

Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi

Dr. Hatice Selçuk

Menopoz ve Hormon Replasman Tedavisi

Dr. Hatice Selçuk

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Menopoz, son menstrüel periyod olarak tanımlanmaktadır. Menopoz tanısı için son menstrüel periyoddan sonra takip eden bir yıllık dönemde amenore görülmesi gereklidir. Bu nedenle menopoz, bir izlem periyodundan sonra konulan retrospektif bir klinik tanıdır. Menopozun ortalama görülme yaşı coğrafi ve etnik farklılıklar göstermekle birlikte 50 yaş civarındadır (1).

Menopozun kadınlar üzerinde kısa ve uzun dönem etkileri mevcuttur. Menopozla birlikte overlerdeki oositlerin azalması sonucunda oluşan kronik hipoöstrojenik durum kısa dönemde vazomotor ve genitoüriner semptomlara yol açarken, uzun dönemde kemik ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkiler oluşturabilir (2).

Menopozal Hormon Tedavisi

Kadınlarda menopoz döneminde hormon tedavisinin nasıl olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Menopozal hormon tedavisi (MHT) fayda ile birlikte çeşitli riskleri de içerisinde barındırmaktadır. MHT'nin taşıdığı riskler, tedaviyi alacak olan kadınların bireysel tıbbi durumlarına göre değişebilmektedir. Bu nedenle MHT tedavisine aday her bir kadın için ayrı ayrı fayda- risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bireyselleştirilmiş MHT'de; östrojen, progesteron ve doku selektif östrojen kompleks formülasyonları kullanılmaktadır. Uygulama şekli olarak östrojenler; oral, transdermal yama, sprey, jel, topikal emülsiyon ve vajinal formda kullanılabilir. Östrojen tek başına veya progesteron ile kullanılabilir. Progesteronlar ise oral veya transdermal yolla östrojeni dengelemek için kullanılır (3).

MHT tedavisi, orta-ciddi düzeyde vazomotor semptomların tedavisi, postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi, hipoöstrojenizm durumlarında ve menopozda görülen orta ve ciddi vulvovajinal semptomlar için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (4).

Çok sayıda gözlemsel çalışma ile MHT'nin sadece menopozal semptomlar üzerine değil, aynı zamanda kronik hastalıkların önlenmesi üzerine de faydaları olduğu gösterilmiştir (5-8). MHT'nin kardiyovasküler hastalıkların ikincil korumasında etkisini araştıran ilk randomize kontrollü çalışma olan HERS (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study) çalışmasında, bilinen koroner kalp hastalığı (KKH) olan ve kombine östrojen+progesteron kullanan 80 yaş altı postmenopozal kadınlarda, KKH insidansı açısından dört yılın sonunda bir fark bulunmamıştır (9). Menopozal dönemde olan kadınlarda MHT'nin kalp hastalıklarının primer korumasında risk ve faydalarını değerlendiren ilk ve en büyük randomize kontrollü çalışma olan Womens Health Initiative (WHI) çalışması, 50-79 yaş arası sağlıklı kadınlarda iki farklı MHT formülasyonu ile yapılmış bir dizi klinik çalışmadan oluşmaktadır. Bu çalışmada, MHT'nin postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler risk üzerine olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Östrojen/progesteron kombinasyonu kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde göreceli küçük bir artış gözlenirken, sadece östrojen kullananlarda bu artış görülmemiştir. Çalışmanın kombine östrojen/progesteron kolunda fraktür ve kolon kanseri riski üzerine olumlu etkiler gösterilmiş olsa da, 5.2 yıl sonra artmış meme kanseri, inme, KKH ve venöz tromboemboli riski nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Çalışmanın östrojen kullanan histerektomili kadın kolunda ise artmış inme riski saptanmış ve bir yıl erken sonlandırılmıştır (10). Bu çalışma; çalışmaya alınan kadınların yaş ortalamasının (ortalama yaşı 63) ortalama menopoz yaşından (51 yaş) oldukça yüksek oluşu, çalışmaya alınan kadınların çalışma başlangıcında kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmaları ve çalışmada kullanılan hormon dozlarının yüksek olması nedeni ile eleştirilmiştir (11). Bu çalışmada, sadece östrojen kullanan 50-59 yaş aralığındaki kadınlarla 70-79 yaş aralığındaki kadınlar karşılaştırıldığında, 50-59 yaş aralığındaki grupta KKH riskinin düşme eğiliminde olduğu görülmüştür (12). WHI alt analizlerinde yaşın KKH sonuçları üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. WHI 13 yıllık takip çalışmasında östrojen kullanan genç kadınlarda KKH riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. Menopoz başlangıcından en az 20 yıl sonrasında kombine hormon tedavisi kullanan kadınlarda ise KKH riski artmıştır (13-14). WHI çalışmasının 18 yıllık kümülatif takibinde ise, 50-79 yaş arası kombine hormon tedavisi kullanan veya sadece östrojen kullanan gruplarda plaseboya karşı kardiyovasküler mortalitede fark bulunmamıştır (15). MHT ile ilişkili randomize kontrollü çalışmaları içeren 2015 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde, kadınlarda menopozun 10 yılı içerisinde başlanan hormon tedavisinin, KKH ve bütün nedenlere bağlı mortalite riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir (16). Yaş ve menopozdan sonra geçen sürenin MHT ve KKH riski arasındaki ilişki üzerine etkili olduğu teorisi oldukça dikkat çekmiş ve 'zamanlama hipotezi' olarak adlandırılmıştır (12).

KEEPS (Kronos Early Estrogen and Prevention Study) ve ELITE (Early Versus Late Intervention Trial) çalışmaları, zamanlama hipotezini test etmeye yönelik yapılmış randomize kontrollü çalışmalardır. KEEPS çalışmasında menopozdan sonraki ilk 3 yıl içerisinde sağlıklı, genç kadınlarda plaseboya karşı hormon tedavisinin, karotis intima-media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu üzerine faydalı veya olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (6). ELITE çalışmasında menopozun erken dönemindeki kadınlarda MHT ile karotis intima-media kalınlığı progresyonu daha yavaş bulunmuştur (17). Randomize

kontrollü çalışmaların metaanalizlerine göre 60 yaş altı veya menopoz sonrası 10 yıl içerisinde MHT başlanan kadınlarda bütün nedenlere bağlı mortalitede azalma gösterilirken, menopozdan 10 yıl sonra MHT başlanan kadınlarda koruyucu etki gösterilememiştir (18-19).

Menopozal dönemdeki kadınlarda MHT başlama zamanı ile birlikte bireysel risk değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Endokrin Birliği Kılavuzu, 60 yaş altı veya menopozun ilk 10 yılı içerisinde bulunan MHT verilmesi düşünülen kadınlarda, bazal kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesini önermektedir (20). Amerikan Kalp Birliği (AHA), Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği ve Kuzey Amerika Menopoz Birliği (NAMS) de benzer yönde öneride bulunmaktadır (4,21-22).

Yakın zamanda menopoza girmiş, normal kiloda ve kan basıncı normal, aktif bir yaşam tarzına sahip ve 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler riski $<5\%$ olan kadınlar düşük riske sahip ve MHT kullanımı için uygunken, 10 yıllık KVVH riski $\geq 5-7.5$ arasında olan kadınlar orta riske sahiptir ve MHT dikkatli kullanılmalıdır. 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski $\geq 7.5\%$ olan kadınlar yüksek risklidir ve MHT' den kaçınılmalıdır (23).

Ciddi semptomlar veya östrojen eksikliğine bağlı fiziksel bulgular yoksa MHT önerilmemelidir (24). Menopoz döneminde hormon tedavisi kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder koruması amacıyla kullanılmamalıdır. MHT alan kadınlara diyet, egzersiz, sigaranın bırakılması, güvenli düzeyde alkol tüketimini içeren yaşam tarzı önerilerinde bulunulmalıdır. MHT kullanan kadınlar en az yıllık takiplere çağırılmalıdır. Menopoz başlangıcından 10 yıl sonrasında MHT kullanan kadınlarda artmış potansiyel kardiyovasküler hastalık riski mevcut olduğu unutulmamalıdır.

Erken yaşta menopoza giren kadınlarda ortalama menopoz yaşına kadar MHT tavsiye edilebilir. MHT'de dozaj, en düşük etkin doz olarak titre edilmelidir. Fakat, düşük dozların fraktür, kanser riski ve kardiyovasküler etkilerine ait uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Orta dereceli kardiyovasküler hastalık riski olan kadınlarda ilk basamak tedavi olarak transdermal östradiol önerilmektedir. Artmış venöz tromboemboli riskine sahip hastalarda, oral dışı tedaviler tercih edilmeli ve etkin olan en düşük dozlar kullanılmalıdır (4,24).

Sonuç olarak, kadınlarda menopoz döneminde hormon tedavisinin nasıl olması gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Menopoza bağlı ciddi semptomlar veya östrojen eksikliğine bağlı fiziksel bulgular yoksa menopozal hormon tedavisi (MHT) önerilmemelidir. MHT, kardiyovasküler hastalıkların primer veya sekonder koruması amacıyla kullanılmamalıdır. MHT fayda içermekle birlikte, çeşitli riskleri de barındırmaktadır. Bu nedenle MHT tedavisine her bir kadın adaya, bireyselleştirilmiş fayda-risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. MHT tedavisine başlanması düşünülen kadınların kümülatif 10-yıllık aterosklerotik kardiyovasküler riskinin hesaplanması, tedavinin planlanmasında önemlidir. MHT'de tedavi başlangıç yaşının ve menopozdan sonra geçen sürenin, MHT ve KKH riski arasındaki ilişkiyi etkilediği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Baber RJ, Panay N and Fenton A. Collaborative Group. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *IMS Climacteric* 2016;19:109-50.
2. Vigneswaran K and Hamoda H. Hormone replacement therapy—Current recommendations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2022;81:8-21.
3. Mehta J, Kling JM and Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:564781.
4. The Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory P. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767-94.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE and Hunter DJ. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1769-76.
6. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I and Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-95.
7. Stampfer MJ and Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Preventive medicine* 1991; 20:47-63.
8. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL and Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of internal medicine* 1992; 117:1016-37.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, Heart, Estrogen/progestin Replacement Study Research G, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research G. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-13.
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV and Johnson KC. 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.
11. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M and Biglia N. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina*. 2019; 55:573.
12. Chester RC, Kling JM and Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol* 2018; 41:247-52.
13. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR and Detrano R. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:523-34.
14. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ and Wallace RB. Menopausal hormone therapy and

health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.

15. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J and Investigators WHI. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318:927-938.
16. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R and Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD002229.
17. Karim R, Xu W, Kono N, Sriprasert I, Li Y, Yan M, Stanczyk FZ, Shoupe D, Mack WJ and Hodis HN. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: Results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15-22.
18. Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C and Figuls MRI. Cochrane corner: oral hormone therapy and cardiovascular outcomes in post-menopausal women. *Heart*. 2016; 102:9-11.
19. Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O and Mikkola TS. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 124:947-53.
20. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV and Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100:3975-4011.
21. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, Lo JC, Jaffe MG, Sung SH, Ballantyne CM and Go AS. Accuracy of the Atherosclerotic Cardiovascular Risk Equation in a Large Contemporary, Multiethnic Population. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2118-30.
22. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, Rosen SE, Rosser ML, Wenger NK, American Heart A, the American College of O and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation* 2018; 137:e843-e852.
23. Lundberg GP and Wenger NK. Menopause hormone therapy: what a cardiologist needs to know. *American College of Cardiology*. 2019;1.
24. Baber RJ, Panay N and Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150.