



ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

Stanovisko ŠÚKL k najnovším poznatkom o hormonálnej substitučnej terapii:

hormonálna substitučná terapia nie je vhodná ako liečba prvej voľby pre osteoporózu

Európska lieková agentúra (EMA) v spolupráci s ostatnými liekovými agentúrami Európy prehodnotila najnovšie poznatky týkajúce sa bezpečnosti užívania hormonálnej substitučnej terapie (HST). Závety prehodnotenia sa týkajú všetkých jednozložkových prípravkov (samotný estrogén) aj kombinovaných prípravkov (estrogén a progestagén) užívaných ako HST.

Na základe celoeurópskeho prehodnotenia bezpečnosti HST pri dlhodobom užívaní v schválených indikáciách boli prijaté Vedeckou komisiou pre humánne lieky (CPMP), ktorá pôsobí v rámci EMA a odsúhlasené riaditeľmi európskych liekových kontrolných agentúr tieto závery:

- pomer rizika a prínosov HST je priaznivý pri krátkodobej liečbe klimakterických symptómov, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života. Je potrebné používať minimálnu účinnú dávku a to čo najkratší čas, ktorý je potrebný na terapeutické zvládnutie menopauzálnych problémov.
- pomer rizika a prínosov HST pri dlhodobom užívaní na prevenciu osteoporózy alebo osteoporotických fraktúr je nepriaznivý. HST nie je preto vhodná ako liek prvej voľby na prevenciu a liečbu osteoporózy.
- pomer rizika a prínosov HST je u zdravých žien bez klimakterických symptómov všeobecne negatívny.

Z toho dôvodu ŠÚKL zahájil administratívny postup, výsledkom ktorého budú zmeny v indikáciách a v informáciách o nežiaducich účinkoch liečby. Presné znenie týchto zmien bude publikované ihneď, keď budú schválené.

V prílohách tohto dokumentu nájdete:

1. Preklad stanoviska EMA k novým poznatkom o hormonálnej substitučnej terapii zo dňa 3.12.2003
2. Stanovisko Komisie pre bezpečnosť liečiv: "Riziko používania hormonálnej substitučnej liečby (HST)" zo 17.7.2002. Tento materiál bude upravený podľa novších publikovaných poznatkov.

Na internetovej stránke ŠÚKL www.sukl.sk/klimakterium.doc nájdete tiež Informáciu pre verejnosť: Klimaktérium a hormonálna liečba.

MUDr. Pavol Gibala, CSc.
Sekcia pre bezpečnosť liečiv a klinické skúšanie

Bratislava 8.12.2003



ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

STANOVISKO EMEA K NOVÝM POZNATKOM O HORMONÁLNEJ SUBSTITUČNEJ TERAPIE (3.12.2003)

Po podrobnejšom prehodnotení publikovaných štúdií zaoberajúcich sa relatívnym rizikom hormonálnej substitučnej terapie (HST), najmä štúdií WHI¹, WHIMS^{2,3} a Million Women Study⁴ niektoré štáty EÚ požiadali Európsku liekovú agentúru (EMA) a jej Vedecký výbor (CPMP) o prehodnotenie týchto údajov a posúdenie vzťahu bezpečnosti a účinnosti HST.

CPMP ustanovil expertnú skupinu ako svoj poradný orgán pre túto problematiku. Expertná skupina prehodnotila všetky dostupné údaje týkajúce sa pomeru rizika (nie je tu prezentované úplné vedecké zhodnotenie pomeru benefit/riziko) a prínosu HST najmä pri použití u osteoporózy pre prípravky HST obsahujúce iba estrogény ako aj kombinovanú HST, teda s obsahom estrogénov a progestagénov. Na základe zistení tejto expertnej skupiny CPMP vyvodila tieto závery:

CPMP považuje, na základe dostupných dôkazov HST za účinnú v odstraňovaní klimakterických (vasomotorických) symptómov, ktoré sa typicky vyskytujú v menopauze. Ďalej, HST zabraňuje stratám kostnej hmoty (ktoré sa môžu v budúcnosti prejaviť ako osteoporóza) alebo zvyšuje kostnú densitu. Existujú tiež dôkazy, že ženy s rizikovými faktormi ako aj bez rizikových faktorov pre osteoporózu, sú počas trvania liečby HST ochránené pred zlomeninami. Podobný účinok HST pozorovaný u žien s nízkou densitou kostí a/alebo potvrdenou osteoporózou je založený na obmedzenom množstve údajov. Existujú dôkazy, že účinok HST na prevenciu fraktúr sa stráca v priebehu niekoľkých rokov po ukončení terapie.

CPMP upozorňuje, že existuje viacej rizík spojených s užívaním HST. Zvýšené riziko niektorých z nich bolo potvrdené najnovšími štúdiami. CPMP obzvlášť uznáva, že je dôkaz pre zvýšené riziko rakoviny prsníka a endometria v závislosti s predlžujúcou sa terapiou. Sú dôkazy o zvýšenom riziku zrážania krvi (venózna tromboembólia) obzvlášť v prvom roku užívania HST. Navyše, na rozdiel od predchádzajúcich údajov, súčasné dôkazy ukazujú, že kombinovaná HST neznižuje riziko ochorenia srdca. V súčasnosti existujú dôkazy svedčiacie pre zvýšené riziko akútneho infarktu myokardu, najmä počas prvého roku kombinovanej HST. Očakávajú sa ďalšie údaje o terapii samotným estrogénom; existujú tiež dôkazy o spojitosti HST a mozgovou porážkou. Najnovšie údaje poukazujú na to, že nie je dôkaz o pozitívnom vplyve HST na kognitívne funkcie a v súčasnosti sú dôkazy o zvýšenom riziku demencie po užívaní kombinovanej HST.

Na základe zhodnotenia uvedených údajov CPMP uzatvára:

- pomer rizika a prínosov HST je priaznivý v liečbe klimakterických symptómov, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života; použitá má byť najnižšia efektívna dávka a najkratšie trvanie liečby.
- pomer rizika a prínosov HST je nepriaznivý pre prevenciu osteoporózy alebo osteoporotických zlomenín u žien s rizikovými faktormi alebo potvrdenou osteoporózou ako u lieku prvej voľby.
- pomer rizika a prínosov HST je u zdravých žien bez klimakterických symptómov všeobecne nepriaznivý.

CPMP uzatvára, že na základe uvedeného je potrebné z hľadiska zdravia verejnosti prehodnotiť bezpečnosť a účinnosť užívania HST. EMEA prejednala výsledky tejto analýzy s liekovými agentúrami členských štátov s cieľom ďalšieho vedeckého zhodnotenia a vhodných regulačných akcií. Ďalšie informácie pre jednotlivé krajiny sú uvedené na internete na stránke <http://heads.medagencies.org>

Originál dokumentu je na: www.emea.eu.int

¹Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D., et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women - The Women`s Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289 (24): 3243-3253. www.jama.com

²Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R., et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: the Women`s Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 289 (20): 2651-2662.

³Rapp S.R., Espeland M.A., Shumaker S.A., et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women`s Health Initiative Memory Study: a Randomised Controlled Trial. JAMA 2003; 289 (20)2663-2672.

⁴Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet 2003; 362: 419-27. www.thelancet.com

Stanovisko Komisie pre bezpečnosť liečiv

Riziko používania hormonálnej substitučnej liečby (HST) (17.7.2002)

Jednotlivé prípravky používané pri HST sa značne odlišujú svojim zložením a spôsobom podávania. Prípravky s estrogénom a progestínom zahrňujú cyklické, kontinuálne sekvenčné alebo kontinuálne kombinované podanie. Sú určené pre ženy s maternicou a majú zabrániť hyperplázii endometria vyvolané estrogénmi.

Prípravky so samotným estrogénom obsahujú estradiol alebo konjugované estrogény v perorálnych alebo transkutánných liekových formách. Prípravky môžu byť určené iba pre ženy po hysterektómii alebo pre ženy s uterusom, pričom je potrebné kombinovať ich s inými vhodnými progesterónmi (medroxyprogesterón, noretisterón).

Indikácie použitia HST sú:

- liečba stredne ťažkých a ťažkých vazomotorických príznakov spojených s menopauzou,
- liečba vulvulárnej a vaginálnej atrofie v prípade nedostatočne účinnej lokálnej liečby,
- prevencia postmenopauzálnej osteoporózy.

Na základe nedávno publikovaných údajov z klinických štúdií a metaanalýz prípravky s obsahom estrogénu a progestínu alebo kombinované kontinuálne podávanie estrogénových a progestínových prípravkov nie sú vhodné na primárnu, ako aj sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych ochorení. Ich použitie má byť obmedzené na čo najkratšiu dobu a čo najnižšiu dávku, ktorá ešte dokáže potlačiť pre pacientku nepríjemné príznaky menopauzy. Ak pominie potreba ich podávania z gynekologických dôvodov, musí sa ďalej zvážiť opodstatnenosť ich podávania. V prípade prevencie a liečby osteoporózy sa majú zvažovať riziká a použitie iných liekov, určených pre túto diagnózu¹. Pre primárnu alebo sekundárnu prevenciu aterosklerózy sú vypracované postupy zahrňujúce farmakologickú ako aj nefarmakologickú intervenciu.

V súčasnej dobe to platí pre prípravky alebo kombinácie estrogénových prípravkov s 2,5 mg medroxyprogesterónu podávaných kontinuálne. Nie je známe, či použitie iných kombinácií alebo cyklické podávanie prináša rovnaké riziká. Nie je potvrdený preventívny účinok na kardiovaskulárne ochorenia.

Pri používaní prípravkov s obsahom estrogénu u žien po hysterektómii nie sú zatiaľ k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti pri primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Klinické štúdie v tejto oblasti ďalej pokračujú.

Nebol potvrdený účinok na prevenciu zníženia kognitívnych funkcií. V niektorých štúdiách ako pozitívny účinok dlhodobého podávania HST bolo potvrdené zníženie prejavov osteoporózy a zníženie výskytu kolorektálneho karcinómu - význam pre preventívne podanie v súčasnej dobe je však nejasný.

Novšie štúdie priniesli aj novšie údaje o rizikách HST, ktoré potvrdzujú zásadu neindikovať HST rutinne, ale v každom prípade zvažovať riziko a benefit liečby.

	Počet prípadov na 1000 žien	Poznámka
Karcinóm prsníka	1-2/1000 pri užívaní 5 rokov 3-9/1000 pri užívaní 10 rokov 5-20/1000 pri užívaní 15 rokov	Kontraindikácia pri známom, liečenom alebo suspektnom nádore. Kontrola raz za rok.
Karcinóm ovária	Zvýšené riziko pri používaní estrogénových prípravkov u hysterektovaných žien.	
Tromboembólia	2-6/1000 pri užívaní 5 rokov 5-15/1000 pri užívaní 10 rokov u žien 60-69 ročných	Kontraindikácia: anamnestická alebo súčasná tromboembólia (trombóza hlbokých žíl, pulmonálna embolizácia), aktívna arteriálna tromboembolická choroba (angína pectoris, infarkt myokardu). Prerušenie liečby pri immobilizácii a 6 týždňov pred veľkým chirurgickým zákrokom. Pacient má kontaktovať lekára, keď sa objavia možné príznaky tromboembólie (bolestivý opuch nôh, náhla bolesť hrudníka, dyspnoe).

Literatúra:

1. Wyeth updates product labels for its postmenopausal hormone therapies. www.wyeth.com, 4.9.2002
2. Risks and benefits of estrogen plus progestin in Healthy postmenopausal women. *Jama*, july 17, 2002, vol 288, No 3, 321-333
3. Nelson et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 288, 872-881, august, 2002.
4. Clarke et al.: A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002, 109,9, 1056-62.
5. Humphrey et al.: Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann. Intern Med.*: 2002, 20, 137, 4 ,273-84.
6. Hogervort E.- et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst REv* 2002, 3, CD003799
7. Hogervort E.- et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst REv* 2002, 3, CD003122

ⁱ Podľa novších odporúčaní HST je liekom prvej voľby v prevencii a liečbe osteoporózy u žien s predčasnou menopauzou pred 45 rokom a u žien s klimakterickým syndrómom, HST je liekom druhej voľby v prevencii osteoporózy u žien bez klimakt. syndrómu a v liečbe manifestnej postmenopauzálnnej osteoporózy (v tomto prípade sú liekom prvej voľby bisfosfonáty a SERMy). J.P.Brown, R.G.Rosse a kol.: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada, *CMAJ*, Nov.12, 2002, 167, Suppl.10, S1-S34.