

Menopauza és MHT 2024-ben: a kulcsfontosságú viták kezelése – az Nemzetközi Menopauza Társaság (IMS) White Paper

Absztrakt

Az Nemzetközi Menopauza Társaság (International Menopause Society, IMS) víziója, hogy a világon minden nő könnyen és egyenlően hozzáférjen a bizonyítékokon alapuló tudáshoz és egészségügyi ellátáshoz, lehetőséget adva számukra, hogy teljeskörűen tájékozott döntéseket hozzanak középkorú egészségügyi állapotukkal kapcsolatban. A jelen útmutató összefoglalójának (ún. White paper) célja, hogy az IMS szakértői által kiegyensúlyozott oktatási narratívát nyújtson a menopauzáról és a menopauzális hormonpótló terápiáról (MHT) a 2024-es Menopauza Világnap alkalmából. Ezt a menopauza antropológiájának és történetének, az MHT felírásának elveinek és vitás kérdéseinek feltárásával, valamint mindezek szabályozási és menopauza társadalmi kontextusba helyezésével érjük el. A White paper egyúttal megteremti az alapot a közelgő frissített IMS-ajánlásokhoz a menopauzával kapcsolatban, és a menopauza jövőbeli etikus kezelésének tervezetként fog működni gyakorlati és törekvési szempontból. A dokumentum egyik fontos része az MHT felírásának 5 kulcsfontosságú kérdése: Kinek szól az MHT; Milyen típusú és dózisú MHT-t kell alkalmazni; Mikor kell elkezdni és abbahagyni az MHT-t; Miért fontos az MHT; Hol lehet hozzáférni az MHT-hoz? Egészségügyi szakembereknek és a nagyközönségnek szóló kulcspontok összefoglalása is megtalálható, amely könnyen hozzáférhető tanácsokat nyújt a közelmúltban felmerült vitás MHT felírási kérdésekről, amelyek az egészségügyi és médiamegjelenések középpontjában állnak.

Bevezetés

Ennek a 2024-es White papernek a célja, hogy a Nemzetközi Menopauza Társaság (International Menopause Society, IMS) álláspontját képviselje a menopauzával és a menopauzális hormonpótló terápiával (MHT) kapcsolatban, különösen a kulcsfontosságú vitás kérdések kezelésére. A tanulmány célja, hogy olyan tervként szolgáljon, amelyre a menopauza jövőbeni etikai kezelését gyakorlati és törekvési szempontból egyaránt megalapozhatja.

Az IMS küldetése, hogy világszerte elősegítse és támogassa a legjobb gyakorlatokon alapuló egészségügyi ellátást nők számára változó korban és posztreproduktív éveik során, lehetővé téve számukra, hogy ezt optimális egészségi állapot és jólét mellett érhék el. A hatékony kommunikáció és a menopauzáról szóló, bizonyítékokon alapuló oktatás révén lehetővé válik a nők számára, hogy tájékozott, egyéni céljaikhoz igazodó, személyre szabott döntéseket hozzanak.

Hosszú évek elhanyagolása után végre láthatjuk, hogy médiában példátlan figyelem irányult a menopauzára, bátorítva a nőket, hogy foglalkozzanak a menopauza tüneteivel. A média és még tudományos szakirodalom is azonban gyakran ellentétes nézeteket mutat a kezelésével kapcsolatban. Ezek az ellentétes nézetek gyakran zavart és kiszolgáltatottságot okoznak a nők számára a változó kor során, és hajlamosabbá teszik őket a nem bizonyítottan forgalomba hozott termékekre.

Nagyon kevés terápiás orvosi beavatkozás váltott ki annyi vitát, és nagyon kevés volt olyan népszerű, mint az MHT. Úgy tűnik, hogy az MHT-vel kapcsolatos véleményeket éppúgy a társadalmi-kulturális légkör, mint a klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok határozzák meg.

Ezek a társadalmi-kulturális tényezők magukban foglalják a demográfiai adatokat, az oktatást, a vallást, a hiedelmeket, az értékeket, a társadalmi osztályokat, a szexualitást és a viselkedést

A kiegyensúlyozott menopauza-narratíva keresése folytatódik.^[1] Ez a dokumentum a menopauza és az MHT történetének és jelenlegi kontextusának meghatározásával a kiegyensúlyozott narratíva megalapozását szolgálja.

A White papernek nem célja, hogy átfogó eszköztárat biztosítson a terápiás lehetőségekhez és a hatékonyságra és biztonságra vonatkozó bizonyítékokhoz; ezt jól lefedik az ajánlások, iránymutatások és konszenzusos nyilatkozatok. A dokumentum elsősorban az alábbiakat kívánja feltárni:

- kulcsfontosságú antropológiai, evolúciós, történelmi, szociodemográfiai és kulturális kérdéseket, amelyek befolyásolták a menopauza természetes életszakaszként vagy modern betegsékként való felfogását;
- az elvárást, hogy a menopauzát kezelni kell, és hogyan kell kezelni;
- az elvárások arra vonatkozóan, hogy mennyire hatékonyak és biztonságosnak kell lennie ennek a kezelésnek;
- azokat a tényezőket, amelyek csalódáshoz vezettek a nők körében és zavart okoztak az egészségügyi szakemberek körében;
- mit lehet tenni a jövőben a nézetek polarizálódásának elkerülése érdekében, hogy egy jól kiegyensúlyozott narratíva jöjjön létre az MHT-ről, amely felhatalmazza mind az egészségügyi szakembereket, mind a középkorú és menopauzában lévő nőket.

Antropológiai és evolúciós perspektívák a menopauzáról

A menopauza és az MHT továbbra is jelentős viták és ellentmondások tárgyát képezi, sok nő és a társadalom egészének rovására. A menopauzával kapcsolatos perspektívák és attitűdök, amelyek ezt a vitát vezetik, antropológiai, evolúciós, történelmi és modern orvostudományi szempontokból is megérthetők.

A menopauza szakaszait jól meghatározta a Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) +10 csoport^[2], elsősorban a rendszeres menstruáció alapján, a hormonális markerek másodlagos fontossággal bírnak. Bár a természetes menopauza átlagos életkora Európában gyakran 51 év, a globális adatok metaanalízise szerint a természetes menopauza átlagos életkora valójában 48,8 év^[3]. Az olyan tanulmányok, mint az US Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)^[4] és más régiókból, például a Szaharától délre fekvő Afrikából származó tanulmányok azt mutatják, hogy ez az életkor sok szocioökonómiai és egyéb tényezőtől, például HIV-től függően változik, és a lakosság jelentős részében korán és idő előtt is előfordulhat^[3-5].

A kellemetlen tünetek jellemzően a perimenopauzában kezdődnek, és gyakran még azelőtt, hogy a nők belépnének a perimenopauzába, ahogyan azt a STRAW+10 kritériumok meghatározzák. Ennek ellenére a kormány által szabályozott terápiákat a posztmenopauzális

nők számára engedélyezték, miközben nincs kifejezetten jóváhagyott terápia a perimenopauzális nők számára. A menopauza egészségügyi rendszerei és kezelése, amelyek inkább „tünet központúak”, mint „stádium központúak”, jobban megfelelhetnek a nők igényeinek [6].

Még jobb, ha az „életút-megközelítés” azonosíthatja azokat az egyéneket, akiknél fennáll a korai menopauza és a korai petefészek-elégtelenség kockázata, amelyek csontritkulással, szív- és érrendszeri betegségekkel és kognitív problémákkal járnak együtt. Például a gyermekkori és fiatal felnőttkori dohányzás korai menopauzával korrelál, míg a rendszeres testmozgás és a minimális alkoholfogyasztás csökkenti a korai menopauza kockázatát [7].

Sok nő manapság az életének a felét posztmenopauzában tölti, és tekintettel arra, hogy világszerte általában idősödő népességünk van, várhatóan 2025-re világszerte több mint egymilliárd nő lesz perimenopauzális vagy posztmenopauzális korcsoportban.

Ezért elengedhetetlen olyan egészségügyi stratégiák bevezetése, amelyek optimalizálják a nők egészségét és életminőségét ebben az életszakaszban. A menopauza kulcsfontosságú tényező, amely hozzájárul a nem fertőző betegségekhez a nők körében, beleértve a szív- és érrendszeri, csont- és kognitív egészséget. Ezért szükséges, hogy a menopauzát figyelembe vegyék az Egyesült Nemzetek Egészséges Öregedés Évtizedében [8, 9].

Teljesen egyedülálló a menopauza az emberi fajra nézve?

Három jellemző teszi a „természetes” menopauzát egyedivé a nőknél. A menopauza univerzálisan előfordul azoknál az egyéneknél, akik hosszabb életet élnek, a fajunk maximális élettartamának felénél következik be, és meglehetősen életkor-specifikus, bár némi eltérés tapasztalható a populáció és a földrajzi régiók között, a természetes menopauza átlagos életkora 46 és 52 év között mozog [3].

A reproduktív öregedés (biológiai öregedés) nem egyedi az állatvilágban az emberek esetében. Néhány rhesus és makákó majom 1-2 évvel a maximális élettartamuk előtt abbahagyja a menstruációt, és sporadikusan leírták a menopauza eseteit néhány főemlős esetében, például a törpecsimpánzoknál (*Pan Troglodytes*), a bonobóknál (*Pan Paniscus*), valamint néhány bálnafajnál is [10, 11]. A kulcsfontosságú különbség az időzítésben van, mivel a reproduktív öregedés a maximális élettartam végén következik be a csimpánzok és a bálnák esetében, míg az embereknél az élettartam közepén.

Az egyik kulcskérdés az, hogy van-e célja a menopauzának az embereknél (*Homo sapiens*). Számos hipotézis létezik az emberi menopauza [12, 13], magyarázatára, és a következők a legszélesebb körben elismertek közé tartoznak:

- Nagymama hipotézis: egy hosszú posztreproduktív időszak evolúciója, amelynek középpontjában az áll, hogy a nagymamák az utódok gondozására összpontosítanak, ahelyett, hogy további saját utódokat hoznának létre. Ez lehetővé teszi a lányaik számára, hogy több gyermeket vállaljanak, és így a nagymamák hosszabb élettartamot biztosító génjeiket több leszármazottnak adják át, akiknek genetikai előnyük következtében hosszabb a felnőtt életük. Ez a hipotézis magyarázza a menopauza adaptív értékét, de nem magyarázza a tulajdonság eredetét [14].

- Pleiotrópia (a görög pleio [‘sok’] és tropic [‘befolyásoló’] szóból) (természetes szelekció) hipotézis: Az életkor elején magas adaptív értékkel bíró tulajdonságokat természetesen szelektálják, mint például a petesejt termelést és tárolást. Ez lehet a legjobb megoldás a reprodukció minőségének optimalizálására, és egy körülbelül 50 éves korlát rejlik minden emlős reprodukciójában ^[15].
- Epifenomenon (nem szelekciós) hipotézis: a menopauza csupán az utóbbi néhány évszázad során növekvő maximális élettartamunk mellékterméke lehet, különösen a fertőző betegségek előfordulásának csökkenése miatt ^[16].

Történelmi perspektívák a menopauzáról és kezeléséről

A menstruáció megszűnését és a nők fogamzóképségének elvesztését már Hippokratész leírta Kr.e. 5. században, de nem javasoltak különösebb kezelést a menopauzára.

Az ókori kínai orvosi szöveg, Huangdi Neijing (黄帝内经, Kr.e. 475–221), más néven Sárga Császár Belső Kánonja, 7 éves életciklusokat ír le a nők számára. Az ötödik ciklusban, amely 35 éves korban van, a bőrszín romlik és gyakori vetélések fordulnak elő, a hetedik ciklus pedig 49 éves korban következik be, amikor a menstruáció megszűnik, ami a gyermekvállalás képességének elvesztéséhez és így a menopauzális állapothoz vezet. Kr.u. 1. században, a Római Birodalom idején, az idősebb Plinius elbeszélése a Természet történetében elősegítette azt az elképzelést, hogy a menstruáció bizonyos különleges tulajdonságokhoz kötődött, ami jelentősen hozzájárult a menstruációs tabuhoz ^[17].

A középkorban úgy gondolták, hogy a rendellenes méh felemelkedik vagy leszáll, és nehezen elviselhető tevékenységeket végez, ami a szív ájulásához, a mellkasi szorításhoz, légszomjhoz, csukláshoz és kellemetlen balesetekhez vezet ^[18]. A menopauza a XIX. század elején vált orvosi entitássá, és egyre inkább patológiával és betegséggel kapcsolódott össze. Az orvosok azonosítottak egy sor kellemetlen, sőt halálos panaszt, amelyek az „állapothoz” kapcsolódnak. A menopauza különböző betegségekkel társult, amelyek az akkori férfi orvosok szerint kezelést igényeltek, különféle stratégiák alkalmazásával, beleértve a gyógyszereket, piócákkal történő vércsapolást és műtéteket.

A menopauza diagnosztizálása után Dr. Edward John Tilt, egy viktoriánus orvos, szénsavas szódát, ópiumot és egy nagy belladonna tapaszt javasolt a gyomor fenekére, valamint hüvelyi injekciókat ólom-acetát oldattal, majd morfin-hidroklorát, klóros éter és desztillált víz felírását ^[19].

Edgar Allen és Edward A. Doisy tudósok csak 1923-ban izoláltak először ösztrogén szteroidokat ^[20], és 1942-ben szabadalmaztatták először a Premarint (vemhes kanca vizelet). 1966-ban Robert Wilson a „Feminine Forever” című könyvében az ösztrogént ajánlotta a „menopauza tragédiájának” gyógyítására. 1968-ban Dame Josephine Barnes, korának egyik legkiválóbb szülész-nőgyógyásza, a nők órája című népszerű rádióműsorban a hormonális változásokat érintette a változó kor során. Néhányan ezt „rendkívül kínosnak” találták, hogy délután 2 órakor a hóhullámokról halljanak! Azonban 1970-re a feministák elkezdték kihívni a menopauza ortodox orvosi modelljét, és pozitív átalakulásnak tekintették.

Orvosi kezelése összeesküvésnek tűnt a gerontokrácia részéről, hogy „egy engedelmes női beteg hozzanak létre, akit gyógyszerekkel kezelhetnek”. Germaine Greer a Változás című

könyvében kijelentette, hogy a menopauza a gyász ideje. A menopauzában lévő nőnek meg kell engedni a nyugodt időt és a melankóliát”. [21].

Louise Foxcroft 2010-es „Hot Flushes, Cold Science” című publikációjában kijelentette, hogy a menopauzához fűződő jelenlegi hozzáállások az ezeréves féktelen sovinizmus, összeesküvés, próbálkozás, hiba és titkolózás szűrőjén keresztül alakultak ki [22].

A menopauza és az MHT kezelésével kapcsolatos viták és nézeteltérések tovább mélyültek a nagy MHT vizsgálatok publikálása után az új évezred fordulóján.

A jelentős MHT vizsgálatok hatása

Az Egyesült Államokban 2002-ben a Women's Health Initiative (WHI) vizsgálat [23] és az Egyesült Királyságban 2003-ban a Million Women Study (MWS) [24] első jelentései az MHT alkalmazásának jelentős (80%-os) csökkenését eredményezték a kardiovaszkuláris események és az emlőrák jelentett kockázata miatti aggodalmak okán.

E két tanulmány jelentése sokkolta a hagyományos bölcsességet. Ezt megelőzően az MHT-t rendkívül pozitívan értékelték a megfigyeléses vizsgálatok kedvező eredményei miatt, amelyek ahhoz vezettek, hogy a nőket rendszeresen tanácsokkal látták el az MHT megelőző célú, valamint a tünetek enyhítésére történő alkalmazásáról [25].

Bár a WHI-ben az MHT abszolút kockázatai az egészségi állapotra nézve az általános normák szerint ritkák vagy nagyon ritkák voltak, az adatokat aggasztó módon százalékos változásokként, nem pedig abszolút számokként mutatta be a média, és a kockázatokról azt állították, hogy minden korcsoportra vonatkoznak. A felírás csökkenése, különösen az alapellátásban, azt eredményezte, hogy sok nő „csendben szenvedett”, és más megoldást keresett a tüneteire.

Számos későbbi WHI publikáció az első jelentést követően kimutatta, hogy a problémák főként az idősebb korcsoportokban jelentkeztek [26], és valószínűleg a WHI-ben használt hormonpótló terápia bizonyos típusai és dózisa miatt. Mégis sok nő és felíró orvosok túlságosan aggódott ahhoz, hogy visszatérjen az MHT használatához.

További randomizált klinikai vizsgálatok, mint például a Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [27], az ösztradiollal végzett korai kontra késői beavatkozási vizsgálat (ELITE) [28] és a Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) [29], amelyek az MHT használatára összpontosítottak a menopauza átlagos életkorában, modernebb MHT típusokkal, azt mutatták, hogy kevés kockázat volt ebben a korcsoportban. Sajnos ezek a tanulmányok nem voltak olyan nagy volumenűek, mint a WHI, ezért nem tudták véglegesen értékelni a főbb kimenetelű intézkedések, például a szív- és érrendszeri események, törések és demencia hatásait.

Más MHT-vizsgálatok a WHI-nak ellentmondó eredményeket mutattak, de nem szerepeltek a befolyásos iránymutatásokban. Például olyan nagy megfigyelési vizsgálatok, mint például a francia E3N kohorsz vizsgálat [30], alacsonyabb emlőrák kockázatokat mutattak a hagyományos testazonos MHT-val [31], de ezeket az adatokat kizárták az Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [32] legutóbbi elemzéséből. Ehelyett az Collaborative

Group az emlőrák kockázatát hangsúlyozta az MHT előnyei helyett, és kizárta a progesztin helyett mikronizált progeszteront tartalmazó MHT-vizsgálatok adatainak többségét.

Néhány nemrégiben megjelent iránymutatás olyan nézőpontokat mutat be, amelyek ellentmondanak, különösen a primer prevenció kérdésében, ellentétben állnak a Cochrane metaanalízisek „gold-standard” megállapításaival. Például egy Cochrane-áttekintés kimutatta, hogy azoknál, akik kevesebb, mint 10 évvel a menopauza után kezdték el az MHT-t, alacsonyabb volt a halálozási arány (relatív kockázat 0,70, 95% konfidencia intervallum [CI] 0,52–0,95; mérsékelt minőségű bizonyíték) és a szívkoszorúér-betegség (a szív- és érrendszeri okok miatti halálozás és a nem végzetes szívinfarktus összetétele) (relatív kockázat 0,52, 95% CI 0,29–0,96; mérsékelt minőségű bizonyíték), bár még mindig megnövekedett volt a vénás tromboembólia (VTE) kockázata (relatív kockázat 1,74, 95% CI 1,11–2,73; magas minőségű bizonyíték) a placebóval vagy a kezelés nélkül összehasonlítva [33].

Tekintettel a folyamatos vitákra, egyértelműen szükség van egy végleges, hosszú távú randomizált klinikai vizsgálatra, ahol hagyományosan szabályozott bioidentikus/biohasonló MHT-t kezdenek el használni a változó korban lévő nők körében, és elég hosszú ideig, elegendő számban követik őket, hogy értékeljék a főbb kimeneteli mutatókat, mint például a szív- és érrendszeri és emlőrákos eseményeket. Sajnos egy ilyen vizsgálat költségei megfizethetetlenek lennének, ami még kritikusabbá teszi a jelenlegi szakirodalomra alapozott, elfogulatlan ajánlásokat. A magas színvonalú, prospektív megfigyelési regiszteradatok folyamatos gyűjtése lehet a legjobb kompromisszumos megoldás.

A menopauza szakértőknek most arra kell törekedniük, hogy összehangolt megközelítést érjenek el az adatok gyűjtésében és összevonásában. Az IMS-hez hasonló társaságok koordinálhatják ezt az adatgyűjtést. Ezt a fontos vállalkozást finanszírozhatja az IMS Oktatási és Kutatási Alapítvány (Endowment for Education and Research, EER), és az IMS globális tárolóhelyet biztosíthat ezen információk számára. Ez megkönnyítené az egészségügyi szakemberek és a nyilvánosság számára az információk terjesztését, amelyek pozitív módon befolyásolhatnák a klinikai gyakorlatot. Addig is átfogó szisztematikus áttekintéseket és metaanalíziseket fognak végezni az IMS MHT-ra vonatkozó 2016-os ajánlásainak frissítésével kapcsolatban [34].

A menopauza kezelésének indoklása

Jól ismert tény, hogy bár a menopauza a természetes életfolyamat része, mégis zavaró tünetekkel járhat, amelyek hatással vannak a személyes, társadalmi és szakmai életminőségre. Bár a menopauza klasszikus tünetei a vasomotoros tünetek (VMS), mint például a hőhullámok és az éjszakai izzadás, valamint a genitourinális tünetek (vulva, vagina és vizeletürítés), számos más tünet is előfordulhat ebben az életszakaszban. Ezeket az ösztrogénhiány okozhatja vagy súlyosbíthatja, de függhetnek más, például genetikai/epigenetikai tényezőktől is, ahogyan a TACR3 lokusz genetikai variációja is összefügg a vasomotoros tünetekkel [35]. Az ázsiai nőknél a fizikai tünetek, mint például a testfájdalmak és ízületi fájdalmak, valamint a pszichológiai tünetek gyakoribbak, mint a VMS [36]. Egy nemrégiben készült szisztematikus áttekintés és metaanalízis globális prevalenciára vonatkozó adatai szerint az ízületi és izompanaszok volt a leggyakoribb menopauzával kapcsolatos tünet, amely 65,43%-ban fordult elő (95% ci 62,51-68,29) [37].

Jelentős vita folyt arról, hogy mi számít valódi menopauza tünetnek, ami következetlenséget eredményezett a klinikai vizsgálatokban értékelt eredmények és legjobb mérési módszerek tekintetében. Ez vezetett a Core Outcome Set (COMMA) globális kezdeményezés kifejlesztéséhez, amely a menopauzával összefüggő vasomotoros és genitourinális tünetekre vonatkozik [38, 39].

Ma már arra is van bizonyíték, hogy a súlyos VMS-re hajlamos nőknél a szív- és érrendszeri betegségek előfordulása is magasabb [40]. Bár egyelőre nem ismert, hogy ez az összefüggés okozati összefüggés-e, fontos, hogy a VMS-t és a szív egészségét felmérjék a „menopauza-ellenőrzés” során, amely lehetőséget nyújt a szűrésre, és rutinszerűen elvégezhető az IMS eszköztárában javasolt standardizált protokollok és algoritmusok alkalmazásával az alapellátásban [41].

A menopauzával kapcsolatos tünetek sokfélesége jelentős hatást gyakorolhat az egyének fizikai, mentális és kognitív egészségére, valamint személyes és szakmai kapcsolataikra. Az utóbbi időben egyre inkább elismerik, hogy ezek a tünetek mélyreható hatással lehetnek a munkahelyi teljesítményre, ami az egyéni és vállalati termelékenység csökkenéséhez, a hatékonyság csökkenéséhez és akár a munkahely elvesztéséhez is vezethet [42]. A nők egy része kevés tünettől vagy tünetmentesen vészeli át a menopauzát, és így ebből a szempontból nem igényel kezelést. Azonban a széles körben elterjedt téves információk arra ösztönözhetik ezeket a nőket, hogy MHT-t kérjenek egészségügyi szakemberüktől pusztán a bőr, köröm és haj minőségének megőrzése érdekében és/vagy a potenciális elsődleges megelőzési előnyökért, mint például a szív- és agyi egészség érdekében, amelyekre jelenleg nincs indikáció. Ez volt az egyik legfontosabb kérdés, amely a közelmúltban vitát váltott ki, mivel az MHT jelenleg nem ajánlott kizárólag elsődleges megelőzésre, bár számos országban a csontritkulás megelőzésére is van engedély.

Az MHT alkalmazása nem tekinthető öregedésgátló stratégiának. Ez rávilágít arra, hogy a nőknek megbízható tájékoztatást kell kapniuk arról, hogy miért és milyen célból lehet vagy nem lehet MHT-t alkalmazni.

A nők életének e kulcsfontosságú mérföldkövével a holisztikus, biopszichoszociális megközelítést alkalmazó kezelés lehetővé teszi az egészség optimalizálását a jobb életminőség érdekében. Ez a megközelítés magában foglalja a krónikus betegségek elsődleges megelőzését az egészséges táplálkozás, az aktív életmód és a megelőző védőoltások (pl. pneumococcus, övsömör) révén, a krónikus betegségek és rákos megbetegedések időben történő és megfelelő szűrését, a káros anyagok, például a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás elkerülését, a társas kapcsolatok fenntartását és a mentális jólétre való összpontosítást.

Ez lehet minden, ami szükséges, vagy minden, ami egyes országokban és régiókban elérhető az egészséges öregedés eléréséhez, és azok a nők, akik ezt a döntést meghozzák, nem érezhetik magukat nyomás alatt, hogy orvosi kezelést kérjenek a menopauzájukhoz, ahogyan azt egy nemrégiben készült áttekintés is leírta [43]. Ugyanakkor ugyanolyan fontos, hogy a menopauza zavaró tüneteit és lehetséges következményeit sem szabad trivialisálni [1].

A menopauza hatékonyan kezelhető bizonyítékokon alapuló kognitív viselkedésterápiával, hipnoterápiával és nem-hormonális farmakológiai gyógyszerekkel is, amelyeket a nőknek ismerniük kellene. Ezeket az opciókat könnyebben elérhetővé kellene tenni, tekintettel a

növekvő bizonyítékokra, különösen azok számára, akik nem tudják vagy nem akarják használni az MHT-t [41, 43–45].

A nők jelenleg számos kiegészítő terápiát vesznek igénybe a menopauza kezelésének első vonalbeli kezeléseként, mielőtt szakemberhez fordulnának, de gyakran kevés bizonyíték van a hatékonyságra és a biztonságosságra. Bár ezek a készítmények valószínűleg nem okoznak kárt, időnként jelentős mellékhatásokkal járhatnak, és gyakran hatástalanok. A kiegészítő terápiák folyamatos kutatása indokolt, mivel a kis klinikai vizsgálatokból származó adatok kedvezőek, de e termékek értékesítésének megfelelő szabályozása elengedhetetlen a menopauza etikus, biztonságos és költséghatékony kezelésének biztosításához [44, 45].

Az MHT felírásának 5 legfontosabb kérdése

A White Paper e szakaszának célja, hogy feltárja néhány kulcsfontosságú vitás kérdést, amelyek az elmúlt években merültek fel, és amelyek nagy zavart okoztak az egészségügyi szakemberek és a menopauzával kapcsolatos problémák miatt kezelést kereső nők körében. A cél nem az, hogy megismételjük az MHT gyakorlati felírására vonatkozó legfrissebb útmutatásokat, amelyek már megtalálhatók különféle eszköztárakban és állásfoglalásokban [34, 41, 46] és amelyek elérhetők lesznek az IMS frissített iránymutatásaiban, valamint a társaságok globális konszenzusának egy későbbi tervezett frissítésében [47] is elérhetőek lesznek.

Kiknek szól az MHT?

Az MHT hagyományosan a természetes és műtéti menopauzában szenvedő nők számára javasolt, akik zavaró vasomotoros és/vagy vulvovaginális tüneteket tapasztalnak.

Fel kell-e írni az MHT-t tünetmentes nőknek?

Jelentős vita folyt arról, hogy fel kell-e írni az MHT-t a tünetmentes nők számára. Bár az MHT-t elsősorban a zavaró menopauza tüneteinek enyhítésére írják fel, gyakran tévesen „fiatalosság elixírjeként” reklámozzák a nők számára.

Jó bizonyítékok vannak arra, hogy az MHT csökkenti a csontritkulás és a csontritkulással összefüggő törések kockázatát, és egyes országokban – például az USA-ban és Ausztráliában – ez is az MHT egyik elsődleges indikációja.

Jó adatok támasztják alá annak használatát is a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkentésére, ami pozitív hatással van a várható élettartamra, de jelenleg az MHT-t világszerte sehol sem engedélyezték ezekre az indikációkra.

Számos olyan nő van, akik számára az MHT előnyös lehet, de a címke szerint nem javallott. Például a korai petefészek-elégtelenségben és korai menopauzában szenvedő nők, akiknek szükségük lehet MHT-re a tünetek enyhítésére, de azt elsődleges megelőzési céllal is kapniuk kellene.

Azonban az MHT hatása a kognícióra és a demenciára kevésbé megbízható, és további kutatásokat igényel.

Ezeket a kérdéseket a Menopauza Világnapján az IMS legutóbbi négy White Paperben átfogóan áttekintették a korai petefészek-elégtelenségről ^[48], a csontok egészségéről ^[49], a kognitív egészségről ^[50] és a szív- és érrendszeri egészségről ^[51].

Fel kell-e írni az MHT-t orvosi szempontból magas kockázatú nőknek?

Mint mindig az ilyen helyzetekben, a zavaró tünetek kezelésének előnyeit a nő életminőségére nézve mérlegelni kell az MHT-vel kapcsolatos lehetséges kockázatokkal szemben. Az „elfogadható kockázat” meghatározása jelentősen eltérhet az egészségügyi szakemberek és a betegek között.

Az MHT például hagyományosan ellenjavallt hormonreceptor-pozitív emlőrákban és endometriumrákban szenvedő nők esetében. Azonban, attól függően, hogy a nem-hormonális alternatívák hatékonysága és tolerálhatósága mennyire befolyásolja az életminőséget, egyes nők hajlandóak lehetnek elfogadni az MHT használatának vagy újbóli használatának kockázatát, különösen azok, akik korai stádiumú rákban szenvedtek ^[52].

Azoknál a nőknél, akiknél korábban már előfordult VTE, az MHT megfontolható, ha azt bizonyos körülmények - például nagyobb műtét vagy hosszan tartó mozdulatlanság - idézték elő, és megfontolható a VTE-profilaxis céljából egyidejűleg alkalmazott antikoaguláns alkalmazása.

Folyamatban vannak olyan projektek, amelyek az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) fogamzásgátlásra vonatkozó iránymutatásának megfelelően, az MHT orvosi alkalmassági kritériumainak kidolgozására irányulnak, hogy a különböző klinikai esetek különböző forgatókönyveihez konkrét, fokozatos útmutatást nyújtsanak. Ezek az orvosi alkalmassági kritériumokra vonatkozó iránymutatások valószínűleg hasznosak lesznek a jövőben, de még fejlesztés alatt állnak, és egyetemes konszenzust és alkalmazást igényelnek ^[53, 54].

Milyen típusú és dózisú MHT?

Azok a tényezők, amelyek meghatározzák az egészségügyi szakemberek által általában felírt MHT típusát és dózisát, a következők:

- a beteg preferenciája;
- a méh jelenléte vagy hiánya;
- fogamzásgátlási szükségletek;
- tünet típusa és súlyossága;
- komorbiditások.

A nemrégiben közzétett eszköztárakban^[41] található felírási algoritmusok nagyon világosan irányítják az egészségügyi szakemberek felírásait ezekkel a tényezőkkel kapcsolatban.

Ennek a résznek a célja, hogy kritikus vizsgálatot végezzen a közelmúltban felmerült vitákkal kapcsolatban, amelyek az MHT ajánlott típusára és dózisára vonatkoznak.

Fontos-e az ösztrogén típusa?

Négyféle ösztrogén létezik, amelyek természetesen előfordulnak az emberi szervezetben: ösztron, ösztradiol, ösztriol és ösztrol. Vannak olyan állítások, különösen a bioidentikus hormonterápiát népszerűsítők körében, amelyek szerint ezeknek az ösztrogéneknek a megfelelő arányú pótlása fontos az MHT hatékonyságának és biztonságának optimalizálásához. Ez az állítás nem bizonyított, és továbbra is egyike a sok aggodalomnak az összetett bioidentikus hormonterápia biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban.

A szabályozott szisztémás MHT hagyományosan konjugált equine ösztrogén (CEE), ösztradiolt és ösztradiol-valerátot tartalmazott. Nemrégiben az ösztrolt a VMS kezelésére vizsgálták klinikai vizsgálatokban, és valószínűleg piacra kerül, ahogyan a fogamzásgátlás esetében is. A hüvelyi MHT általában ösztradiolt, ösztriot vagy újban dehidroepiandrosteront (prasteront) tartalmaz.

A szisztémás orális szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (ospemifen) és egy CO₂ és erbium lézer is forgalomba került a vulvovaginális atrófia (VVA) és a menopauza genitourinális szindrómájának (GSM) tüneteinek kezelésére. Annak ellenére, hogy az obszervációs és nem kontrollált vizsgálatok eredményei biztatóak, a lézerterápia kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatai még nem igazolták az előnyöket a placebo lézerhez képest.

Nagyon kevés összehasonlító vizsgálat van arra vonatkozóan, hogy az MHT-ban általánosan használt szisztémás vagy helyi ösztrogén egyik típusa - például a konjugált equine ösztrogén (CEE) az ösztradiollal szemben - jobb-e egy másiknál a menopauza tüneteinek enyhítésében. Az ösztron és az ösztriol biológiailag gyengébb ösztrogének, mint a CEE és az ösztradiol, de ezeket szisztémás MHT-ra jellemzően nem forgalmazzák.

Az utóbbi időben egyre inkább elterjedt a transzdermális ösztradiol (tapaszok/gélek/permetek) alkalmazása, amelyet a csökkent vénás tromboembólia (VTE) ^[55] kockázatáról szóló obszervációs és eset-kontroll vizsgálatok is alátámasztanak. Azonban gyakran jelentős különbségek vannak az ösztradiol szérumkoncentrációjában azoknál a nőknél, akik ugyanazzal a transzdermális készítménnyel vannak kezelve (akár 10-szeres különbséget is mutathatnak), és nagy egyéni különbségek lehetnek. Ezért nehéz lehet megjósolni, hogy egy nő hogyan reagál ugyanarra a dózissal.

A transzdermális MHT hatékonysága a szteroid bőrön keresztüli megfelelő átteresztőképességén alapul. Az étrend, az alkohol, a kábítószer fogyasztás, a dohányzás, a fizikai aktivitás és a stressz mind gyors és átmeneti változásokat okozhatnak a perifériás véráramlásban, a felszívódásban és az anyagcserében. Emellett bőrön keresztüli véráramlás cirkadián ingadozásai is előfordulhatnak, amelyek este magasabbak, és így növelhetik a felszívódást.

Mindezeket a változókat figyelembe véve a transzdermális készítmény nem mindig a legjobb választás egy adott személy számára. Ha nincsenek különösebb kockázati tényezők (például elhízás, korábbi VTE), kevés ok van arra, hogy ne írjanak fel orális ösztrogént. Mindig a beteg tájékoztatásán alapuló választásnak kell érvényesülnie.

Fontosak-e a progesztogének típusai?

Jelenleg jelentős bizonyítékok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a mikronizált progeszteron és a biológiailag hasonló progesztogének (például a didrogeszteron) anyagcsere- és esetleg emlő előnyökkel rendelkeznek az androgén progesztogénekkel szemben [30, 55, 57, 58]. Bár ez még nem tükröződik a szabályozási útmutatókban vagy a vényköteles betegtájékoztatókban, jelentős különbséget jelenthet a terápia egyénre szabásában.

A progesztogén választása pszichológiai szempontból is különösen fontos lehet azoknál a nőknél, akiknek korábban premenstruációs szindrómája (PMS)/premenstruációs diszforiás zavara (PMDD) volt, és gyakran intoleránsak a progesztogénekre^[59]. Ezeknél a betegeknél szükség lehet a mikronizált progeszteron adagjának és időtartamának csökkentésére is, például havi 7–10 napra, 100 mg-ra (a szokásos 200 mg helyett) a szekvenciális MHT kezelési rendben. Az ilyen szuboptimális dózisokat és kezeléseket alkalmazó, progesztogén-intoleráns nők esetében azonban a rendszeres ultrahangvizsgálat és/vagy endometrium-biopszia kritikus fontosságú az endometrium hiperplázia vagy karcinóma kizárása érdekében^[60]. A mikronizált progeszteron hüvelyi alkalmazása még jobban tolerálható lehet a „progesztogén-érzékeny” betegek számára, de ez a legtöbb országban off-label alkalmazásnak minősül az MHT-ban. Egyéb lehetőségek közé tartozik a progesztogén méhen belüli adagolása (levonorgestrel) intrauterin eszközből, valamint az orális szövet-szelektív ösztrogén komplex (TSEC) (CEE/bazedoxifen), bár az utóbbit jelenleg csak néhány országban engedélyezték.

Fontosak-e az ösztrogén és progesztogén dózisa?

Ösztrogén: A közelmúltban egyre több aggasztó esetről számoltak be, amikor nőknek az engedélyezett dózistartományon jóval kívül eső ösztrogénadagokat írtak fel. Nem volt ritka, hogy a szisztémás ösztradiol tapaszok és gélek esetében a maximálisan ajánlott dózis három-négyszeresét alkalmazták, néha a beviteli módok kombinációiban.

Bár van némi bizonyíték arra, hogy magasabb dózisokra van szükség az endogén ciklusstabilizáció és szuppresszió eléréséhez PMS/PMDD-ben és perimenopauzális depresszióban szenvedő nőknél^[61, 62], vagy ha a felszívódás rossz, fontos betartani a legkisebb hatékony dózis felírásának elvét, ahol csak lehetséges. Korai petefészek-elégtelenségben (POI) és korai menopauzában szenvedő nőknél is jellemzően nagyobb ösztrogénadagokra van szükség a teljes tünetmentesség és az optimális csontmineralizáció elérése érdekében^[48].

A megfelelő hagyományos vasomotoros tünetek enyhítése és csontvédelem eléréséhez szükséges ösztradiol dózisok valójában meglehetősen alacsonyak (1-2 mg ösztradiol szájon át, 25-50 µg tapasz vagy 1-2 pumpányi ösztrogén gél), és bár mind a VMS, mind a csontsűrűség tekintetében van dózis-hatás, még a 0,5 mg ösztradiolt szájon át vagy 14 µg transzdermálisan tartalmazó rendkívül alacsony dózisu MHT készítményekkel is elérhető előnyök^[63-65].

A megfelelő előnyök elérése érdekében az MHT alacsonyabb dózisu alkalmazásának elvét alátámasztó indoklás a nemkívánatos ösztrogénhatások (pl. mellérzékenység, puffadás, vérzési problémák) kisebb valószínűsége, beleértve a VTE kisebb kockázatát orális ösztrogén esetén, valamint a stroke kisebb kockázatát, még a transzdermális ösztrogén esetén is^[66].

Bár a hormonfüggő emlőrák kockázata nem bizonyítottan dózisfüggő, az MHT túlzott használata potenciálisan növelheti a kockázatot. A bizonyíték hiánya nem feltétlenül bizonyíték a hiányra.

A szuperfiziológias ösztrogénszintek az ösztrogénreceptor érzéketlensége miatt a kezelés hatékonyságának hirtelen csökkenése, a „tachifilaxia” kockázatát is magukban hordozzák. Bár ez nem gyakori, de még a transzdermális ösztrogén nagy dózisaival [67], valamint a beültetett ösztrogén pelletes esetében is előfordulhat. Ez a kockázat csökkenthető az ösztrogén minimális (teljesen) hatásos dózisban történő felírásával. Az ösztrogén pelletes nem engedélyezett és jobb szabályozást igényelnek, de az ösztrogénszint óvatos ellenőrzésével egyes országokban lehetőséget jelenthetnek azon kevés nő számára, akiknek tünetei nem reagálnak az orális és transzdermális készítményekre.

Progesztogén: Fontos megjegyezni, hogy a felhasznált progesztogén dózisának megfelelő endometriális védelmet kell biztosítani a standard irányelvek szerint [41], kivéve, ha feltétlenül szükséges a dózis csökkentése progesztogén intoleráns nőknél [68]. Ez különösen fontos a szekvenciális kombinált MHT kezelési rendeknél, ahol a hiperplázia előfordulása hosszú távú használat esetén még standard dózisú kezelési rendek [69] esetén is magasabb. Az ösztrogén standard dózisaival használt tipikus dózisok közé tartozik a 200 mg mikronizált progeszteron/10 mg didrogeszteron 12–14 napos szekvenciális kezelésben, vagy 100 mg progeszteron/5 mg didrogeszteron a folyamatos kezelésben.

A levonorgestrel intrauterin eszköz egy másik módja a fogamzásgátlás mellett a hatékony endometriális védelem biztosításának, bár nem minden országban engedélyezett a méhnyálkahártya-védelemre. A progesztogén intolerancia elkerülésére vagy minimalizálására szolgáló egyéb lehetséges lehetőségek közé tartozik a CEE/bazedoxifen [70] kombinációt tartalmazó TSEC és a szelektív szöveti ösztrogénaktivitást szabályozó (STEAR) tibolon [71]. Sajnos, annak ellenére, hogy több lehetőségre van szükség az MHT személyre szabásához, ezek a készítmények csak néhány országban engedélyezettek.

Az ELITE vizsgálat legújabb eredményei arra utalnak, hogy a szekvenciális hüvelyi progeszterongél alkalmazása esetén még viszonylag alacsony, mindössze 1 mg-os ösztradiol adag mellett is megnövekedhet az endometrium hiperplázia kockázata [72]. Bár a hüvelyi progeszteron gél már nem engedélyezett az endometriális védelemre, ha a progeszteront hüvelyi úton adják be, bármilyen formula is legyen, az orális progeszteronhoz hasonló dózisokat kell alkalmazni, és a korábban leírtak szerint haladéktalanul el kell kezdeni a nem tervezett vérzés ellenőrzését.

Az ösztrogén adagjának növelése esetén fontos, hogy a progesztogén adagját is arányosan növeljük a megfelelő endometriumvédelem biztosítása érdekében, bár a termékengedélyen kívül nagyobb adagokat alkalmazó nőkről kevés bizonyíték áll rendelkezésre [73]. További kutatásokra van szükség a progeszteron helyes adagolásának meghatározásához, amikor nagyobb ösztrogénadagokat alkalmaznak, például POI-ban szenvedő nőknél.

Az MHT dózisok monitorozása

Az itt alkalmazott felírási elv az, hogy „először a beteget kezeljük, ne az eredményt”. Ennek megfelelően, ha egy menopauza korában lévő beteg csak a tünetek enyhítésére használja az

MHT-t, és teljes mértékben enyhíti tüneteit anélkül, hogy bármilyen mellékhatás jelentkezne, akkor nincs szükség rutinszerű hormon szint ellenőrzésre.

A következő helyzetekben a hormonprofil hasznos lehet az MHT monitorozásához:

- a tünetek nem megfelelő enyhülése 6–12 héttel az MHT megkezdése után;
- tartós mellékhatások 6–12 héttel az MHT megkezdése után;
- MHT alkalmazása POI-ban és korai menopauzában szenvedő nőknél (különösen az egyik vagy mindkét fent említett kérdéssel, vagy ha aggályok merülnek fel a nem megfelelő csontmineralizációval kapcsolatban DEXA vizsgálaton).

Fontos megjegyezni, hogy az ösztradiolszintek legjobban a transzdermális készítményekkel értelmezhetők, mivel az orális ösztrogén részben ösztronná metabolizálódik. A tömegspektrometria a legjobb módszer az ösztradiol szintek mérésére, de ez nem mindig áll rendelkezésre.

Miért fordulnak a nők még mindig az összetett bioidentikus MHT-hez egyes országokban?

Az a nyugtalanító mód, ahogyan a WHI és más tanulmányok során az MHT kockázatairól nyilvánosan beszámoltak, azt eredményezte, hogy a nők más lehetőségek felé fordultak a kínzó menopauzai tüneteik kezelésére, annak ellenére, hogy a WHI-ban a nők átlagosan több mint 10 évvel voltak túl a menopauza szokásos életkorán, amikor felvették őket (átlagéletkoruk 63 év) ^[23].

Az egyik ilyen lehetőség az összetett bioidentikus hormonterápia volt, amelyet a média különböző hírességei és praktizáló orvosok úgy népszerűsítettek, mint ami lényegesen különbözik és természetesebb a hagyományos módon szabályozott MHT-től.

Ezeknek az engedély nélküli készítményeknek a népszerűsítése gyakran arra az elképzelésre összpontosít, hogy a különböző hormonok szérumszintjének előzetes vizsgálatával pontosan személyre szabható a dózis és a fajta. Ezt az elképzelést nem támasztják alá olyan empirikus kutatások, amelyek azt mutatják, hogy a nők petefészek hormonszintje, különösen a perimenopauzában, jelentősen változhat a menstruációs cikluson belül ^[74]. Ezen túlmenően a nemi szteroidok nyálból történő vizsgálatának pontossága és megbízhatósága nem bizonyított.

Annak ellenére, hogy a közelmúltban javult a bizalom a konvencionálisan szabályozott hormonterápia iránt, számos országban, különösen az USA-ban, az Egyesült Királyságban, Dél-Afrikában és Ausztráliában továbbra is felírják az összetett változatokat.

Az MHT-ről szóló felülvizsgált globális konszenzusos nyilatkozat kimondja, hogy „az egyedi összetételű hormonterápia alkalmazása nem ajánlott a szabályozás, a szigorú biztonsági és hatékonysági vizsgálatok, a tételek szabványosítása és a tisztasági intézkedések hiánya miatt” ^[47,p.314].

Nemrégiben a Scientific Statement by the Endocrine Society és a National Academies of Sciences, Engineering and Medicine tudományos közleménye megállapította, hogy nincs létjogosultsága a szabályozatlan, nem tesztelt és potenciálisan káros, egyedi összetételű

bioidentikus hormonterápiák rutinszerű felírásának, és a nem megfelelő progesztogén miatt endometriumrákos esetekről számoltak be [75-77].

Ezért fontos, hogy a szabályozó hatóságok, az orvosi társaságok és az egészségügyi szakemberek tájékoztassák a nőket arról, hogy az összetett MHT-fajták potenciális előnyei a testazonos MHT hagyományos módon szabályozott fajtáival is elérhetők, amelyek hatékonyságát és biztonságosságát szigorúan tesztelték.

Túlzásba vitték a tesztoszteron felírását a nőknél?

Egészen a közelmúltig a tesztoszteront kizárólag férfi hormonnak tekintették, annak ellenére, hogy a nőkben endogén módon is termelődik, és nem ajánlott volt női használatra.

Valójában a közelmúltig, amikor az ausztráliai Therapeutic Goods Administration engedélyezte egy 1%-os tesztoszteron krém használatát a hipoaktív szexuális vágyzavarban (HSDD) szenvedő nők számára, a zavaró alacsony libidó miatt, nem voltak női használatra engedélyezett készítmények.

A tesztoszteron nőknek történő felírásának nagy része világszerte még mindig off-label, a férfi tesztoszteron készítmények női dózisokba történő titrálásával, jellemzően 1/10-ed arányban, a női fiziológiás tartományba eső teljes tesztoszteronszint eléréséhez.

Ma már jó adatok állnak rendelkezésre a HSDD természetes és műtéti menopauzában történő tesztoszteron-kezelésének hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan, mind a „standard E + P MHT” mellett, mind anélkül, számos randomizált, kontrollált vizsgálatból, valamint szisztematikus áttekintésből és metaanalízisből [78, 79].

Bár a menopauzában önmagában alkalmazott tesztoszteron biztonságosságára és hatékonyságára van bizonyíték, általában ajánlott elkezdeni a hagyományos MHT-t, mielőtt a tesztoszteron alkalmazását fontolóra vennék a tartós HSDD tünetek esetén, hogy a nők jól ösztrogenizálódnak, különösen vaginálisan, mielőtt a libidójukat fokoznák. A nőknek szánt tesztoszteronról szóló globális konszenzus-nyilatkozat azt ajánlja, hogy a tesztoszteron felírásának indikációjának eldöntésekor biopszichoszociális megközelítést kövessünk [80].

Ugyanakkor még mindig kevés bizonyíték áll rendelkezésre a tesztoszteron lehetséges előnyeiről a menopauzával összefüggő egyéb problémákkal küzdő nők esetében, mint például a kogníció, a hangulat, az energia és az általános életminőség, annak ellenére, hogy ezeket a média szintén a tesztoszteron lehetséges előnyeiként népszerűsíti [81]. Miközben várjuk a megfelelően kidolgozott tanulmányok adatait, hogy jobban értékeljük ezeket az eredményeket, a tesztoszteron elsődleges indikációjának a nőknél továbbra is a HSDD-nek kell maradnia, és minden egyéb előny, amely előfordul, másodlagosnak tekintendő [82].

Mikor kell az MHT-t elkezdeni és abbahagyni?

Az MHT megkezdésének időpontja szintén ellentmondásos kérdés a menopauza kezelésében. Az MHT-t elsősorban olyan nőknél vizsgálták, akik vagy posztmenopauzában vannak (azaz általában 12 hónappal az utolsó menstruáció után), vagy - egyes tanulmányokban - késői perimenopauzában (azaz 6 hónapos amenorrea után, jelentősen emelkedett FSH-szintekkel).

EI kell-e kezdeni az MHT-t a menopauza előtt?

A perimenopauza, amely az utolsó menstruációs időszak előtt 10 évvel vagy még korábban kezdődik, a nők életének gyakran elhanyagolt és rosszul kezelt szakasza. A perimenopauzában lévő nők gyakran tapasztalják a menopauza és a ciklushoz kapcsolódó különböző tünetek együttes előfordulását, amelyek a 30-as évek közepén kezdődhetnek a petefészek tartalékának csökkenésével. Egy nemrégiben készült felmérés kimutatta, hogy a „nem időben”, azaz a perimenopauzával kapcsolatos menstruációs ciklusváltozások vagy egy olyan időszakban, amikor az egyén még nem számít a tünetekre, rosszabb értékelést eredményezhetnek a stressz, az elégedettség és az egészségi állapot mérésénél ^[83].

Az MHT felírása a perimenopauzában nehéz lehet, mivel a hormonszintek ingadozása miatt az ösztrogénhiány epizódjait gyorsan követhetik az ösztrogéntöbblet epizódjai. Az ösztradiolszint emelkedése és a ciklus szabálytalanságai a változó kor során a luteális fázison kívüli eseményekre vezethetők vissza, amelyeket a jelek szerint a folliculáris fázisban a tüszőstimuláló hormon (FSH) tartósan magas szintje vált ki, több tüsző egyidejű megjelenésével ^[84].

Az MHT továbbra is lehetőség marad ezeknek a nőknek, ha tüneteik vannak, felismerve, hogy az MHT az élet ezen szakaszában off-label. A perimenopauzában lévő nők számára optimális MHT-kezelés meghatározásához lényegesen több kutatásra van szükség. A szekvenciális terápiaik előnyben részesülnek, de még ezek is szabálytalan vérzést okozhatnak.

A perimenopauzában lévő, ellenjavallatokkal nem rendelkező nők esetében egy másik lehetőség a hagyományos etinilösztradiol-alapú kombinált orális fogamzásgátló, vagy az újabb ösztradiol- vagy ösztrol-alapú kombinált orális fogamzásgátlók. A levonorgestrel intrauterin eszköz egy másik nagyon hasznos lehetőség ebben az időszakban, és ösztrogénnel kombinálva alkalmazható, ha MHT szükséges.

További lehetőség lehet a gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) agonista vagy antagonistá kombinálása a maradék petefészek aktivitás elnyomására, valamint az MHT „visszaadására”. Ilyen kombinált készítmények már léteznek a miómákkal és endometriózissal kapcsolatos vérzési problémák kezelésére, bár az egyes komponensek is adhatók ^[85].

A nem hormonális alternatívák, például a neurokinin (NK) receptor antagonisták elméletileg szóba jöhetnek, de ezeket még nem vizsgálták perimenopauzában lévő nőknél, és nem kezelnék a menstruációs ciklus rendellenességeit vagy a fogamzásgátlás szükségét.

EI kell-e kezdeni az MHT-t idősebb nőknél, akik már túl vannak a menopauzán?

A legtöbb társadalmi ajánlás óvatosságra int a 60 éves vagy annál idősebb nőknél az MHT de novo felírásával kapcsolatban ^[34, 46]. Ez a tanács olyan vizsgálatokból ered, mint például a WHI, ahol a 60-as és különösen a 70-es éveikben MHT-t kezdő nőknél a kardiovaszkuláris és vénás tromboembóliás események, a stroke és az emlőrák gyakoribb előfordulását találták, mint az 50-es éveikben járó nőknél ^[23].

A legtöbb nő ebben az idősebb korcsoportban kevés vasomotoros tünetet mutat, vagy egyáltalán nincs is, és a VVA/GSM tünetei hatékonyan kezelhetők hüvelyi

ösztrogénterápiával. Ugyanakkor fontos felismerni, hogy a 60-as éveikben járó nők akár 30-40%-a, a 70-es éveikben járó nők pedig 10-15%-a számol be zavaró VMS-ről [86, 87]. Az újonnan jelentkező VMS-t ezekben a korcsoportokban a klinikai megjelenésnek megfelelően kell kivizsgálni, hogy kizárjuk az olyan etiológiákat, mint a hyperthyreosis és a phaeochromocytoma.

Egyes nők a 60 év feletti korosztályban azért kérik a csonttrikulás MHT-val történő kezelését, mert a nem hormonális csontkímélő készítményeket, azok káros hatásai miatt el akarják kerülni; a megfelelő döntés meghozatalakor gondosan mérlegelni kell az összes készítmény előny-kockázat arányát [49].

Problémák különösen akkor merülnek fel, amikor a tüneteket mutató vagy nem mutató nők kérik a kezelőorvosukat, hogy kezdjék el az MHT-t, mert úgy érzik, hogy elszalasztották a lehetőséget az MHT használatára az 50-es éveikben, a WHI/MWS tanulmányok által felvetett aggályok miatt, vagy mert a kezelőorvosuk „idő előtt” abbahagyta az MHT-t.

Az ilyen nőknek tanácsot kell adni, hogy az MHT de novo megkezdése nem ajánlott. Ha azonban MHT-t kell kezdeni, fontos, hogy nagyon alacsony dózisokat írjanak elő, ideális esetben transzdermális ösztrogénnel, a káros hatások elkerülése érdekében; például 25 µg ösztradiol tapasz, 1 pumpányi ösztradiol gél vagy 1 ösztradiol spray transzdermálisan, 100 mg mikronizált progeszteronnal vagy 5 mg dydrogeszteronnal az endometrium védelmére.

Mikor kell leállítani az MHT-t?

A legtöbb szabályozó hatóság, például a Gyógyszerek és Egészségügyi Termékek Szabályozó Hatósága (MHRA), az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) vagy az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) továbbra is azt tanácsolja, hogy az MHT-t a tünetek enyhítéséhez szükséges legkisebb dózisban, a legrövidebb ideig kell alkalmazni, mivel az MHT növelheti egyes daganatos betegségek, a VTE és a stroke kockázatát, és mivel a kockázatok annál nagyobbak, minél hosszabb ideig alkalmazzák az MHT-t. A nemzeti és nemzetközi menopauza-társaságok között azonban ma már általános egyetértés van abban, hogy az MHT alkalmazásának időtartamára nem szabad önkényes korlátokat szabni [34, 46, 47].

Az IMS MHT-ra vonatkozó irányadó elvei szerint „nincs ok arra, hogy kötelezően korlátozzák az MHT időtartamát”. „A terápia folytatásáról a jól tájékozott nő és a kezelőorvosa mérlegelési jogkörében kell döntenie, a konkrét céloktól és a folyamatos egyéni előnyök és kockázatok objektív becslésétől függően” [34, p 111].

Ezért a menopauza modern kezelésének magában kell foglalnia az MHT-használat időtartamának személyre szabását.

Miért fontos az MHT?

Túlgógyítjuk a menopauzát?

A menopauza önmagában nem igényel kezelést, de az ahhoz társuló kellemetlen tünetek és állapotok kezelést igényelhetnek. Az MHT jelenlegi indikációja a vasomotoros tünetek (VMS) és a vulvovaginális atrófia (VVA)/genitourinális szindróma (GSM) kezelése. Becslések szerint a nők 80%-a tapasztal VMS-t, 25%-uk súlyos VMS-ben szenved, és a tünetek medián

időtartama 8-10 év ^[88] (ami azt jelenti, hogy a nők fele ennél hosszabb ideig tapasztalja a tüneteket). Az MHT néhány országban másodvonalszintű indikációval rendelkezik a csontritkulás kezelésére is, és 80 éves korára a nők akár 50%-ának csontritkulása lesz, ha nem kezelik.

Fontos, hogy a nőket már kezdetben tájékoztassuk arról, hogy a menopauza tünetei, mint például a VMS, az alvászavarok ^[89], a hangulatingadozások és az memória zavarok általában idővel javulnak, és nem mindig igényelnek kezelést ^[50]. A nehézséget az jelenti, hogy tudni kell, mikor javulnak ezek a tünetek, és fontos, hogy konzervatív megközelítés esetén ne hagyjuk a nőket a végtelenségig szenvedni.

Köztudott, hogy a változó kor gyakran több más kellemetlen tüsszettel is társulhat, mint például az alacsony energiaszint és az izom- és ízületi fájdalmak, és hogy az MHT pozitív hatással lehet ezekre a tünetekre is. Az MHT felírása előtt az elsődleges tüneteket azonosítani kell, és reális célokat kell kitűzni a javulás mértékére vonatkozóan, valamint arra, hogy milyen időintervallumban várható a kezelésre adott válasz. A végső cél az, hogy a nőket bizonyítékokon alapuló információkkal lássuk el, hogy személyre szabott döntést hozhassanak, amely számukra a legmegfelelőbb.

Ajánljunk nem hormonális alternatívákat az MHT helyett vagy mellett?

Minél szélesebb a kezelési lehetőségek tárháza, annál könnyebb egyénre szabni a kezelést. Ahogy korábban említettük, minden orvosi kezelést alá kell támasztani az életmód, étrend, testmozgás optimalizálásával, az alkoholfogyasztás minimalizálásával és a dohányzás kerülésével vagy abbahagyásával.

A menopauzához kapcsolódó kellemetlen tünetekkel jelentkező nőknek mind hormonális, mind nem hormonális, bizonyítékokon alapuló, biztonságos és hatékony lehetőségeket kell kínálni a kezelési eszköztár részeként ^[41]. A lehetőségeket az egyén kívánságaihoz és orvosi előzményeihez kell igazítani – egyes nők esetleg el akarják kerülni a hormonkezelést, vagy kontraindikált lehet számukra.

A probléma az, hogy kevés engedélyezett nem hormonális terápiás lehetőség áll rendelkezésre, ami az off-label kezelések, például az antidepresszánsok használatához vezet a VMS kezelésére. A 2015-ös NICE irányelve egyértelműen kimondta, hogy a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI) és a szerotonin-noradrenalin visszavétel-gátlók (SNRI) nem használhatók első vonalszintű kezelésként a VMS esetében olyan nőknél, akiknél nincs kontraindikáció az MHT-ra.

A legújabb kutatások egy új gyógyszerosztályhoz, az NK receptor antagonistákhoz vezettek, amelyek már néhány országban engedélyezettek a VMS kezelésére ^[91,92]. Ez egy újabb engedélyezett lehetőséget biztosít a menopauza tüneteinek célzott kezelésére, ezzel megkönnyítve a terápia személyre szabását.

Az MHT kielégítetlen terápiás szükségletű területei

A menopauza medicinában továbbra is vannak olyan jelentős, kiaknázatlan területek, ahol az MHT nagy hasznot hozhatna, vagy azért, mert a témák tabunak számítanak, vagy azért, mert a kutatás és fejlesztés nem összpontosított ezekre a területekre:

- **VVA/GSM/szexuális egészség:** Bár számos termék áll már rendelkezésre a VVA/GSM tüneteinek kezelésére, még mindig jelentős a vonakodás a nők részéről, hogy ezeket a tüneteket kezeltesék, a betegek szégyenkezése, az egészségügyi szakemberek vonakodása a beszélgetés megkezdésétől és ezen tünetek hatását ^[93] bagatellizálják. Ugyanilyen fontos a szexuális egészséggel kapcsolatos problémák, mint például a HSDD kezelése, és megfelelő szakértelem és erőforrások biztosítása ezeknek a problémáknak biopszichoszexuális megközelítésen alapuló kezelésére, szükség esetén nők számára engedélyezett androgén termékekkel ^[94].
- **POI/korai menopauza:** Ezek továbbra is aggodalomra adnak okot a közvélemény és az általános egészségügyi szakemberek tudatlansága miatt, hogy ezek az állapotok milyen hatással lehetnek nemcsak az életminőségre, hanem a hosszú távú egészségre is. Korábban a POI-val küzdő nőket "elveszett törzseknek" nevezték. Elengedhetetlen, hogy a POI/korai menopauza problémáival küzdő nőket bátorítsuk a korai jelentkezésre, hogy diagnosztizálhassák és hatékonyan kezelhessék őket MHT-val, hacsak nem áll fenn orvosi ellenjavallat. Az European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) POI-irányelve jelenleg frissítés alatt áll, és hamarosan terjesztésre kerül ^[95].
- **Perimenopauza:** bár ezzel már foglalkoztunk, fontos hangsúlyozni, hogy a menopauzával kapcsolatos tünetek mellett a nők életének ez az időszaka is járhat zavaró menstruációs zavarokkal, PMS/PMDD-vel és kihívást jelentő szexuális egészségügyi problémákkal, amelyek jól átgondolt kezelést igényelnek ^[96].
- **Iatrogén menopauza miatt:**
 - Jóindulatú okok/nem hormonfüggő daganatok - aggasztó, hogy sok nőnek, akik jóindulatú vagy nem hormonfüggő, iatrogén menopauza után használhatnák az MHT-t, még mindig nem ajánlják fel. A POI és a korai menopauza rövid és hosszú távú kockázatai az életminőségre, a multimorbiditásra és a mortalitásra vonatkozóan ma már jól ismertek, különösen a kétoldali oophorectomia után ^[97]. Túl sokáig a daganatos betegségek kezelésének középpontjában kizárólag a hosszú élettartam javítása állt. Bár a hosszú élettartam fontos, nagyon keveset jelent az optimális általános és szexuális életminőség nélkül ^[98].
 - Hormonfüggő daganatok - a hormonfüggő rosszindulatú daganatok után alkalmazható kezelési lehetőségek kutatása már régóta esedékes ^[98]. Bíztható, hogy mostanában kutatások folynak néhány nem hormonális terápiás lehetőséggel, például NK-receptor-antagonistákkal, amelyek potenciálisan alkalmazhatók olyan nőknél, akiknek a múltjában hormonreceptor-pozitív rosszindulatú daganat volt, és akiknek ellenjavallt az MHT alkalmazása.

Hol lehet hozzáférni az MHT-hoz?

A nők az alacsony és közepes jövedelmű országokban korlátozottan vagy egyáltalán nem férnek hozzá az MHT-hoz – mit lehet tenni?

Sok írás azt feltételezi, hogy az MHT mindenhol elérhető, de ez biztosan nem így van. Számos országban kevés vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre MHT lehetőség. Még ha az MHT elérhető is, gyakran hiányzik a szakértelem, hogy azt hatékonyan, biztonságosan és etikusan

írják fel. Ezért fontos, hogy a menopauza kezelésében pragmatikus, a régió/ország/kultúra szempontjából érzékeny megközelítéseket alkalmazzanak [99].

A nemzeti és nemzetközi menopauza-társaságok fontos szerepet játszanak az MHT és a menopauza gondozásával kapcsolatos képzés biztosításában. Az IMS jelenleg 64 társult menopauza társasággal áll kapcsolatban a Council of Affiliated Menopause Societies (CAMS) keresztül, és 90 országban van tagja, akik tanácsot tudnak adni a nemzeti és regionális környezetben a menopauza kezelésére alkalmazható optimális megközelítésekről.

A CAMS innovatív eszköztárat kínál a menopauza társaság elindításához, valamint egy „Holding Hands Program”, amelyben a kisebb társaságokat nagyobb társaságok támogatják. Havonta tartott "Menopauza Óra" webináriumok (Menopause Hours) helyi nyelven nyújtanak oktatást a nemzeti és regionális jelentőségű kérdésekről. Ezek a programok kulcsfontosságú útmutatást nyújtottak a menopauza társaságok megalakulásához és folyamatos növekedéséhez világszerte. A világ olyan régióiban, mint Afrika és a Közel-Kelet, ahol eddig nem, vagy csak kevés menopauza-társaság létezett, most indulnak menopauza-társaságok. A menopauza társaságok folyamatos növekedése világszerte létfontosságú, hogy kezeljük a kritikus kielégítetlen igényt az egészségügyi szakemberek menopauzával kapcsolatos képzésére, és a középkorú nők oktatására a menopauza egészségre és jólétre gyakorolt hatásáról.

A befolyásoló tényezők (orvosi, politikai és társadalmi) irreális elvárásokat teremtenek, vagy helyreállítják az egyensúlyt?

A menopauza kezelése a közelmúltban reneszánszát élte számos országban, különösen az Egyesült Királyságban, ahol végre a nyilvánosság, az egészségügyi szakemberek és - ami a legfontosabb - a politikai döntéshozók figyelmét is felhívták a menopauza lehetséges hatásaira.

Az Egyesült Királyságban menopauza és MHT politikai "cárok" és női egészségügyi nagykövetek lettek kinevezve, hogy felügyeljék az MHT elérhetőségét, biztosítva, hogy ez igazságosan legyen elosztva, méltányos áron a nyilvánosság számára.

Bár a nők felhatalmazása, hogy segítséget kérjenek a menopauzájukhoz, nagyrészt pozitív fejlemény volt, néhány nem kívánt következmény is felmerült, amelyek kevésbé kívánatosak:

- irreális elvárások a jelenleg elérhető kezelési lehetőségek, köztük az MHT eredményeivel kapcsolatban;
- csalódás, ha az MHT nem éri el a kívánt hatást a tünetek enyhítésében, különösen a hangulattal és kognícióval kapcsolatos problémák esetén;
- csalódás a váratlan mellékhatások miatt;
- nehézség az MHT elérésében vagy az MHT-ellátás megszakadásában;
- nehézség az elsődleges vagy másodlagos szintű menopauza egészségügyi ellátáshoz való hozzáférésben, akár az erőforrások hiánya, akár a szakértelem hiánya miatt;
- a menopauza kezelésének elüzettesítése, amely a túlzott vizsgálat és a túlkezelés kockázatát hordozza magában;
- szabályozatlan tanácsadás és támogatás önjelölt szakértőktől, akiknek kevés vagy nincs is képzésük.

Összességében ezek a következmények részben azért alakultak ki, mert ezt a „reneszánszot” inkább a nyilvánosság és a média hírességei, mint az egészségügyi minisztériumok irányították. Ezért fontos, hogy a menopauza kezelésének összehangolt megközelítéseit az egészségügyi minisztériumok teljes mértékben kidolgozzák, hogy biztosítsák a megfelelő klinikai és oktatási forrásokat, valamint a bizonyítékokon alapuló tanácsadáshoz, MHT-hez és alternatívákhoz való egyenlő hozzáférést.

Lehetséges összeférhetlenségek

A lehetséges összeférhetlenség és a gyógyszeripar szerepe különösen nagy gondot jelent a menopauza gyógyászatában - talán még inkább, mint az orvostudomány számos más területén. A gyógyszeripari cégek befolyását a menopauza kezelésében különösen nehéz elfogadni azok körében, akik szerint a menopauza természetes szakasza a nők életének, és önmagában nem igényel kezelést, és még azok körében is, akik elfogadják, hogy a menopauzával járó zavaró tünetek kezelést igényelnek.

Bár érthető, hogy egyesek miért tekintik etikátlannak a gyógyszeriparral való együttműködést, reálisan nézve a kormányzati egészségügyi minisztériumok és a kutatási ügynökségek nem tudják támogatni az összes randomizált vizsgálat költségeit. Számos orvosi kutatás és fejlesztés, valamint nem promóciós oktatás nem valósulna meg, ha nem lenne a gyógyszeripar.

Az IMS és a legtöbb menopauza társaság álláspontja az, hogy az együttműködés a gyógyszeriparral etikus lehet, ha a következő elsődleges célokat követik:

- Az együttműködés elsődleges haszonélvezője a nő/páciens/nyilvánosság;
- Minden együttműködés teljesen átlátható, és minden potenciális összeférhetlenségről nyilatkoznak;
- A gyógyszerkutatás és fejlesztés kiaknázatlan terápiás szükségleteket céloz meg, és nem pusztán a pénzügyi nyereség növelésére irányul;
- Az oktatási támogatás iránya nem korlátozott, nem reklámcélú, és azt a menopauza-társaságok, nem pedig a gyógyszeripar dolgozza ki.

Ha kevésbé akarunk a profitorientált szervezetek támogatására támaszkodni, akkor természetesen elengedhetetlen, hogy az egészségügyi kormányok világszerte megfelelő forrásokat biztosítsanak a független kutatók által vezetett kutatáshoz és fejlesztéshez, valamint az egészségügyi szakemberek képzéséhez a menopauzával kapcsolatos problémák kezelésében, különösen az alacsony és közepes jövedelmű országokban. Természetesen a kormány által finanszírozott tanulmányok esetében is hasonló etikai normákat kell követni ^[100].

A szabályozók szerepe

Az olyan szabályozó ügynökségek, mint például az EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use), az FDA és az MHRA elsődleges szerepe a közegészség védelme és javítása. Miközben az új gyógyszerek bevezetésének biztonsági kapuóreiként működnek, fontos, hogy megfelelő szakértelemmel rendelkezzenek, vagy azt igénybe vegyék ahhoz, hogy kiegyensúlyozott ítéletet tudjanak hozni az általuk értékelt termékekről.

Ezért nagy előny lenne, ha ezek a hatóságok rutinszerűen együttműködnének a nemzeti és nemzetközi menopauza társaságokkal, amelyek képviselik azokat az egészségügyi szakembereket, akik gondozzák azokat a nőket, akiknek a javára ezeket a termékeket tervezték. Példák arra, hogy ez az együttműködés milyen előnyökkel járhatna a menopauza gyógyászatában, a következők:

- Az egyes országokban a bioidentikus hormonokat felíró vagy terjesztő klinikák elterjedése, annak ellenére, hogy a hagyományos módon szabályozott MHT rendelkezésre áll;
- Az alacsony dózisú helyi ösztrogénterápiák „szokásos” fekete dobozos figyelmeztető címkék (pl. szív- és érrendszeri rendellenességek/demencia/mellrák/endometriumrák) eltávolításának elutasítása néhány országban, annak ellenére, hogy nincs bizonyíték az ártalmakra;
- A szabályozó hatóságok következtlen megközelítése világszerte a termék engedélyek megadásában, például a levonorgestrel intrauterin eszköz nem engedélyezett az MHT részeként az USA-ban és Kanadában;
- A vonakodás a tesztoszteron engedélyezésére női használatra, amely jelenleg csak Ausztráliában engedélyezett;
- Az a tendencia, hogy az MHT esetében egy kockázati tényezőjére, például az emlőrákra összpontosítanak, miközben nem veszik figyelembe az általános előny-kockázat egyensúlyt [101]. Hacsak nincsenek olyan különleges okok, amelyek miatt nemzeti/regionális különbségeknek kellene lenniük, fontos, hogy az ilyen és más kérdéseket világszerte következetesen kezeljék, hogy bizalmat keltsenek, és megkönnyítsék a biztonságos és hatékony termékekhez való egyetemes hozzáférést, földrajzi vagy etnikai megkülönböztetés nélkül.

A Nemzetközi Menopauza Társaság (IMS) és más menopauza társaságok fontossága

A menopauza társaságok fontos szerepet játszanak a menopauza és a középkorú nők egészségének megértésében, kezelésében és menedzselésében. E társaságok munkája magában foglalja:

- A kutatás előmozdítását
- Oktatás fejlesztését és terjesztését az egészségügyi szakemberek, nők és közösségek számára
- A kormányzati politikák és finanszírozás érdekében folytatott küzdelem;
- Az egyenlő hozzáférés és kezelés előmozdítását
- A félretájékoztatás és a stigma kezelése

Nemzeti és regionális társaságok léteznek, amelyek a helyi kérdésekre és megvalósításra összpontosítanak, míg az IMS, mint az egyetlen globális menopauza társaság, a CAMS-on keresztül egyesíti ezeket, hogy támogassa jövőképeinek megvalósítását.

A CAMS tagokként a társaságok együtt dolgoznak erőforrások fejlesztésén, információk megosztásán és egymás népszerűsítésén, hogy létfontosságú munkájuk az egészségügyi szakemberek és a nők számára nemzeti/regionális határokon túl is hasznos legyen. Az IMS a CAMS „Holding Hands” programján keresztül dolgozik együtt egészségügyi szakemberekkel menopauza társaságok létrehozásán olyan területeken, ahol ezek még nem léteznek. Az IMS, a CAMS tagjaival együttműködve, korszerű oktatási forrásokat és

eseményeket hoz létre. A menopauza és a középkorú nők egészségével foglalkozó világ vezető szakértői által kifejlesztett és támogatott erőforrások biztosítják, hogy a legújabb tudományos eredményeket és a világ minden tájáról érkező új trendeket népszerűsítsék és hozzáférhetővé tegyék egészségügyi szakemberek és nők számára.

A több nyelvre lefordított és sok esetben ingyenesen elérhető rendezvények és oktatási források széleskörű portfóliója növeli az ismereteket, elősegíti a kultúrák közötti tudatosságot, és javítja a hozzáférhetőséget a hátrányos helyzetű területeken. Az MHT kulcsfontosságú téma ebben a portfólióban, amely a következőket foglalja magában:

- Kétévente megrendezésre kerülő világkongresszus a menopauzáról
- A Menopauza Világnapja
- A társaság két havonta megjelenő 'Climacteric' című folyóirata
- Az IMPART, egy ingyenes online kurzus egészségügyi szakemberek számára
- Szakértői áttekintés a kulcsfontosságú tudományos cikkekről (Menopause Live)
- Havi webinárium sorozat
- Havi interjú sorozat
- Havi CAMS webinárium
- A klinikai kollokvium sorozat – kerekasztal beszélgetéseket a jövő menopauza szakértői és vezető szakértők között
- Az IMS ajánlásainak frissítése a nők középkorú egészségéről és menopauzájáról, ezt követően pedig egy globális konszenzus nyilatkozatot az MHT-ről
- Az IMS partnersége az ESHRE-vel, az American Society for Reproductive Medicine (ASRM) és a Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI) szervezetekkel, amely lehetővé tette az ESHRE POI irányelv legutóbbi frissítését
- A Menopauza Info, amely bizonyítékokon alapuló és megbízható információkat nyújt a nők számára

Elengedhetetlen, hogy a menopauzával foglalkozó valamennyi társaság és egészségügyi szervezet nemzeti és globális szinten partnerségben dolgozzon a menopauzával kapcsolatos ellentétes nézetek felszámolásán, amelyek miatt a nők gyakran zavarodottnak és kiszolgáltatottnak érzik magukat. A menopauza jövőbeni etikus kezelésének kidolgozásának és előmozdításának egyetlen módja, mind gyakorlati, mind törekvés szempontból az, ha egyetlen menopauza-közösségként dolgozunk együtt.

Jövőbeli remények a menopauza ellátása terén

Hosszú utat tettünk meg az első kereskedelmi forgalomban kapható ösztrogének és progesztogének óta. Jelenleg úgy tűnik, hogy a hagyományos módon engedélyezett testazonos MHT bizonyos előnyöket kínál a konjugált ösztrogénekkal és a szintetikus androgén progesztogénekkal szemben. Kiábrándító, hogy a szabályozási útmutatók nem ismerik el a biológiai és klinikai hatásokban mutatkozó különbségeket a hagyományos módon szabályozott MHT „természetesebb” típusaihoz képest. A menopauza-kutatás kiterjesztett finanszírozása kritikus fontosságú a modern MHT-típusok előnyeinek és biztonságosságának további értékeléséhez, valamint a káros hatásokat minimalizáló és az előnyöket maximalizáló új kezelési lehetőségek kifejlesztéséhez és azonosításához. A kutatás egyik legfontosabb prioritása annak a néhány ügynökség és média által terjesztett elképzelésnek a kritikus

értékelése, amely szerint az MHT minden típusa azonos hatással van a menopauzával kapcsolatos egészségügyi problémákra.

A gyógyszeriparral való kutatási együttműködés révén fejlesztették ki a TSEC-eket és a szelektív ösztrogén receptor modulátorokat, mint olyan kezelési megközelítéseket, amelyek fenntartják az előnyöket, miközben minimalizálják a mellékhatásokat. A kiegészítő, kognitív és engedélyezett nem hormonális megközelítések folyamatos kutatása és fejlesztése kulcsfontosságú azon nők számára, akik nem tudják, vagy nem akarják használni az MHT-t, vagy akik úgy döntenek, hogy nem alkalmazzák. Az iparral való együttműködés másik példája a hipotalamusz patofiziológiai folyamatainak jobb megértése, amelyek a kínzó menopauzai tünetek kialakulásához vezetnek. Ezek az együttműködések olyan új terápiás lehetőségeket eredményeztek, mint például az NK-receptor-antagonisták, amelyeket azok a nők is alkalmazhatnak, akik vagy nem kívánnak MHT-t alkalmazni, vagy ellenjavallt az MHT, és a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok eredményeinek függvényében olyan nők számára is, akiknek hormonérzékeny daganatos előzménye van, akiknek vitathatatlanul a legnagyobb szükségük van rá.

A farmakogenetika jobb megértése megkönnyíti a menopauzával kapcsolatos tünetek kezelésének valóban egyénre szabott terápiás lehetőségeit, és javítja az előny-kockázat arányt a primer prevenció javára azoknál a nőknél, akiket a természetes menopauza hosszú távú szövődményei fenyegetnek. Az olyan tanácsadó testületek, mint az USPSTF (United States Preventive Services Taskforce) jelenleg nem ajánlják az MHT-t elsődleges megelőzésre ^[102], annak ellenére, hogy a csont- és kardiovaszkuláris előnyökre vonatkozó kedvező bizonyítékok, valamint a menopauza-szakértők régóta fennálló, ezzel ellentétes kritikája ellenére ^[103, 104].

Következtetések

A menopauza fontos mérföldkő egy nő életútjában, és talán evolúciós jelentősége is van a Homo sapiensben. Bár Hippokratész ideje óta elismert szakasz, mostanra még nagyobb jelentőséget kapott, mivel sok nő számára az életközépi szakasz lett, és ezért nem szabad úgy tekinteni rá, mintha csak az öregedési folyamat része lenne.

Miközben a közelmúltban a hangsúly a nők felhatalmazására irányult, hogy proaktívan kezeljék a menopauza kínzó tüneteit, fontos a menopauza pozitív szemléletének előmozdítása is, amely a nők életének egy természetes szakasza, és egy lehetőség a jelenlegi és jövőbeli egészségügyi problémák átértékelésére és kezelésére.

A petefészek működésének megszűnése felszabadíthatja a nőket a kellemetlen ciklussal kapcsolatos tünetek, például a PMS/PMDD, a menstruációs migrén és a fájdalmas, erős menstruáció alól ^[105]. Lehetőséget jelent a terhességgel kapcsolatos aggodalmaktól való megszabadulásra is, ami felkínálja a nők számára, hogy új lehetőségeket fedezzenek fel életútjukban.

Világszerte kritikusan nagy szükség van arra, hogy a kezelésre szorulóknak könnyen hozzáférjenek a bizonyítékokon alapuló információkhoz, valamint a biztonságos és hatékony kezelési lehetőségekhez. Az egészségügyi szolgáltatók képzésében és a középkorú nők oktatásában elért folyamatos fejlődés nemcsak az egyéni, hanem a társadalmi egészséget és

produktivitást is optimalizálni fogja, és csökkenteni fogja a nem fertőző betegségek terhet, amelyek a XXI. század egyik fő egészségügyi problémáját jelentik.

A menopauza ellátásának és oktatásának világszintű előrehaladása segíthet eloszlatni a tévhiteket és csökkenteni a menopauzával és a női öregedéssel kapcsolatos stigmákat általánosságban, és ezáltal bátorítani több nőt, hogy kérjék a szükséges ellátást, hogy optimalizálják egészségüket középkorban és azon túl. Az egészségügyi szolgáltatóknak világszerte kötelességük támogatni és informálni a nőket, hogy szabadon beszélhessenek a menopauzáról, ahogyan az őket egyénileg érinti, kifejezhessék aggályaikat és prioritásaikat, és személyre szabott ellátást kapjanak egészségük és jólétük optimalizálása érdekében életük második felében.

Kulcsfontosságú megjegyzés

Bár a legtöbb személyes tapasztalat a menopauzával kapcsolatban a cisznemű nőkre vonatkozik (akik nőnek születtek és nőként azonosítják magukat), a transznemű férfiak és egyes emberek, akik sem férfinak, sem nőnek nem azonosítják magukat, szintén megtapasztalják a menopauzát. Ez a fehér könyv az elérhető adatokkal összhangban "nőkről" beszél, amely nem azonosít rutinszerűen a nemi identitást.

A menopauzával kapcsolatos transz és nemi szempontból sokszínű emberek tapasztalatairól kevés könnyen hozzáférhető adat áll rendelkezésre. A transz nemi szempontból sokszínű embereknek egyedi, életkorhoz kapcsolódó egészségügyi szükségleteik vannak, amelyeket a klinikusoknak figyelembe kell venniük, beleértve szükség esetén a szakszolgálatokhoz való irányítást is ^[106].

Nyilatkozat az összeférhetetlenségről

N. Panay tanácsadói munkájáért és előadói irodákért tiszteletdíjat kapott az Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex és Viatrix cégektől.

S.B. Ang tiszteletdíjat és utazási támogatásokat kapott az Organon, Novo Nordisk, Pfizer és Amgen cégektől, és jelenleg az IMS főtitkára.

R. Cheshire-nek nincs jelentendő potenciális összeférhetlensége.

S.R. Goldstein jelentette az alábbi aktuális potenciális összeférhetlenségeket: Astellas Pharma és Pfizer, amelynél részt vesz egy nőgyógyászati tanácsadó testületben; Bayer és Mithra, mint adat- és biztonsági ellenőrző testület; Mylan, mint klinikai döntőbizottság tagja; Cook Obstetrics/Gynecology, mint tanácsadó.

P. Maki az Astellas és Bayer tanácsadó testületének tagja és részesedése van az Estrigenix, MidiHealth és Respin cégekben.

R.E. Nappi tiszteletdíjat kapott tanácsadói munkájáért és előadói irodákért az Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & Co., Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatrix és Vichy Laboratories cégektől.

Anyagi támogatás nem volt

A fordítást Dr. Orbán Edina készítette a Magyar Menopausa Társaság megbízásából, lektorálta Prof. Dr. Jakab Attila

The White paper was translated to Hungarian by Edina Orbán on behalf of the Hungarian Menopause Society (supervised by Prof. Dr. Attila Jakab)

Hivatkozások

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021-2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/ s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016. 00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.

- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. the beatification of the ladies. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] 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(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/14651858.cd002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.

- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts' perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre-menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.

- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health.* 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update.* 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG.* 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer.* 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab.* 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health.* 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. *The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use.* Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust.* 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric.* 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric.* 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.

- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettreyby AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.

- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comminos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillo WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

Függelék: A menopauzális hormonpótló terápia (MHT) előírásának alapelvei – az 5 legfontosabb kérdés összefoglalása

1. Kinek ajánlott az MHT?

- Az MHT szokásos indikációi:
 - Kellemetlen vasomotoros tünetek (VMS) és vulvovaginális atrófia/genitourinális szindróma (VVA/GSM) tünetei
 - Csontritkulás megelőzése (egyes országokban első vonalbeli, másokban másodlagos terápia)
- Tünetmentes nők
 - Az MHT elsősorban tünetekkel rendelkező nők számára ajánlott
 - Az MHT-t nem szabad „fiatalság elixírjeként” tekinteni
 - Az MHT jelenleg nem ajánlott a szív- és érrendszeri betegségek vagy demencia elsődleges megelőzésére a változó korú nőknél, de fontos megelőző terápia a primer petefészek-elégtelenségben (POI)/korai menopauzában szenvedő nők számára, még akkor is, ha tünetmentesek
- Magas kockázatú nők
 - Gondos tanácsadás szükséges a haszon-kockázat egyensúlyról, mint bármely más gyógyszer esetében
 - Az „elfogadható kockázat” meghatározása egyénileg változhat – a felírás személyre szabása szükséges
 - Az orvosi alkalmassági kritériumok folyamatosan fejlesztése hasznos lesz (mint a fogamzásgátlás esetében)

2. Milyen típusú és dózisu az MHT?

- Az ösztrogén típusa:
 - Nincs bizonyíték arra, hogy a 4 humán ösztrogén (ösztron, ösztradiol, ösztriol, ösztrol) pontos arányának reprodukálása szükséges
 - A legtöbb ösztrogén típus enyhíti a VMS és VVA/GSM tüneteket, ha megfelelő dózisban alkalmazzák
 - Az MHT-ban alkalmazott ösztrogén típusok biológiai különbségei ellenére kevés bizonyíték van klinikailag jelentős eltérésekre hatékonyságban és biztonságosságban.
 - A beadási útvonal (pl. orális vs. nem orális) kardiometabolikus jelentőséggel bír (pl. a transzdermális ösztrogén nem növeli a vénás tromboembólia [VTE] kockázatát)
 - Az egészséges, változó korban lévő nők választhatnak orális MHT-t, ha ezt preferálják, vagy ha nem szívódik fel, vagy allergiások a transzdermális ösztrogénre
- A progesztogén típusa:
 - A progesztogének elsődleges indikációja az MHT-ban az endometrium hiperplázia/rák megelőzése
 - A legtöbb progesztogén ezt eléri, ha megfelelő dózisban/időtartamban alkalmazzák
 - A progesztogének toleranciája és biztonságossága közötti különbségeket figyelembe kell venni az MHT felírásakor

- A testazonos progeszteron és a testhez hasonló progesztogének (pl. didrogesteron) kevésbé káros hatással vannak a kardiometabolikus és mellkockázati markerekre, mint az androgén progesztogének
- Az ösztrogén és progesztogén dózisa:
 - Az MHT felírását legkisebb hatékony dózissal kell kezdeni, hogy a maximális előnyöket minimális mellékhatásokkal érjük el
 - Ha az ösztrogén dózist növelik a nem fix dózissal készített MHT készítményekben, a progesztogén dózist is növelni kell az endometriális védelem fenntartása érdekében
 - A progesztogén intoleranciában szenvedő nők esetében alacsonyabb dózis és időtartam lehet szükséges – endometrium megfigyelése kötelező ultrahanggal ± hiszteroszkópiával ± endometriális biopsziával
- Egyéb lehetőségek (bizonyos országokban nem engedélyezett/más országokban nem elérhetők) közé tartozik a hüvelyi progeszteron, intrauterin levonorgesztrel és orális szövetselektív ösztrogén komplex (TSEC) (konjugált equine ösztrogének [CEE]/bazedoxifen)
- Az MHT monitorozása:
 - A rutinszerű hormonszint mérés nem szükséges az MHT megkezdéséhez vagy monitorozásához a változó korú nőknél
 - Hormonszintek mérése hasznos lehet a következő körülmények között, különösen, ha már megkísérelték a kezelési rend megváltoztatását:
 - Elégtelen tünetenyhülés 12 héttel az MHT megkezdése/váltása után
 - Tartós mellékhatások 12 héttel az MHT megkezdése/váltása után
 - Az MHT alkalmazása POI/korai menopauza esetén, különösen, ha hatékonysági problémák/mellékhatások vagy csonttrikulással/csontvesztéssel kapcsolatos aggodalmak állnak fenn
 - Megjegyzés: az ösztradiol szintek a legrepresentatívabbak a transzdermális ösztrogénterápiára gyakorolt hatás tekintetében, tömegspektrometriás technikával mérve, amennyiben rendelkezésre áll
- Összetett bioidentikus hormon terápia:
 - Az egyedi összetett bioidentikus hormon terápia nem ajánlott a szabályozási aggályok, a szigorú biztonsági és hatékonysági tesztek, a tételes szabványosítási és tisztasági intézkedések miatt
 - Az összetett bioidentikus hormonterápia potenciális előnyei elérhetők a hagyományosan szabályozott testazonos MHT-val, melynek hatékonyságát és biztonságosságát szigorúan tesztelték.
- Tesztoszteron:
 - A tesztoszteron fontos női hormon, amelynek szintje természetesen csökken a nő élete során
 - A tesztoszteronpótlás elsődleges indikációja nőkben a hipoaktív szexuális vágy zavar (HSDD) – aggasztó alacsony libidó
 - Más tünetek (pl. kogníció, hangulat) előnyei nem bizonyítottak a jelenlegi klinikai adatok alapján, ezért ezek nem lehetnek a felírás elsődleges indikációi

- A HSDD diagnosztizálása és a globális konszenzus nyilatkozat szerinti felírása során biopszichoszociális megközelítést kell követni.
- A tesztoszteron készítmények a legtöbb országban nők számára nem engedélyezett, ezért a férfi készítmények, mint például gélek (általában a férfi adag 1/10-e) lecsökkentése az elvart.

3. Mikor kell elkezdni és abbahagyni az MHT-t?

- Korai petefészkek-elégtelenség/korai menopauza:
 - A hormon terápia (MHT vagy kombinált orális fogamzásgátlók) megkezdését a POI/korai menopauza diagnózisának felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni, ha csak nincs ellenjavallat.
 - A kezelés korai megkezdése helyreállítja az életminőséget és csökkenti a hosszú távú egészségügyi kockázatokat (csonttritkulás/szív- és érrendszeri betegségek/demencia).
 - A kezelést legalább a menopauza átlagos koráig kell folytatni, és az MHT személyre szabott folytatását meg kell fontolni a kockázat–haszon értékelés alapján.
- Premenopauza/perimenopauza:
 - Az MHT jelenleg a menopauzában vagy késői perimenopauzában lévő nők számára ajánlott.
 - A menopauzával összefüggő tünetek gyakran kezdődnek a premenopauzában vagy a korai perimenopauzában.
 - Az MHT-t ezeknél a nőknél off-label lehet használni, de magasabb lehet a mellékhatások előfordulása az intermittáló endogén ösztrogéntermelés miatt.
 - A kombinált orális fogamzásgátlók használhatók azoknál a nőknél, akiknél nincs életkoron kívüli ellenjavallat; az újabb ösztradiol és ösztrol kombinált orális fogamzásgátlók kisebb VTE kockázatot jelenthetnek.
 - A premenopauza/perimenopauza új kezelési megközelítéseinek kutatása sürgős szükséglet.
- Idősebb posztmenopauzális nők (≥60 év):
 - Az MHT rutinszerű megkezdése 60 éves kor után nem ajánlott a potenciálisan megnövekedett kockázatok miatt (pl. VTE orális MHT esetén, stroke).
 - Az MHT alkalmazása csonttritkulás kezelésére/megelőzésére nőkben ≥60 éves korban nem ajánlott első vonalbeli lehetőségként.
 - A személyre szabott felírás a kockázat–haszon értékelés alapján elfogadható, különösen a tartós VMS-ben szenvedő nők esetében.
 - A VVA/GSM tünetek kezelésére lokális ösztrogén alkalmazása ajánlott ebben a korcsoportban, és nem ellenjavallt.
- Mikor kell abbahagyni az MHT-t:
 - Az MHT használatának időtartamára ne helyezünk önkényes korlátokat (pl. 5 év).
 - Személyre szabott megközelítést kell alkalmazni, lehetőséget adva a nőknek, hogy megalapozott, egyéni döntést hozzanak.
 - A 60 évnél idősebb nőknél az MHT folyamatos alkalmazása kedvezőbb kockázat–haszon profillal járhat a kardiovaszkuláris/vénás thromboembolias események szempontjából, szemben az MHT elkezdésével

4. Miért fontos az MHT?

- Túl­ságosan kezelni akarjuk a menopauzát?
 - A menopauza nem feltétlenül igényel kezelést az életmód, étrend, testmozgás stb. optimalizálásán túl.
 - Azonban a kellemetlen menopauzával összefüggő tüneteket és kockázatokat proaktívan azonosítani és kezelni kell az egészségügyi szolgáltatóknak.
 - Az MHT-val és gyógyászati alternatívákkal végzett kezelést mindig egészségügyi optimalizáló intézkedésekkel és beszédterápiákkal kell alátámasztani, ha indokolt.
 - Egy rutinszerű „menopauza ellenőrzés” globális biztosítása csökkentheti a szenvedést és a nem fertőző betegségek előfordulását azáltal, hogy korai szakaszban azonosítja a problémákat szűrés révén, különösen, mivel a VMS a szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatával kapcsolódik.
 - Az International Menopause Society (IMS) víziója, hogy minden nő világszerte könnyen és egyenlően hozzáférjen a bizonyítékokon alapuló tudáshoz és egészségügyi ellátáshoz, lehetőséget adva számukra, hogy teljeskörűen tájékozott döntéseket hozzanak az egészségi állapotukkal kapcsolatban.
- A nem-hormonális lehetőségek szerepe:
 - Minél szélesebb a kezelési lehetőségek tárháza, annál könnyebb a menopauza kezelését személyre szabni.
 - Azok a nők, akik nem kívánnak hormonterápiát használni, vagy akiknek nincs megfelelő enyhülése a tünetekben/tartós tüneteik vannak az életük későbbi szakaszában/mellékhatásaik vannak/ellenjavallatokkal rendelkeznek az MHT-ra, legyen lehetőségük bizonyítékokon alapuló nem-hormonális opciókat választani.
 - A szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI)/szerotonin és noradrenalin visszavétel gátlók (SNRI) nem alkalmazhatók rutinszerűen a VMS kezelésére azoknál a nőknél, akiknél nincs ellenjavallat az MHT-ra.
 - A beszédterápiákhoz, például a kognitív viselkedésterápiához/hipnoterápiához való hozzáférést a legtöbb országban javítani kell.
 - A VMS indikációjával rendelkező nem hormonális lehetőségek, például a neurokinin (NK) receptor antagonisták folyamatos fejlesztése és az azokhoz való hozzáférés elengedhetetlen a terápiás lehetőségek szélesítéséhez
- A kielégítetlen szükségletek terápiás területei:
 - A menopauza fokozott tudatosítása ellenére továbbra is kielégítetlen szükségletek maradnak. Ezek közé tartozik:
 - VVA/GSM – a tünetek a posztmenopauzális nők több mint 50%-át érintik, és mégis csak kisebb részük kap helyi MHT-t, így sok nő „csendben szenved”.
 - POI/korai menopauza – a kezdeti elképzeléseknél gyakoribb előfordulás (a POI akár 4%, különösen alacsony

és közepes jövedelmű országokban); sokan még mindig túl későn vagy egyáltalán nem jelennek meg, mire megelőzhető szövődmények lépnek fel, és nagyobb problémát okoznak.

- Perimenopauza – a tünetek gyakoriak és kellemetlenek, de a hormonterápia nehezebb a hormonszintek ingadozása miatt, ezért gyakran nem is próbálják meg, pedig hasznos lehetne.
- Iatrogén menopauza az alábbiak miatt:
 - Jóindulatú okok/nem hormonfüggő rák – az MHT általában felírható, de gyakran figyelmen kívül hagyják, ami szenvedést és szükségtelen nem fertőző betegségeket eredményez.
 - Hormonfüggő rák – az MHT és nem-hormonális lehetőségek kockázat-haszon egyensúlyát proaktívan meg kell vitatni.

5. Hol lehet hozzáférni az MHT-hoz?

- Az MHT hozzáférhetősége alacsony és közepes jövedelmű országokban:
 - A világ számos országában, különösen alacsony és közepes jövedelmű országokban, a nőknek kevés vagy nincs hozzáférésük az MHT-hoz és az alternatív menopauzakezelési lehetőségekhez – ezen a helyzeten javítani kell.
 - A nemzeti és nemzetközi menopauza társaságok létfontosságú szerepet játszanak a menopauza tudatosításának és az MHT-ről való oktatásnak a javításában – ezt lefordított irányelvek/online oktatási eszközök/appok/mesterséges intelligencia (AI) stb. segítségével lehet elérni.
 - A menopauza egészségügyi ellátásának javítása elengedhetetlen a globális öregedés és a nem fertőző betegségek világjárványa miatt az **Egyesült Nemzetek Egészséges Öregedés Évtizedében**.
- A „társadalmi és politikai influenszerek” hatása az MHT-ra:
 - A közösségi és más médiában megjelenő félrevezető információk zavart és kiszolgáltatottságot okozhatnak a nőknél a menopauza és az MHT kapcsán.
 - Az MHT potenciális előnyeivel és kockázataival kapcsolatos elvárások gyakran nem felelnek meg a valóságnak, és csalódást okozhatnak az MHT használók számára.
 - A kormányoknak, az egészségügyi szakembereknek és általában a társadalomnak gondoskodni kell arról, hogy a nőket teljeskörűen tájékoztassák a menopauzáról, hogy lehetővé tegyék számukra a megfelelő választást. A megfelelő menopauza/MHT tanácsadás társadalmi és személyes előnyökkel is jár majd:
 - A társadalmi egészségügyi terhek csökkentése.
 - A munkahelyi hatékonyság és produktivitás javítása.

Megjegyzések:

(1) Kérjük, olvassa el a teljes kéziratot az MHT típusaira, dózisaira, kezelési rendjeire, hivatkozásokra stb. vonatkozó részletekért.

(2) Linkek az IMS (<https://imsociety.org>) és a Menopause info (<https://menopauseinfo.org>) weboldalakhoz.

(3) Progesztogének = progeszteron és szintetikus progesztinek.