

**Az emlődaganat endokrin kezelése során
fellépő menopauzális jellegű panaszok –
gyakorlati megközelítés**

**Rubovszky Gábor
Országos Onkológiai Intézet
2012.04.14.**

Miért foglalkozzunk a témával?

- Elmúlt 10 évben évente kb. 6500-7200 új emlő daganat Magyarországon
- Az emlő tumorok kb.70-80%-a hormon receptor pozitív (kb. 4550-5760 nő páciensnél indul endokrin terápia minden évben– becsült adat)
- Ritka a súlyos szövődmény, de a kevésbé súlyos mellékhatások gyakoriak
- Életminőség kérdése előtérbe kerül az évekre tervezett kezelés mellett
- Adherencia kérdése

Mitől függ az endokrin kezelés sikere?

- A választható gyógyszerek száma nőtt
- A klinikai vizsgálatok tanúsága szerint hatékonyabb gyógyszerek kerültek forgalomba
- A hatékonyság értékelése –
compliance/adherencia/perzisztencia nagyban befolyásolhatja
(akár 30%-ot elérheti a terápia elhagyása)*
- Mellékhatásokkal foglalkozni kell

* Salgado et al. Breast Cancer Res Treat 2006

Endokrin terápiák mellékhatásai – menopauzális jellegű mellékhatások

■ Szív-érrendszeri

*szív-esemény, hypertonia, koleszterin,
cerebrovascularis, MVT-PE*

■ Csont-izomrendszeri

*csont-izom, ill. ízületi fájdalom,
csonttritkulás, törés*

■ Nőgyógyászati

*hüvelyi vérzés, ill. folyás,
endometrium polip, ill. karcinóma*

■ Menopauzális

*hőhullám, fáradtság, kedélyzavar,
csökkent libidó, hányinger/hányás,
egyéb GI tünet, fejfájás, kognitív zavar*

- hőhullám
(és tünetcsoportja)
- atrófiás vaginitisz
- szexuális
diszfunkció
- mozgásszervi
panaszok

Menopauzális jellegű mellékhatások gyakorisága

■ <u>Hőhullám</u>	<i>AI</i>	<i>TAM</i>
– ATAC	35,7%	40,9%
– BIG 1-98	33,5%	38%
– TEAM	44,2%	37,3%
■ <u>Hüvelyszárazság</u>		
– ATAC	18,5%	9,1%
■ <u>Szexuális diszfunkció (ATAC)</u>		
– csökkent libidó	34%	26,1%
– dyspareunia	17,3	8,1%
■ <u>Mozgásszervi panaszok</u>		
– arthralgia ATAC	35,6%	29,4%
BIG 1-98	20,3%	12,3%
MA. 17	25%	<i>placebo:21%</i>
– csontritkulás	11%	7%

Etiológia

Az ösztrogén hatás csökkenésének valószínűleg központi szerepe van.

Ösztrogén receptor: emlő, porc, agy, endometrium, petefészekstromasejtjei, vese, csont, szív, tüdő, bélnyálkahártya, endothel)

Csökkent ösztrogén hatás a hypothalamus-ban endorfin, katekolamin és szerootonin mediált hatás útján csökkenti a termoregulációs magcsoport „tolerancia” zónáját.

Emelkedett testhő
Szimpatikus tónus
Egyéb kiváltó tényezők



hőmérséklet
csökkentő vegetatív
reakció

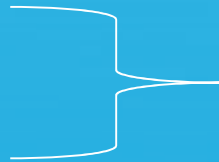
Hőhullámok - metodológia

Alapvetően szubjektív érzet (a páciens megítélése fontos).

Kérdőív, beteg napló.

Bőr hőmérsékletmérésén alapuló elektromos monitorizálás.

Gyakoriság
Súlyosság



hőhullám pontérték
(hot flash score)

Placebo effektus !

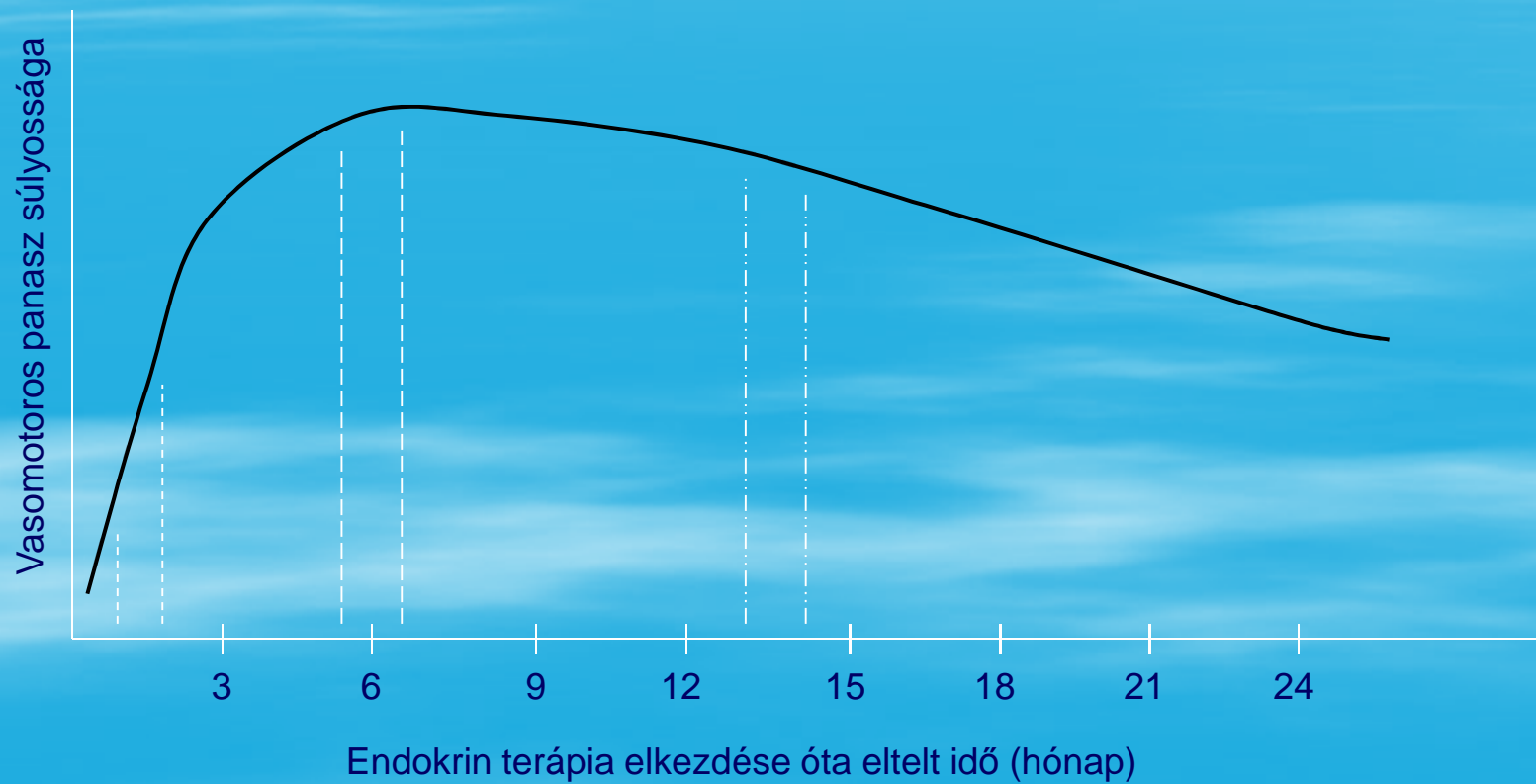
4 héten belül 20-30%-os enyhülés a panaszokban.

A hőhullám aktivitás a placebót kapó betegek 15%-ánál 75%-ban,
25%-ánál 50%-ban csökken.

A vizsgálatok általában csak 4-8 hetes időtartamot ölelnek fel.

A terápia kezdésének ideje nem érdektelen.

A vazomotoros panaszok miatt indított terápia időzítésének jelentősége



Klinikai vizsgálatok fajtái

1. Egy karú
Legalább 25-30 beteg, redukció >40%.
2. Két vagy több karú /randomizált/
Egyik kar általában placebo
3. Cross-over

A mért paraméterek eltérnek a klasszikus onkológiai vizsgálatokban megszokottaktól

HFRDIS (Hot Flash Related Daily Interference Scale), HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety Subscale), CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), MOS-Sleep Scale (Medical Outcome Study), Menopausal Symptom Scale Score, RAND Health Survey Vitality Scale, Cancer Rehabilitation Evaluation System Sexual Summary Scale

Terápiás lehetőségek

Nem farmakológiai

oktatás, életmód
viselkedésterápia
stressz-oldás
akupunktúra
hipnózis
homeopátia
mágneses eszközök

Farmakológiai

gyógyhatású szerek
gyógyszerek

Vazomotoros panaszok nem farmakológiai kezelési lehetőségei

Általában javasolt:

- rendszeres fizikai aktivitás
- bizonyos ételek (erősen fűszeres, édesség, energia dús) és italok (kávé, alkohol) kerülése
- provokáló helyzetek (izgalom, aggodás, hajszárító) kerülése
- természetes anyagú, réteges ruházat
- hűtő eszköz (pl. nedves törlőkendő)

Hipnózis

Egy karú vizsgálat.

Heti egy alkalom + otthoni gyakorlás 5 héten át.

51 beteg fejezte be a 60 résztvevőből.

A hőhullám mérőszám (hot flash score) 68%-kal csökkent.

Minden QOL kérdőívben szignifikáns javulás.

De: súlyos pszichiátriai betegek nem vehetnek részt
hipnabilitás különböző
megfelelő szakember (képzettség, gyakorlat)
idő (egy ülés 50 perc)

Komplex program

76 résztvevő

3 tünetcsoportra koncentrálnak (hőhullám, hüvelyszárazság, vizelet stressz inkontinencia) egyéni felmérés és terv oktatásra, tanácsadásra

Vizsgálati kar: oktatás, tanácsadás + farmakológiai készítmények javaslata + viselkedés terápia + pszichés támogatás + szakorvoshoz utalás + követés

A panaszok szignifikánsan csökkentek a vizsgálati karban ($p=0,0004$)

De: 197 szűrt beteg (28 eleve nem vállalta – 14%)

a vizsgálati karban több volt a farmakológiai beavatkozás

Tanulságos: csak a hüvelyszárazság befolyásolta az életminőséget a sexuális jóllétre is ez volt a legnagyobb hatással

Gyógyhatású készítmények

poloskavész (black cohosh, Acteae/Cimicifusa racemosa)

Valószínűleg nincs ösztrogén-szerű hatás.

vörös here (red clover, Trifolium hybridum)
szójakivonatok



*fitoösztrogén
tartalom*

kínai angyalgyökér (dong quai, Angelica sinensis)

Metaanalízisek alapján hatásosságuk nem elfogadott.

Ösztrogén-szerű hatás emlődaganatos betegnél kockázatos.

Számos aktív anyag (akár ellentétes hatással, szubklinikus dózisban)

Gyógyhatású készítmények – E vitamin

Egy vizsgálatban napi 800 mg-ot hatásosnak találták.

Meta-analízisekben nem igazolt hatás.

MH: K-vitamin hatást gátolhatja (antikoaguláns terápia!)

Progesztagének

A klimakteriális panaszok enyhítésének leghatásosabb módja az ösztogén terápia !

Progesztagének: 6-48 hetes vizsgálatokban
74-90%-ban csökkentették a panaszokat

Hormon-dependens betegség esetén fokozott kockázat lehet
– a biztonságosság szempontjából ellentmondásosak az eredmények !

Clonidin

Az adatok ellentmondásosak.

Valószínűleg emlődaganat terápiaja során jelentkező panaszok esetén hatékony.

Magyarországos csak szemcsepp formájában elérhető.

Antidepresszánsok – randomizált vizsgálatok

1. 191 beteg, 4 hét,

placebo/ venlafaxin 37,5mg/ 75mg/ 150mg

javulás (*HFS-Hot Flash Score*) 27%/ 37%/ 61%/ 61%

2. 279 beteg, cross over, placebo vs. paroxetin 10mg/20mg

javulás (*HFS*) 14-29% vs. 46%/ 56%

10 mg-ot jobban tolerálták

3. 218 beteg, 6 hét

Venlafaxin 75 mg/nap vs. medroxyprogeasteron 400 mg
im

javulás (*HFS*) 55% vs. 79%

Antidepresszánsok

Pozitív randomizált vizsgálatok: fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram, venlafaxin, desvenlafaxin.

Venlafaxin (37,5mg) 75 mg (SSRI/SNRI)

Paroxetin 10 mg

Általában rövid idejű vizsgálatok (4-8 hét). Hatás gyorsan kialakul.

Hatásuk független attól, volt-e depresszió.

Fokozatosan szabad elhagyni.

Általában enyhe, dózis függő mellékhatások (étvágytalanság, hányinger, szájszárazság, székrekedés, aluszékonyosság) – 10-20%-ban nem tolerálják a betegek

Tamoxifen: fluoxetin, paroxetin erős CYP2D6 – inhibitor (javasolt: citalopram, venlafaxin)

Antikonvulzív szerek

4 randomizált vizsgálat meta-analízise szerint 20-30%-kal csökkentik a hőhullámot a placebóhoz képest.

Átlagos dózis 900 mg/nap (3-12 napos titrálás).

66 beteg cross over vizsgálata (gabapentin/venlafaxin)
hatásban nem volt különbség, de a betegek venlafaxint preferálták

Ha az egyik nem hatékony (SSRI vagy gabapentin), át lehet térni a másikra.

A kettő együtt nem javasolt (118 beteg).

Pregabalin ~ gabapentin.

Atrófiás vaginitisz

Életminőséget leginkább befolyásoló panasz.

Idővel inkább súlyosbodik.

Aromatáz-inhibitorok mellett gyakoribb, akár 50-75%-ban jelentkezik, de a betegek nem számolnak be róla.

Szárazság, viszketés, dyspareunia, fertőzések, inkontinencia, libidó.

Differenciál diagnózis:

fertőzések

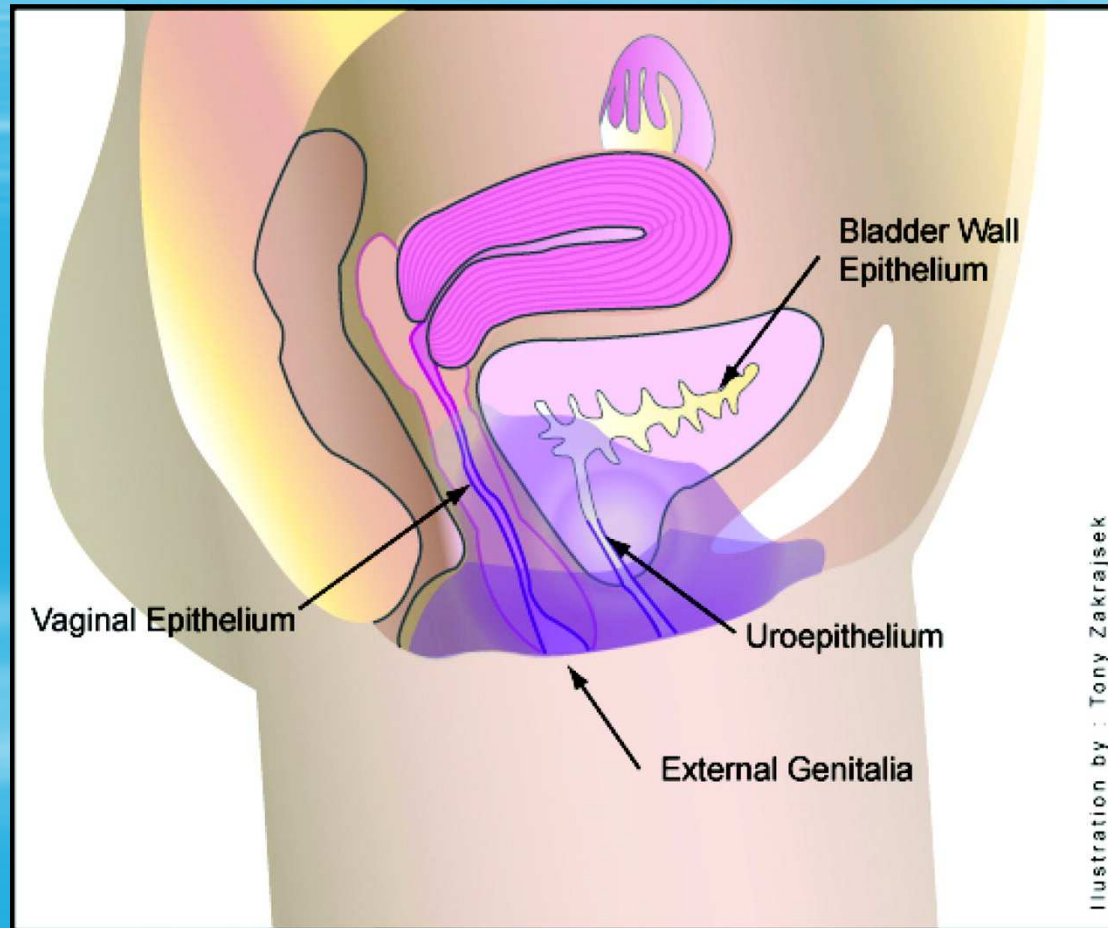
kontakt irritáció, allergia

dermatózisok

precancerózis, daganat

pszichés probléma

Urogenitális panaszok etiológiája – magas ösztrogénreceptor prezentáló régiók



Atrófiás vaginitis terápiája

- Életmód (dohányzás elhagyása, gyakoribb nemi élet, szárító hatású szappanok kerülése)
- Sikosító
- Hyaluronsav
- Hormon tartalmú készítmény
 - lehet szisztémás hatása \longleftrightarrow MA.17
 - ösztriol (nem alakul át ösztradiollá) – Ovestin
 - előny-kockázat gondos mérlegelése, betegtájékoztatás

Sexuális diszfunkció

Emlődaganatos betegek legalább 50%-át érinti.

A betegek nem említik.

Több tényezőtől függ: atrófiás vaginitisz, megváltozott önkép, kedélyállapot, emberi kapcsolatok, kísérő terápia (kemoterápia, SSRI)

Terápia: okok feltárása
 bupropion

Összefoglalásként

Klimakteriális panasz összefügghet a terápia sikerével és az életminőséggel.

Explorálás – támogatás – oktatás – kezelés.



Köszönöm megtisztelő figyelmüket !