

HORMOONASENDUSRAVI ÜLEMINEKUEAS



ENS ravijuhis, versioon 04

Kinnitatud ENS juhatuse poolt 2010

Koostajad: Helle Karro, Piret Veerus, Made Laanpere

1. Mõisted

- **Menopaus** - viimane teadaolev menstruatsioon (saab hinnata retrospektiivselt, kui viimasest menstruatsioonist on möödunud 12 kuud)-
 - **Loomulik menopaus** – lõplik menstruatsioonide ärajäämine munasarjade follikulaarse aktiivsuse lakkamise tõttu tingituna ealistest muutustest
 - **Indutseeritud menopaus** – põhjuseks on munasarjade kirurgiline eemaldamine (koos emakaga või ilma) või kahjustus keemia - või kiiritusravi tagajärjel
- **Varane menopaus** – menopaus enne 45. eluaastat
- **Enneaegne menopaus** – menopaus enne 40. eluaastat
 - **Primaarne ovariaalne puudulikkus e. enneaegne ovariaalne puudulikkus** – võib esineda igas eas, sellega kaasneb primaarne või sekundaarne amenorröa ja FSH menopausaalsed väärtused. Peamiseks põhjuseks võivad olla kromosomaalsed häired, teatud geenide mutatsioonid ja autoimmuunhaigused. Sageli jääb tegelik põhjus ebaselgeks.
 - **Indutseeritud enneaegne menopaus** – põhjuseks on munasarjade kirurgiline eemaldamine (koos emakaga või ilma) või kahjustus keemia - või kiiritusravi tagajärjel
- **Premenopaus** – menopausile eelnev periood, menstruaaltsükkel on regulaarne
- **Perimenopaus** – periood vahetult enne menopausi (esinevad menopausi lähenemisele viitavad kliinilised, bioloogilised ja endokriinsed muutused) ja esimene aasta pärast menopausi

- **Postmenopaus** – periood, mis algab 12 kuud pärast viimast menstruatsiooni
- **Varane postmenopaus – periood 5 aastat pärast viimast menstruatsiooni**
- **Klimakteerium e. üleminekuiga** – pre-, peri- ja varane postmenopaus
- **Hormoonasendusravi (HAR)** – östrogeenravi (ÖR) või östrogeeni ja progestageeni kombineeritud ravi (ÖPR) üleminekuea sümptomite leevendamiseks või preventiivsetel näidustustel
- **Lokaalne ravi** – vaginaalne östrogeenide manustamine, millel ei ole kliiniliselt olulist süsteemset toimet

2. HAR näidustused

2.1. Sümptomaatilised HAR näidustused:

- Vasomotoorsed häired ja neist põhjustatud kaebused
 - kuse- ja/või suguelundite kaebused
 - menstruatsioonitsüklihäired perimenopausis
- FSH tase määrata vaid juhul, kui pole selge, kas kaebused on üleminekueaga seotud (kui FSH üle 30 IU/ml, kaaluda HAR alustamist).

2.2. Preventiivsed HAR näidustused:

Absoluutsed :

- ovariaalne düsgenees
- varane või enneaegne menopaus

Suhtelised:

- osteoporoosi riskitegurite esinemine
- osteopeenia (luumass < -1 SD eale vastavast normist)

3. HAR - i vastunäidustused:

- Varem põetud või hetkel esinev rinnanäärmevähk või selle kahtlus
- muud östrogeensõltuvad pahaloomulised kasvaja või nende kahtlus
- varem esinenud idiopaatiline või esinev venoosne trombemboolia (sügav veenitromboos, kopsuarteri trombemboolia)
- aktiivne või hiljuti esinenud arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt, ajuinfarkt)
- ajuinsult
- ravimata hüpertensioon
- aktiivne maksahaigus
- *Porphyria cutanea tarda*
- rasedus ja imetamine
- ebaselge põhjusega veritsus suguteedest
- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes

Loetletud vastunäidustustega tuleb arvestada süsteemse HAR määramisel, paiksele östrogeenravile vastunäidustusi (va ülitundlikkus) ei ole.

4. HAR raviskeemi valik, ravi kestvus ja patsiendi jälgimine

4.1. Raviskeemi ja – preparaadi valik

Östrogeenravi ilma progestageenita (ÖR) kasutatakse naistel, kellel emakas puudub. **Naistel, kellel on emakas, tohib kasutada ainult progestageeniga kombineeritud hormoonravi (ÖPR).**

4.1.1. Perimenopaus

- Progestageenid, kui sümptomiks on menstruatsioonitsüklihäired.
- Hormoonasendusravi vasomotoorsete sümptomite ja menstruatsioonitsükli häirete korral. Eelistatakse sekventsiaalset e. tsüklilist kombineeritud ravi (ÖPR): östrogeenile on 10 – 14 päeva jooksul igakuiselt lisatud progestageeni koos pausiga progestageeni või östrogeeni ja progestageeni manustamisel. Selline raviskeem tagab regulaarsed menstruatsioonitaolised vereeritused.
- Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (eelistatult madala östrogeeniannusega), kui lisaks on vajalik ka rasestumisvastane toime.-
- Lokaalne östrogeenravi, kui esinevad kuse - ja suguelundite atroofia sümptomid.

4.1.2. Postmenopaus

- Eelistatakse pidevat kombineeritud HAR: progestageen on lisatud östrogeenile pidevalt kogu tsükli vältel ilma pausideta. Sellise raviskeemi korral regulaarseid vereeritusi ei ole.
- Üleminekul tsükliliselt ravilt pidevale ravile lähtutakse järgmistest kriteeriumitest:
 - Patsiendi vanus ≥ 50 a
 - patsiendil on tsüklilise HAR ajal olnud regulaarsed vereeritused ilma tsükliväliste veritsusteta
 või
 - patsiendil ei olnud tsüklilise HAR ajal vereeritust
- Lokaalne östrogeenravi, kui esinevad kuse -ja suguelundite atroofia sümptomid.

4.2. Ravi alustamine ja kestus

- HARi tuleb üldjuhul alustada üleminekuea kaebuste ilmnemisel ja kui nendega kaasuv elukvaliteedi langus on suurem HAR-ga kaasnevatest individuaalsetest riskidest. HAR alustamine peab olema patsiendi teadlik otsus.

- HAR kestus sõltub ravi näidustusest ja sellele ei seata piiranguid. Siiski soovitatakse HAR kasutada lühiajaliselt raviga seotud võimalike terviseriskide tõttu.
- HAR näidustusi, vastunäidustusi, annust ja tüüpi tuleb iga - aastaselt uuesti hinnata. Ravi jätkamisel võib kaaluda annuse edasist vähendamist.
- Ravi jätkamise vajadust menopausi sümptomite leevendamiseks saab hinnata ainult siis, kui ravi ajutiselt katkestatakse. Kui sümptomid ei taastu, pole vaja HAR uuesti alustada.
- Osteoporoosi profülaktikaks on efektiivne ainult pikaajaline ravi.
- Kuse-ja suguelundite atrofia sümptomite raviks võib vajalikuks osutuda pikaajaline lokaalne östrogeenravi.

4.3. Patsiendi jälgimine

Oluline on patsiendile selgitada tervisliku elustiili tähtsust: anda soovitusi õigeks toitumiseks ja liikumiseks ning kahjulikest harjumustest vabanemiseks. Osteoporoosi vältimiseks tuleb soovitada kaltsiumi ja D- vitamiini.

Patsiendi ravieelne läbivaatus sisaldab järgmist:

- anamnees, sh. perekondlik anamnees
- üldise tervise seisundi, vererõhu ja kehamassiindeksi kontroll
- günekoloogiline läbivaatus
- emakakaela onkotsütoloogiline uuring (PAP test), kui ei ole tehtud viimase 2 aasta jooksul
- rindade kontroll

Lisauuringud:

- mammograafia on soovitatav teha 2 aasta tagant.
- vaagna elundite sonograafia. Pidevat kombineeritud HAR saavatel patsientidel tekib esimesel 3 – 6 ravikuul sageli vereeritus, mis uuringuid ei vaja. Kui veritsus püsib kauem, esineb rohke või pidev vereeritus või tekib veritsus esmakordselt pikemat aega pidevat ravi saanud patsientidel, on ultraheli uuring näidustatud. Tsükllilist HAR saavatel patsientidel vajavad uurimist tsüklivälised vereeritused.
- luu mineraalse tiheduse mõõtmine on vajalik riskitegurite esinemisel, osteopeenia või osteoporoosiga patsientidel.

Patsiendi tervise kontroll (va PAP test) peab toimuma kord aastas.

5. HAR kõrvaltoimed

Võivad esineda ravi alustamisel ja mööduvad enamasti esimeste ravikuudega.

- veritsus suguteedest (kombineeritud pideva ravi korral võib esineda esimese 6 kuu jooksul)
- rindade valulikkus või tundlikkus
- iiveldus
- veepeetus, tursed

- peavalu, migreeni ägenemine
- suurenenud tupevoolus

Veepeetuse, rindade valulikkuse ja peavalu korral tuleks vähendada östrogeeni annust.

6. Hormoonid, manustamisviisid ja annused

6.1. Östrogeenid

Hormoonraviks kasutatakse naturaalseid östrogeene (östradiool, östroon või konjugeeritud ekviinöstrogeenid). Sünteetilised östrogeenid (etinüülöstradiool) ei sobi hormoonraviks, küll aga premenopausaalseks kontratseptsiooniks kombinatsioonis progestageenidega.

Eelistada tuleb ravi väikseima efektiivse östrogeeni annusega.

6.2. Progestogeenid

Progestageene kasutatakse koos östrogeenraviga intaktse emaka korral, et ära hoida endomeetriumi hüperplaasiat ja kartsinoomi. Piisava antiproliferatiivse efekti saavutamiseks lisatakse progestogeene vähemalt 10 -14 päeva jooksul ühes tsüklis. Progestageeni valik sõltub patsiendi sümptomitest.

6.3. HAR annustamissoovitused

Östrogeeni annus peab olema väikseim annus, mis leevendab üleminekuea sümptomeid. Soovitatavad päevased algannused on järgmised:

Peroraalselt:

0,5 – 1 mg 17 β -östradioli või

0,3 – 0,45 mg konjugeeritud ekviinöstrogeene

Transdermaalselt: 25 – 37,5 μ g östradioli plaastrites või

0,5 mg östradioli geelis

Intranasaalselt: 150 μ g östradioli

Sümptomeid tuleb uuesti hinnata 8 – 12 nädalat pärast ravi algust ning vajadusel annust või manustamisviisi korrigeerida. Umbes 10% patsientidest võivad vajada suuremat annust. Vajadust suuremate annuste järele tuleb uuesti hinnata teatud ajavahemike järel ning võimalusel annust vähendada.

6.4. HAR manustamisviisi valik

6.4.1. Süsteemne ravi:

Tänaseks ei ole kindlaid tõendeid ühe manustamisviisi eelistest teiste ees. Siiski arvatakse, et transdermaalne manustamisviis võib olla seotud väiksema venoosse trombemboolia riskiga ja parema kardiovaskulaarsete haiguste preventsiiooni profiiliga.

6.4.2. Lokaalne ravi:

- Vaginaalne (östrogeen)

Ainult kuse –ja suguelundite atroofia sümptomitega naistele on soovitatav madalas annuses paikne tupekaudne östrogeenravi, mida võib kasutada

iseseisvalt või lisaks süsteemsele ravile. Kui süsteemse ravi ajal esinevad urogenitaalsed kaebused, siis tuleb eelistada paikse ravi annuse suurendamist, mitte süsteemse HAR annuse tõstmist.

- Emakasisene süsteem (progestageeni sisaldav hormoonspiraal)

Väldib endomeetriumi proliferatsiooni ÖR ajal.

8. HAR positiivsed toimed ja riskid

8.1. HAR hüved:

- Vasomotoorsete sümptomite ja nende tagajärgede (unehäired, ärritatatuvus, mõju elukvaliteedile) vähenemine
- kusesuguelundite limaskestast atroofiast tingitud probleemide, sealhulgas seksuaalse düsfunktsiooni, vähenemine
- naha ja sidekoe atroofia vähenemine
- lihas- ja liigesvalude võimalik vähenemine
- osteoporoosi vältimine ja luumurdude riski vähenemine
- käärsoolevähi riski vähenemine
- mitte-insuliinsõltuva diabeedi riski vähenemine

8.2. HAR riskid:

- endomeetriumi vähi riski tõus ÖR kasutamisel intaktse emakaga patsientidel, pideva HAR korral risk väheneb
- rinnavähi riski tõuseb ravi kestusest sõltuvalt ja on vähem kui 0,1% aastas; ÖR rinnavähi riski ei tõsta
- venoosse tromboemboolia (VTE) riski tõus esimestel kasutusaastatel
- ajuinsuldi riski tõus
- kardiovaskulaarsete haiguste riski tõus. Varases postmenopausis on riski tõus väike, mida hiljem pärast loomulikku või indutseeritud menopausi HAR alustada, seda suurem on riski tõus; ÖR kardiovaskulaarsete haiguste riski ei tõsta.

11. Alternatiivsed või täiendavad ravivõimalused üleminekueas

Kui östrogeenravi ei ole talutav või on vastunäidustatud, võib kaaluda mitmete alternatiivsete ravivõimaluste kasutamist.

- Taimsed preparaadid, kuigi nende toime võib olla tingitud platseeboefektist. Mõned ekstraktid sisaldavad märkimisväärsetes kogustes östrogeensete omadustega aineid (fütoöstrogeene), mille toimet ei ole piisavalt uuritud.
- Progestageenide suured annused (5 - 10 mg NETA, 20 - 40 mg MPA või megestroolatsetaati päevas) vähendavad efektiivselt kuumahoogusid. Ei ole demonstreeritud nende pikaajalist ohutust, sealhulgas toimet rinnanäärmetele.

- Tiboloon on sünteetiline hormoon – progestageense, androgeense ja östrogeense toimega eelravim, mis leevendab menopausi sümptomeid ja säilitab luumassi. Tibolooni vastunäidustused on samad, mis ÖPR korral.
- Närvisüsteemi mõjutavad ravimid, näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), on mõõduka vasomotoorseid sümptomeid leevendava toimega ja neid võib kasutada lühiajaliselt, kui HAR on vastunäidustatud või soovitakse kasutada alternatiivset ravivõimalust, näiteks rinnanäärmevähi ravi saanud sümptomitega patsientidel.
- Bifosfonaate kasutatakse osteoporoosi raviks, eriti vanematel postmenopausis naistel, kellel on anamneesis osteoporootiline luumurd. Noorematel postmenopausis naistel ei ole nende ravimite pikaajalisi toimeid piisavalt uuritud. Puuduvad andmed, mis demonstreeriksid reieluukaela murru riski vähenemist noorematel postmenopausis naistel (alla 65 eluaasta), kes saavad ravi bifosfonaatidega.
- SERMid (selektiivsed östrogeeniretseptorite modulaatorid) on näidustatud lülisamba ja reieluukaela osteoporoosi profülaktikaks ja raviks postmenopausis naistel. Varajases postmenopausis naistel ei leevenda SERMid klimakteerilisi sümptomeid ja võivad neid hoopis halvendada. Esialgsed andmed näitavad, et need võivad vähendada rinnanäärmevähi riski.

Kirjandus

1. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Lobo RA, Manson JE, Reid RL, Schmidt PJ, Stuenkel Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2008;15:584-602.
www.menopause.org/PSHT08.pdf
2. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*, 2007;10:181-94.
www.imsociety.org/pdf_files/ims_recommendations/ims_updated_recommendations_on_postmenopausal_hormone_therapy_27_02_07.pdf
3. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-6.
4. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas*, 2008; 60:185-201.

5. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31.
6. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302:298-305.
7. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
8. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459-68.
9. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.
10. Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, Kuller LH, Margolis KL, Bettermann K, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease. *Neurology* 2009; 72:125-34.
11. Resnick SA, Espeland MA, Jaramillo SA, Hirsch C, Stefanick ML, Murray AM, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes. *Neurology* 2009;72:135-42.
12. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-62.
13. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SAA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-45.
14. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227-232.