

Ösztrogének és csontok – a hormonpótló kezelés aktuális kérdései

Marton István dr. és Vermes Gábor dr.

MÁV Kórház Budapest

Összefoglalás: Felnőtt nőkben ösztrogén szükséges a csonthomeosztázis fenntartásához. Ennek hiánya posztmenopauzás osteoporózis képében fokozatos, progresszív csontvesztéshez vezet. Amint az ötven éves múltra visszatekintő hormonpótló kezelések klinikai elemzése, illetve a prospektív randomizált kettős vak vizsgálatok eredményei mutatják, a korai menopauzában megkezdett ösztrogén pótlás hatékony törés megelőző hatással bír. Ugyanakkor a vizsgálatok felhívták a figyelmet, hogy az ösztrogén monoterápia emlőrák hajlam esetén, illetve genetikai predispozíció (Leiden szindróma) fennállása kapcsán fokozott kockázattal jár. Ugyanakkor a nem csontvégpontra megjelenő kedvező hatások, mint a lipid anyagcsere, urogenitális atrófia profilaxis, vazomotor tünet együttes kivédése olyan életminőségbeli pozitívumok, melyek a betegek, illetve kezelést igénylők jelentős hányadát a fennálló kockázatok mellett is a menopauzás hormon terápia kezdeményezésére illetve elfogadására készíteti. Az orvos felelőssége az anamnestikus adatainak figyelembe vételével a legmegfelelőbb típusú és dózisu szer megválasztása, a beteg, illetve gondozott egészségi állapotának követése, és a változásoktól függően a gyógyszerelés ismételt beállítása. Ma még nem tekinthető lezártnak, hogy uterusszal rendelkező nők ösztrogén monoterápiája, vagy kombinált ösztrogén, gesztagén kezelése tekinthető-e biztonságosabb megoldásnak. Előbbi emeli az endometrium karcinóma kockázatát, utóbbi kardiovaszkuláris és emlő karcinóma rizikónövekedést okozhat. A dilemma feloldásában segít a rendszeres noninvaszív hüvelyi ultrahang vizsgálattal történő méhnyálkahártya vastagság ellenőrzés, illetve esetenként az intrauterin, gesztagén tartalmú eszköz elsődleges helyileg ható hormontartalmának előnyben részesítése. A hormonkezelés megkezdésének optimális időszaka a vazomotor tünetek jelentkezése (hazánkban kb. 50. életév) indikációi közül pedig előtérbe helyezendő a beteg igénye és menopauzás tünet együttesből adódó panaszai. Csontritkulás megelőzésére egyéb indikáció nélkül nem kezdeményezünk menopauzás hormonkezelést.

A fenti elvek alapján ösztrogén pótlásban részesülő nők életminősége, várható élettartama mind hazai megfigyelések, mind a nemzetközi irodalmi adatok alapján szignifikánsan magasabb a hormonkezelésben nem részesülő csoportnál. Nem zárható ki azonban, hogy a kezelést választó nők elsősorban jobb életkörülményeik, életviszonyaik következtében rendelkeznek magasabb várható élettartammal. A menopauzás hormonterápiát minden esetben a beteg kezdeményezésére, a megfelelő orvosi óvatossággal és gondozással adjuk a beteg állapotának, igényeinek és genetikai predispozíciójának függvényében.

OESTROGEN AND BONE

The role of oestrogen (E) in the bone metabolism of adult women is well established. Now it is proven that HRT effectively prevent postmenopausal osteoporosis (PMO) albeit serious side effects might limit availability. The positive changes in quality of life related to the oncology and cardiovascular risks were real challenge to medical practitioners. Individual evaluation of risk and benefit related to bone health and other conditions are discussed on the basis of comparative endocrinology and some molecular biological aspects..

Tapasztalati tény, hogy a petefészek működés lelassulása, a petefészek funkció csökkenése és a csonttörések között direkt összefüggés van. A változás korában, illetve ezután a csont szilárdsága megváltozik, mely egyrészt a csont minőségi átalakulásából, másrészt a csont tömegének csökkenéséből adódik. A folyamatot alapvetően az ösztadiol határozza meg. A jelenségre az 1970-es évek óta Chris Nordin, hazánkban Holló István úttörő munkái alapján számos publikáció utal. Már a 18. században leírták, hogy fiatal lány petefészkének eltávolítását követően a mell állománya sorvadni kezdett, háta meghajlott (boszorkánypúp). Azt még ma sem tudjuk, pontosan, hogy az ösztadiol milyen rendszereket, milyen áttéteken keresztül érint, hogyan hat a csont anyagcseréjére és szerkezetére, milyen módon válik okává annak, hogy hiánya csonttörések előfordulását meredeken emeli.

Az ösztadiol 17 béta (E), szteroid molekula, amely csak abban különbözik az összes többi szteroid molekulától, hogy egy aromataze enzim az A-gyűrűt aromás gyűrűvé alakítja. Az aromataze enzim hatására bármilyen specifikus prekurból, például a mellékvese eredetű androsztendionból is ösztrogén képződhet a posztmenopauza időszakában.

Érdekes cikk látott napvilágot a közelmúltban (Makoto et al. Compr. Biochem. Physiol. 2006. márc.). Biológusok vizsgálták, hogy az evolúcióban hol jelenik meg az aromataze enzim. Meglepő módon az enzim megjelenése időbeli összefüggést mutat a gerincesek kialakulásával. Szteroid molekulák már a rovaroknál is kimutathatók, de aromataze – ösztrogén – lehetett az előfeltétele a csontrendszer kialakulásának (1. ábra). Lehet, hogy véletlen egybeesésről van szó, de ennek ellene szól, hogy a lepényi aromataze enzim és a 17 hidroxiszteroid dehidrogenáz izomeráz komplex – ami az ösztrogén szintézis kulcsa –, az ébrényi csontmagvak megjelenését közvetlen megelőzi (2. ábra).

Az aromataze enzimnek a klinikai jelentősége abban van, hogy a posztmenopauza időszakában, amikor már az endogén, ovariális primér ösztrogén szintézis szinte megszűnik, akkor az egyéb forrásból eredő prekursorok annak függvényében konvertálódnak ösztrogénné, illetve ösztrogénszerű molekulákká, hogy az aromataze enzim

menyire van jelen. A zsírszövetben – életkortól függetlenül – van aromataze aktivitás!

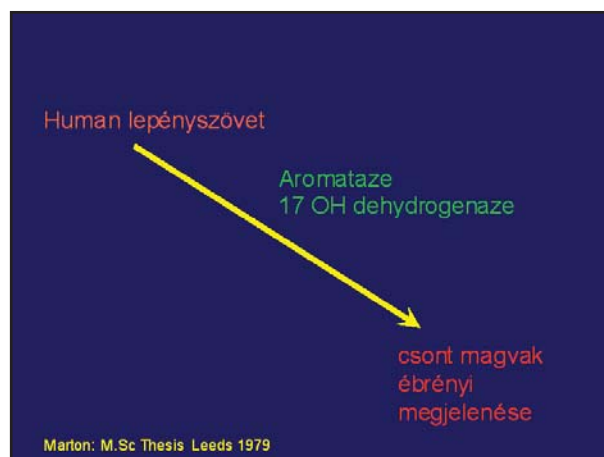
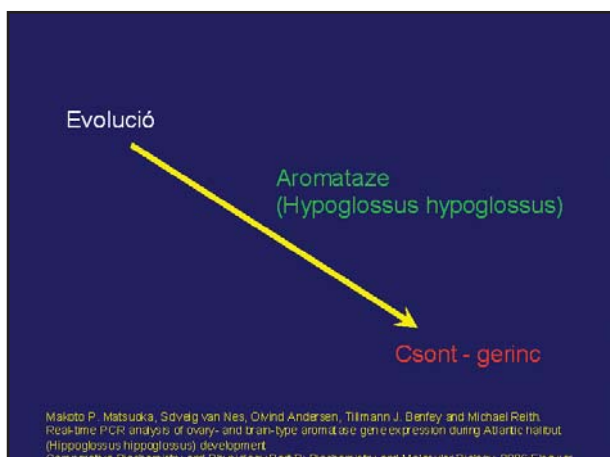
Biológiailag afiziológiás időszaknak tekinthető az emberi fajra specifikus állapot – a posztmenopauza. Mit értünk az alatt, hogy biológiailag afiziológiás? Minden fajnak van egy genetikailag, fajra jellemző átlagos várható élettartama. Az elefántok 200 évig élnek, a teknősök 250 évig, a tiszavirág néhány órát – és ebben a láncolatban az emberi faj természetes, biológiai körülmények között mintegy 40–45 évre van „programozva”. Hála a civilizációnak, az orvostudománynak, a megfelelő táplálkozásnak, ma már messze túléljük ezt a kort. Szembesülünk életkorfüggő egészségi problémákkal, mint onkológiai betegségek, szívinfarktus, hipertónia. Ezek a biológiailag kompenzált fiatal életszakban alig, vagy ritkán fordulnak elő. A XIX–XX. század fordulóján Európa népességének átlagos életkora mindössze 42 év volt.

Az ösztrogének a posztmenopauzás változást követően számos hatást fejtenek ki. Ezek egy része a célszerveken pozitív, de ugyanakkor például endometrium és emlő karcinoma kockázat vonatkozásában negatívnak minősíthető. A hatás az ösztadiol receptor alfa (ERA) helyi expressziójának függvénye. Vannak genomiális és non-genomiális hatások (3. ábra).

A csontanyagcsere klasszikus főszereplői az oszteoblasztok és oszteoklasztok alig rendelkeznek specifikus receptorral. Ezzel szemben, az oszteocitákban – a csontfelszínt borító nyugalmi sejteken – vannak ösztrogén receptorok. A XXI. században vált bizonyítottá, hogy az oszteocitáknak meghatározó szerepük van a csontélettan, -anyagcsere, -dinamizmus vonatkozásában, és a hormonhatás, elsősorban az ösztrogénhatás a csontanyagcserére nem közvetlen a csontsejteken érvényesül, hanem a csontanyagcserét szabályozó rank – ligand rendszeren keresztül hat.

KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK, ALKALMAZÁS

1940–80 között az Egyesült Államokban terhes kancák vizeletéből extrahált ösztrogén hatású, gyógyszerrel



– Premarin – klinikailag pozitív megfigyelések láttak napvilágot. Kedvező kozmetikai, bőr-, szubkután zsírszövetthadás valamint a vazomotor tünetek eliminálása miatt, a magukra adó nők sikeresen használták. Ebben az időszakban számos megfigyelés, kohorsz tanulmány számolt be a kedvező általános hatásokról szív-érrendszeri, húgy-ivarszervi, sőt kognitív funkciók vonatkozásában. Ugyanakkor egyre több vérzéses rendellenesség, sőt endometrium karcinóma esetén oki tényezőként jelent meg a Premarin. Míg a reprodukív életkorban az ösztrogén és a progesteron hatás a proliferációs méhnyálkahártya szekréciós transzformációt követő leledése a menstruációval teljes körű védelmet nyújt a méhtest (nyálkahártya) rák ellen, a tartós és kiegyensúlyozatlan ösztrogénhatás következtében vérzési rendellenességek, illetve ezek egy kicsiny hányadában az endometrium karcinóma alakult ki. Ennek megelőzése céljából – a fogamzásgátló tablettákban bevált gesztagen, medroxi-progeszteron acetát (MPA) szekvenciális, vagy kombinált addícióját javasolták. Több milliós populáció alkalmazta mintegy 20 éven keresztül ezt a kezelést.

Európában nem az ösztrogén hatású equilin/equulin kombinációt használták, hanem a mikrokristályos ösztradiol 17 béta hatóanyagot. Ezt a molekulát a petefészek szintetizálja, és a szert noretiszteron acetáttal (NETA) kompenzálták. Ezzel szemben kiderült, hogy emelkedett a kardiovaszkuláris szövődmények aránya. A kérdés tisztázása érdekében indított Women Health Initiative (WHI) vizsgálat csaknem 50 000 nő (átlagéletkor 63 év, súly 72 kg) megfigyeléséből nyert adathalmazt. Kedvezőtlen eredmény sor miatt le kellett állítani a vizsgálat azon csoportját, ahol a nők premarin/MPA kezelést kaptak. Az agyvérzés, az emlőrák előfordulása emelkedett, és a vénás trombo-emboliás szövődmények száma is nőtt. Ugyanakkor a kolorektális karcinómák csökkentek, és megjelent az első evidence based adat arról, hogy a combnyaktörések gyakorisága a kezelt csoportban majdnem a felére csökkent. Míg a negatív információ tömeg minden laikus médiában megjelent, arról már nem esett szó, hogy az 5 éves utánvizsgálat eredménye szerint a csak ösztrogénnel, csak Premarinnal kezelt azonos popu-

lációban az emlő karcinóma szignifikáns csökkenését észlelték (4. ábra). Ugyanúgy észlelték a csípőtáji törések redukcióját.

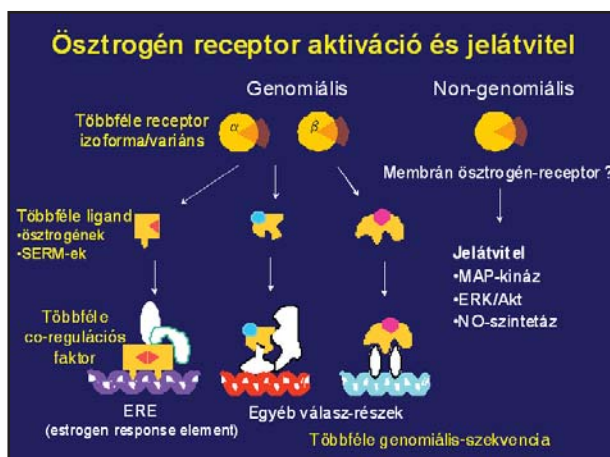
Kardiovaszkuláris rizikó egyes komponenseinek alakulását táblázatban foglaltuk össze. Gyakorlatilag két 16 000-es teljesen azonos populáció vagy Prempack – al konjugált ösztrogénnel, és MPA vagy csak Premarinnal, ösztrogénnel ilyen különböző adatokhoz vezet.

Magyarországon, Európa más országaihoz hasonlóan a hormonpótlásnak kizárólagosan egyetlen indikációja lehet: a beteg kérése. Miért kéri a beteg? Azért mert hőhullámai, alvászavarai, vizeleti, szexuális panaszai, tünetei vannak. Társindikáció az előbbieken értelmezett kedvező csonthatás, a törési incidencia csökkenése. Kontraindikáció a kardiovaszkuláris és emlőkarcinóma kockázat.

ÖSZTROGÉN HATÁS – ATHEROMA KÉPZŐDÉS

Az érlemeszesedés folyamatának kezdeti lépése az endothel károsodás. Az endothel sejtek felszínén P-szelektin, E-szelektin jelenik meg, melyek a keringésben lévő monocitákat, neutrofileket, t-limfocitákat az endothel adott szakaszához rögzítik, és elősegítik azoknak a gyulladással sejtfalba való bejutását. Erre utal a P-szelektin gátlása antitesttel, vagy a P-szelektin termelődéséért felelős gén deléciója, melynek következtében gyengül a leukociták kitapadása az endothelhez és csökken az atheroma kialakulásának kockázata a VCAM-1 (vaszkuláris adhéziós molekula-1) és az ICAM-1 (intercelláris adhéziós molekula-1) expressziójának csökkenése révén.

Az adhézióra és infiltrációra készítő mediátorokat az endothel és simaizom sejtek expresszálják a gyulladással citokinek hatására. A leukociták, monociták a szub-endotheliális térbe ragadnak, ott aktiválódnak, és önmaguk is gyulladással citokinek termelnek. Ezek a gyulladással citokinek parakrin hatás révén tovább fokozzák a gyulladással sejtek felszaporodását, ezzel felerősítve a gyulladással választ, másrészt a gyulladással citokinek a keringésbe kerülve fokozza a máj specifikus protein ter-



WHI 2002-2004 (NIH)

Relatív rizikó (kezelt/placebo)

| | E+P | E |
|-----------------|------|------|
| Szívinfarktus | 1,29 | 1,12 |
| Agyvérzés | 1,41 | 1,39 |
| Emlőrák | 1,26 | 0,77 |
| Embólia | 2,11 | 1,39 |
| Vastagbélrák | 0,63 | 1,08 |
| Csípőtáji törés | 0,66 | 0,61 |

melését. Ez elősegíti, hogy a korábban meglévő lokális gyulladással érvelés generalizálódjon, és más endothel szakaszokon is fokozódjon a VCAM, ICAM expresszió. A gyulladással faktorok és athéziós molekulák az atheroszklerózis kezdeti lépését jelentik, melyek alapvetően más következménnyel járnak kialakult atheroszklerózisban szenvedő, illetve atheroszklerózisra genetikailag hajlamos, de még plakkokkal nem rendelkező betegek vonatkozásában. Fentiekből adódik, hogy az athéziós molekulák szintjének csökkenése preventív hatású az érlemezés kialakulása szempontjából, míg a már kialakult plakk esetén egyes athéziós molekulák szintjének csökkenése a plakk instabilitásának irányába hat. Ezzel magyarázható, hogy a perimenopauzális – korai – hormonpótlás kedvező protektív kardiovaszkuláris hatást mutat, szemben a késői posztmenopauzában megkezdett hormonpótló kezeléssel, melynek különösen első évében magas kardiovaszkuláris morbiditással (és mortalitással) lehet és kell számolni.

Az érfa gyulladással elváltozásainak genezisében és a lipid szintek kialakulásában a testtömegindex meghatározó szereppel bír. Az ösztrogén preventív protektív hatásának egyik támadáspontja a hepatikus eredetű HDL szint emelkedés, mely a máj lipáz indukcióból vezethető le. A májban az ösztrogén hatására emelkedik a HDL. Ösztrogén hiányban a koleszterin szint, az LDL és a lipoprotein alfa növekedése, valamint alacsonyabb HDL értékek találhatók. Ezzel szemben a progeszteron, illetve gesztagének csökkentik a HDL szintjét, a hepatikus lipáz aktivitás megváltoztatásán keresztül. Az ösztrogének alvadási faktorokat befolyásoló hatása szintén a szabályozási rendszer, illetve az egyes alvadási faktorok szintjének minimális interferenciájával jelenik meg, mely azonban összességében a homeosztázis részben életkorból adódó megbomlásával az alvadási hajlam fokozódásához vezet. Ezzel magyarázható a genetikailag predisponált populációban az ösztrogének esetleges mélyvénás trombózist növelő hatása.

A női hormonhiány, a menopauzás tünetegyüttes nemcsak az egészséges nők életminőségét befolyásolja, de az amúgy is súlyosan veszélyeztetett tumoros betegek esetében fokozottan jelentkezik. Ez a populáció a csonttritkulás – következményes törés – vonatkozásában a legveszélyeztetettebb csoportnak tekinthető. A hormonpótló kezelés kedvező életminőség és menopauzás tünetegyüttes vonatkozásában megnyilvánuló hatásait kihasználva egyre több onkológiai centrum javasolta a hormonpótló kezelés alkalmazását onkológiai beteganyagban. A vérképzőszervi és kolorektális daganatok esetén a hor-

monpótló kezelés alkalmazása egyértelműen elfogadott, és széles körben alkalmazott. Igen sok vitát vált ki a hormonpótló kezelés alkalmazása ösztrogén receptor dús szövetek daganatos elváltozásainál. Főleg olasz szerzők javasolják fiatal nőbetegek hormonpótló kezelését a teljes tumormentességet követő ötödik évtől, más szerzők már korábbi ösztrogén kezelést is elfogadhatónak tartanak, amennyiben a beteg szubjektív tünetei a hormonhiányból adódó kellemetlenségek tekintetében meghatározó jellegűek. Egyértelmű, hogy ma már a beteggel történő konzultáció, a beteg felvilágosítása után, az adott páciens állapotának megfelelően, igényét figyelembe véve kell dönteni a hormonpótló vagy más csont protektív kezelés alkalmazásáról onkológiai betegeknel.

Miután az emlőrákok túlnyomó többsége hormon dependens, a sebészi kezelést kiegészítő korszerű adjuváns terápia a citosztatikus kezeléssel túlmenően hormon receptorok blokkolását is elengedhetetlennek tartja. Az ösztrogén receptort blokkoló, struktúrájában hasonló Tamoxifen klinikai alkalmazása hosszú évtizedekre nyúlik vissza. Tamoxifen szelektíve kötődik az ösztrogén receptorokhoz, és érdekes módon az emlőszövetben blokkolja az ösztradiol kötődését. Ugyanakkor egyéb területeken, így módon a csontokon is ösztrogénszerű hatást fejt ki, amit bizonyít, hogy a tartósan Tamoxifennel kezelt emlőrákos asszonyok között a csonttritkulás kevésbé fordul elő, illetve enyhébb formái jelennek meg. A Tamoxifen ugyanakkor az endometriumra ösztrogénszerűen hat, hiperpláziát, ritkább esetekben méhnyálkahártya rákot is okoz. Tamoxifen ezen tulajdonságainak klinikai felismerése vezetett azon Tamoxifen-szerű anyagok csoportjának kutatásához, melyeket szelektív ösztrogén modulátoroknak nevezünk. A klinikusok, kutatók célja az volt, hogy olyan komponens találgassanak, mely megőrzi a Tamoxifen szerű emlőprotektív hatást, ugyanakkor pozitív ösztrogénszerű hatást fejt ki a csontokon, jótékony hatással van a vérlipidekre, és nem stimulálja az endometriumot. Ezen gyógyszercsoportban a legnagyobb publikált vizsgálati anyag a Ramoxifenhez kötődik, ahol négyéves klinikai alkalmazás a csontdenzitás bizonyított növelése és a csonttörések, elsősorban a csípőtáji törések gyakoriságának a receptor pozitív emlőkarcinóma szignifikáns csökkenését okozta. Igen jól szervezett és publikált MORE vizsgálat adatai bizonyító értékkel rendelkeznek mind csonttörés, mind az emlőkarcinóma vonatkozásában.

Irodalommal a szerző készségesen szolgál az érdeklődőknek.

E-mail: martondr@chello.hu