważne, uMTH korzystnie wpłynęła na jakość życia kobiet (znacząca poprawa w całkowitej punktacji *Menopause Rating Scale*) i cechowała się dobrym profilem tolerancji. Odsetek pacjentek z *amenorrhoea* podczas terapii był w grupie z uMTH wysoki (ogólnie 81%, wzrost po 10–12 miesiącach do 91%), a krwawienia lub plamienia były rzadsze niż w grupie z 2-krotnie większą dawką estradiolu.

Punkty końcowe drugiego z badań dotyczących leku Femoston Mini® były ukierunkowane na ocenę ochrony endometrium i profilu krwawień podczas terapii tym preparatem. Do tego wieloośrodkowego badania zakwalifikowano 446 zdrowych kobiet po menopauzie z objawami niedoboru estrogenów. W celu oceny stanu błony śluzowej trzonu macicy u każdej kobiety przed rozpoczęciem badania oraz po roku terapii wykonano aspiracyjną biopsję endometrium. Tylko w jednym przypadku uzyskano nieprawidłowy wynik w postaci *hyperplasia simplex* (częstość – 0,27%). Odsetek kobiet z *amonorrhoea* pod koniec badania (10–12 miesięcy) wyniósł 88%, a liczba obserwowanych krwawień lub plamień malała w trakcie terapii (średnia liczba dni z plamieniami lub krwawieniami wynosiła 5,8, podczas gdy średnia liczba dni z *amenorrhoea* – 358,2). Oceniono, że ten typ uMTH daje efektywną osłonę endometrium kobietom menopauzalnym z wysokim odsetkiem pacjentek z *amenorrhoea* i dobrą tolerancją leczenia. Wyniki obu powyższych badań dostarczają kolejnego dowodu na to, że zmniejszenie dawek estrogenu i progestagenu w preparacie do złożonej ciągłej MTH skutkuje korzystniejszym profilem krwawień, a w konsekwencji lepszą tolerancją terapii.

Poza ultraniską dawką estradiolu dodatkową pozytywną cechą preparatu Femoston Mini® jest zastosowany w tym leku progestagen (dydrogesteron) o dobrze udokumentowanym korzystnym profilu bezpieczeństwa w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz gruczołu piersiowego.

W 2011 r. Europejskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy opublikowało dwa stanowiska dotyczące MTH i chorób układu sercowo-naczyniowego. W rekomendacjach tych zwraca się uwagę, że różne progestageny mogą różnić się w efektach swojego działania sercowo-naczyniowego. Badania obserwacyjne sugerują, że mikronizowany progesteron oraz dydrogesteron są bezpieczniejsze niż inne progestageny w kontekście ryzyka zakrzepowego. Należy pamiętać, że prozakrzepowe działanie progestagenów jest w dużej mierze konsekwencją aktywacji receptora trombinowego PAR-1, będącej pochodną ich aktywności glukokortykoidowej – dydrogesteron charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptora glukokortykoidowego.

Również Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy w swoich niedawno opublikowanych rekomendacjach zwraca uwagę na optymalny wybór progestagenu do MTH, szczególnie z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii. W publikacji tej Zespół Ekspertów PTMA zwraca uwagę na to, iż ze względu na jego profil oddziaływań metabolicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego, octan medoksyprogesteronu (MPA) jest progestagenem mniej bezpiecznym w porównaniu z drospirenonem, dydrogesteronem, mikronizowanym progesteronem, octanem nomegestrolu czy octanem noretisteronu.

Wybór progestagenu do MTH wydaje się mieć również kluczowe znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa tej terapii dla gruczołu piersiowego. Najmocniejszy dowód na poparcie tej tezy stanowią wyniki kohortowego badania E3N wykonanego we Francji. Badanie to dotyczyło ponad 80 tysięcy kobiet pomenopauzalnych, u których stwierdzono 2354 przypadki inwazyjnego raka piersi. U pacjentek stosujących sam estrogen w porównaniu z kobietami nieprzyjmującymi żadnej terapii hormonalnej ryzyko wystąpienia raka piersi było znamiennie podwyższone o 29% (RR = 1,29; 95% CI: 1,02–1,65). W całości badanej populacji związek terapii estrogenowo-progestagenowej z ryzykiem rozwoju raka piersi niezależnie od typu histopatologicznego guza zależał od rodzaju progestagenu i przedstawiał się w tym badaniu następująco:

- RR = 1,00 (CI: 0,83–1,22) dla preparatów zawierających estrogen oraz progesteron,
- RR = 1,16 (CI: 0,94–1,43) dla preparatów zawierających estrogen i dydrogesteron,

- RR = 1,69 (CI: 1,50–1,91) dla preparatów zawierających estrogen oraz progestagen inny niż progesteron lub dydrogesteron – tylko w tej grupie wzrost ryzyka rozwoju raka piersi był znamienny statystycznie.

Szczegółowa analiza tego materiału z uwzględnieniem typu histopatologicznego guza wykazała, iż podawanie estradiolu i dydrogesteronu powodowało znamienny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi typu zrazikowego (wzrost niższy aniżeli przy stosowaniu E_2 z innymi progestagenami syntetycznymi), natomiast nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka przewodowego. W badaniu E3N nie wykazano wpływu drogi podawania hormonu (doustna lub przezskórna) na ryzyko rozwoju raka piersi.

Stwierdzony w badaniu E3N korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla gruczołu piersiowego kompozycji estrogenowo-progestagenowych zawierających dydrogesteron w porównaniu z lekami zawierającymi inny progestagen syntetyczny może mieć związek z wynikami badań eksperymentalnych, które wskazały, iż dydrogesteron w porównaniu z innymi progestagenami syntetycznymi charakteryzuje się korzystną relacją między potencjałem proliferacyjnym a indukowaniem apoptozy w obrębie komórek gruczołu piersiowego. W przypadku kombinacji estradiol + dydrogesterol stosunek apoptoza/proliferacja jest większy niż 1, co można tłumaczyć wpływem dydrogesteronu na system sulfataza – sulfotransferaza w obrębie gruczołu piersiowego. Dydrogesteron należy do grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (SEEM) – leki z tej grupy poprzez zwiększenie aktywności sulfotransferazy, a jednocześnie zmniejszenie aktywności aromatazy, sulfatazy oraz 17β-dehydrogenazy hydroksysteroidowej zmieniają tor lokalnego metabolizmu estrogenów w tkankach gruczołu piersiowego w kierunku preferencyjnego syntetyzowania związków nieaktywnych proliferacyjnie, takich jak siarczan estronu.

Powyższe wyniki badań obserwacyjnych, kohortowych i eksperymentalnych, sugerujące wpływ rodzaju progestagenu zastosowanego w MTH na ryzyko wystąpienia groźnych powikłań tej terapii, wymagają potwierdzenia w badaniach z randomizacją.

Na podstawie analizy opublikowanych dotychczas wyników badań można stwierdzić, że doustna uMTH polegająca na podawaniu 0,5 mg E_2 oraz 2,5 mg dydrogesteronu to skuteczna i bezpieczna forma leczenia dolegliwości okresu menopauzy, spełniająca kryteria terapii minimalnie skuteczną dawką. Femoston Mini® jest pierwszym na rynku europejskim ultraniskodawkowym preparatem do złożonej ciągłej MTH i jako taki stanowi obiecujące uzupełnienie dotychczasowego portfolio leków zarejestrowanych do łagodzenia objawów menopauzy oraz zapobiegania jej konsekwencjom zdrowotnym. Istnieje wiele przesłanek uzasadniających rozważenie zastosowania tego leku u pacjentek kwalifikujących się do doustnej złożonej ciągłej MTH inicjujących tę terapię. Rutynowe rozpoczynanie MTH z pułapu wysokiej dawki należy w świetle obecnego stanu wiedzy uznać za postępowanie błędne. Znacznie trudniej jest obniżyć dawkę u pacjentki leczonej dużymi dawkami estrogenu aniżeli ją podnieść w przypadku, gdy inicjalna dawka okaże się zbyt niska. W przypadkach, gdy po odstawieniu MTH nawracają objawy wypadowe obniżające jakość życia pacjentki, przy braku przeciwwskazań do kontynuacji MTH, należy rozważyć powrót do terapii przy użyciu minimalnej dawki o udowodnionej skuteczności.

Piśmiennictwo

1. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. Maturitas 2001; 37: 191–9.
2. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. Maturitas 2010; 66: 201-5.
3. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Peris C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97: 441–50.
4. Chantler IW, Davie MW. Low dose continuous combined hormone replacement therapy: early and late postmenopausal effect on endometrium. J Ultrasound Med 2000; 19: 33-8.
5. de Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. Climacteric 2002; 5: 229-35.
6. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007; 57: 81-4.
7. Ettinger B. Ultralow-dose estrogens: is this the future? Climacteric 2002; 5 (supl. 1): 16.
8. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103-11.
9. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2005; 114: 448-54.
10. Franke HR, Kole S, Ciftci Z, et al. In vitro effects of estradiol, dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells. Cancer Lett 2003; 190: 113-18.
11. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. Maturitas 2008; 59: 2-6.
12. Gambacciani M, Cappagli B, Genazzani AR, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: additional benefit for the bones. Climacteric 2005; 8 (suppl. 2): 229.
13. Gambacciani M, Spielmann D, Genazzani AR. Efficacy on climacteric symptoms of a continuous combined regimen of 1 mg 17beta-estradiol and trimegestone versus two regimens combining 1 or 2 mg 17beta-estradiol and norethisterone acetate. Gynecol Endocrinol 2005; 21: 65-73.
14. Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Adv Ther 2008; 25: 525-51.
15. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-34.
16. North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause 2012; 19: 257-71.
17. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2000; 95: 726-31.
18. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. Climacteric 2005; 8 (suppl. 2): 227.
19. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. Climacteric 2007; 10: 120-31.

20. Dębski R, Paszkowski T, Pawelczyk L, Pertyński T. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w roku 2010. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Przegl Menopauz 2010; 3: 121-27.
21. Pertyński T, Stachowiak G. Niskie dawki w terapii hormonalnej okresu menopauzy. Przegl Menopauz 2006; 4: 223-7.
22. Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kulldorff M. The effect of low dose micronized 17ss-estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4462-9.
23. Samsioe G, Hruska J; CHOICE Study Investigators. Optimal tolerability of ultra-low-dose continuous combined 17beta-estradiol and norethisterone acetate: laboratory and safety results. Climacteric 2010; 13: 34-44.
24. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: optimizing tolerability and safety? Climacteric 2005; 8 (suppl. 2): 228.
25. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. Steroids 2003, 68: 953-64.
26. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, et al; EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. Maturitas 2011; 68: 94-7.
27. Stachowiak G, Pertyński T. Ultraniskodawkowa doustna menopauzalna terapia hormonalna – niezrealizowane marzenie czy wreszcie rzeczywistość? Przegl Menopauz 2011; 4: 271-4.
28. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. Steroids 2003; 68: 879-90.
29. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas 2010; 67: 227-32.
30. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra low dose estradiol and norethisterone acetate: further reduction in unwanted bleeding. Climacteric 2005; 8 (suppl. 2): 227-8.
31. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. Climacteric 2008; 11: 63-73.
32. van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. Maturitas 2007; 56: 231-48.
33. Wattanakumtornkul S, Chichareon S, Geater A, Suwan K. Compliance with hormone replacement therapy at Songklanagarind Hospital. J Obstet Gynaecol Res 2003; 29: 380-7.
34. Wood CE, Register TC, Lees CJ, et al. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 125-34.
35. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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: 321-33.