

Liệu pháp Hormone thay thế: những hiểu biết mới sau 17 năm nghiên cứu WHI

Paul PIETTE

Nghiên cứu viên cao cấp

Giám đốc khoa học và y khoa

Besins Healthcare Global

ppiette@besins-healthcare.com



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á **19**
THÁI BÌNH DƯƠNG



Financial disclosure

Paul Piette, PharmD

Scientific & Medical Affairs

Consultant for Besins Healthcare Global

REVIEW

The history of natural progesterone, the never-ending story

Piette P. *Climacteric* 2018; 21(4): 308-314

Consultant at Besins Healthcare Global, Department of R & D, Scientific & Medical Affairs, Brussels, Belgium





International Menopause Society

promoting education and research on all aspects of adult women's health

www.imsociety.org



Liệu pháp nội tiết mãn kinh (MHT) đã quay lại (!)

- Dùng cho những phụ nữ **< 60 tuổi hoặc mãn kinh ≤ 10 năm** và không có chống chỉ định, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ là yếu tố quan trọng cho việc điều trị các triệu chứng khó chịu của triệu chứng vận mạch (VMS) và những đối tượng có nguy cơ cao loãng xương và gãy xương.
- Liệu pháp nội tiết (HT) được xem là **điều trị hiệu quả nhất cho các triệu chứng vận mạch (VMS) và hội chứng niệu dục** ở tuổi mãn kinh (GSM).
- HT cho thấy có hiệu quả **phòng ngừa loãng xương, gãy xương** và cải thiện giấc ngủ ở những phụ nữ khó chịu về đêm do các triệu chứng vận mạch.
- Phụ nữ trong nghiên cứu WHI và các nghiên cứu khác **ít bị đau và cứng khớp** hơn so với nhóm dùng giả dược.
- **Không dùng đường uống (ngoài da, đặt âm đạo, và tại tử cung)** có nhiều lợi ích hơn do không bị hiệu ứng qua gan lần đầu.



International Menopause Society

promoting education and research on all aspects of adult women's health

www.imsociety.org



Liệu pháp nội tiết mãn kinh (MHT) đã quay lại (!)

- Nguy cơ sỏi túi mật, viêm túi mật và cắt túi mật tăng lên khi dùng estrogen đường uống đơn thuần và kết hợp với HT. Những nghiên cứu quan sát cho thấy khi sử dụng **liệu pháp nội tiết qua da thì giảm nguy cơ** hơn so với đường uống...(NAMS 2017).
- Dùng qua da thì **giảm nguy cơ huyết khối, đột quỵ** và bệnh động mạch vành hơn so với đường uống (AACE 2017).
- **Progesterone đường uống** có tác dụng an thần nhẹ, làm giảm mất ngủ nhưng không ảnh hưởng đến chức năng nhận thức hàng ngày, thông qua tác dụng đồng vận GABA. (NAMS 2017).
- Khi cần dùng progesterone, **progesterone vi hạt** được xem là chọn lựa an toàn (AACE 2017). Một vài chứ không phải tất cả các nghiên cứu quan sát cho rằng progesterone vi hạt có thể làm **giảm nguy cơ ung thư vú** (NAMS 2017).

HRT và hiệu quả lâm sàng



Bayesian network meta-analysis

Phương pháp điều trị tốt nhất nhằm làm giảm tần suất của VMS

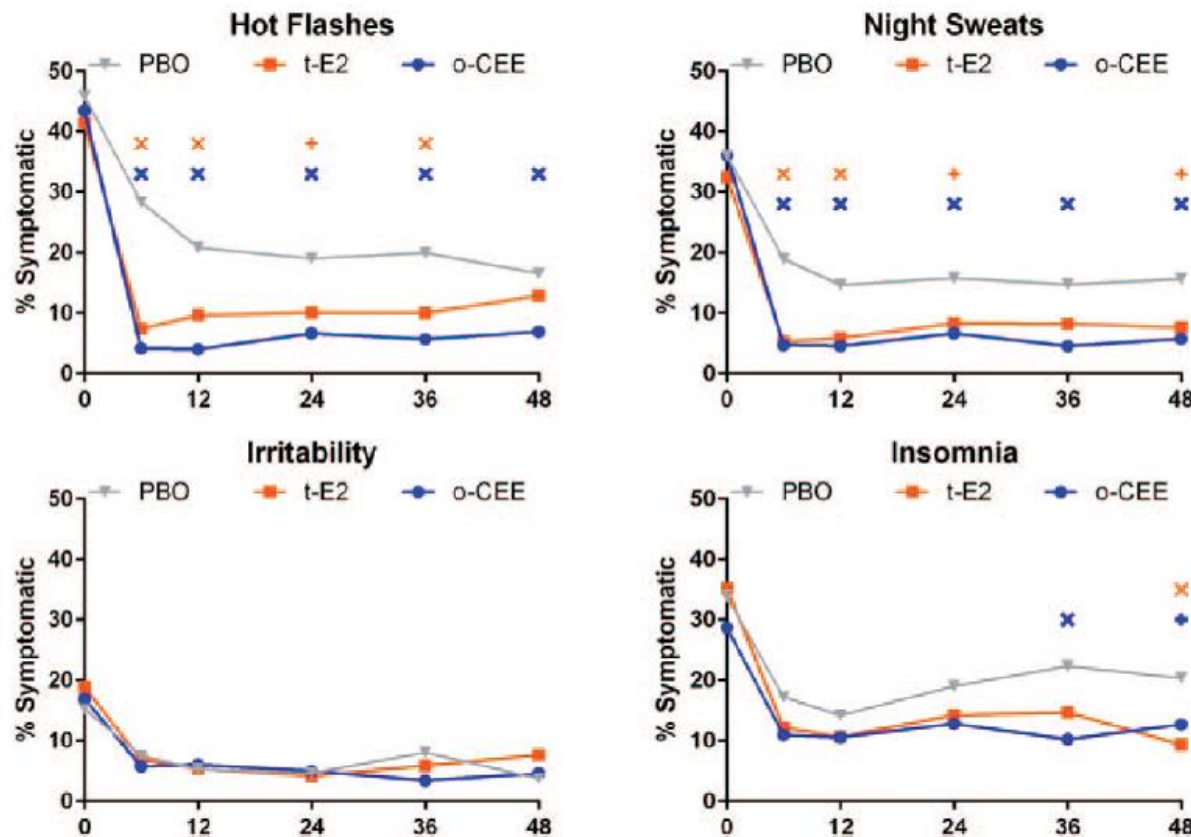


Log mean ratios (with their 95% CI) of all interventions in the network (from NICE

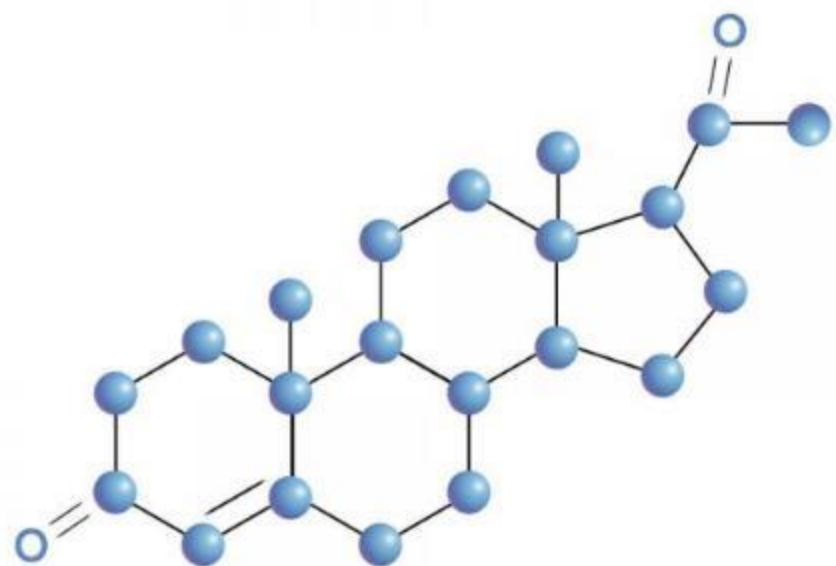
47RCTs 8326 women	Median log mean ratios	95%CrI	Probability of being the best treatment	Median (95% CrI) treatment rank
Placebo	<i>Reference treatment</i>		0.00%	10 (7-12)
Sham acupuncture	-0.30	(-1.32, 0.64)	1.44%	7 (2-12)
Oestrogen + progestogen non-oral	-1.46	(-2.37, -0.56)	69.82%	1 (1-5)
Oestrogen + progestogen oral	-0.67	(-1.4, 0.06)	3.73%	4 (1-10)
Tibolone	-0.60	(-1.45, 0.25)	4.02%	5 (1-11)
Raloxifine	0.50	(-0.49, 1.51)	0.04%	12 (6-12)
SSRIs/SNRIs	-0.17	(-0.61, 0.26)	0.01%	8 (4-11)
Isoflavones	-0.48	(-0.82, -0.13)	0.10%	6 (3-9)
Chinese herbal medicine	-0.05	(-0.78, 0.63)	0.09%	9 (4-12)
Black cohosh	-0.92	(-1.8, -0.11)	14.23%	3 (1-9)
Multibotanicals	-0.34	(-1.43, 0.73)	2.88%	7 (1-12)
Acupuncture	-0.54	(-1.49, 0.31)	3.64%	5 (1-11)

Between-study heterogeneity: Standard deviation on the log MRs scale (SD) (95% CrI) 0.50 (0.37, 0.70)

Sự thay đổi các triệu chứng mãn kinh giữa việc dùng estrogen kết hợp đường uống hoặc qua da cộng với progesterone vi hạt so với giả dược (thử nghiệm KEEPS)



Unadjusted cross-sectional prevalence of symptoms over time. The proportion of women reporting moderate to severe symptoms is shown at each assessment. The x axis indicates the month of study. Significant differences from PBO indicated by additional symbol: (X) $P < 0.01$ and (p) $0.01 < P < 0.05$. o-CEE, oral conjugated estrogens; PBO, placebo; t-E2, transdermal estradiol.



Progesterone

Progesterone và an toàn NMTC

Liều khuyến cáo của progesterone vi hạt (mP4) trong bảo vệ nội mạc tử cung.



Đường uống

- Chu kỳ: **200 mg mP4 từ 12 – 14 ngày mỗi tháng** (NAMS 2017)
- Liên tục: **100 mg mP4 mỗi ngày** (NAMS 2017, Lobo 2018)

Đường âm đạo

- Hằng ngày: **100 mg mP4** (Cicinelli 2005)
- Duy trì : 45–100 mg, ít nhất 10 ngày trong tháng.
- Liều thấp: 100 mg 2 lần trong tuần (cần nhiều nghiên cứu, phải theo dõi nội mạc tử cung)

Đường qua da

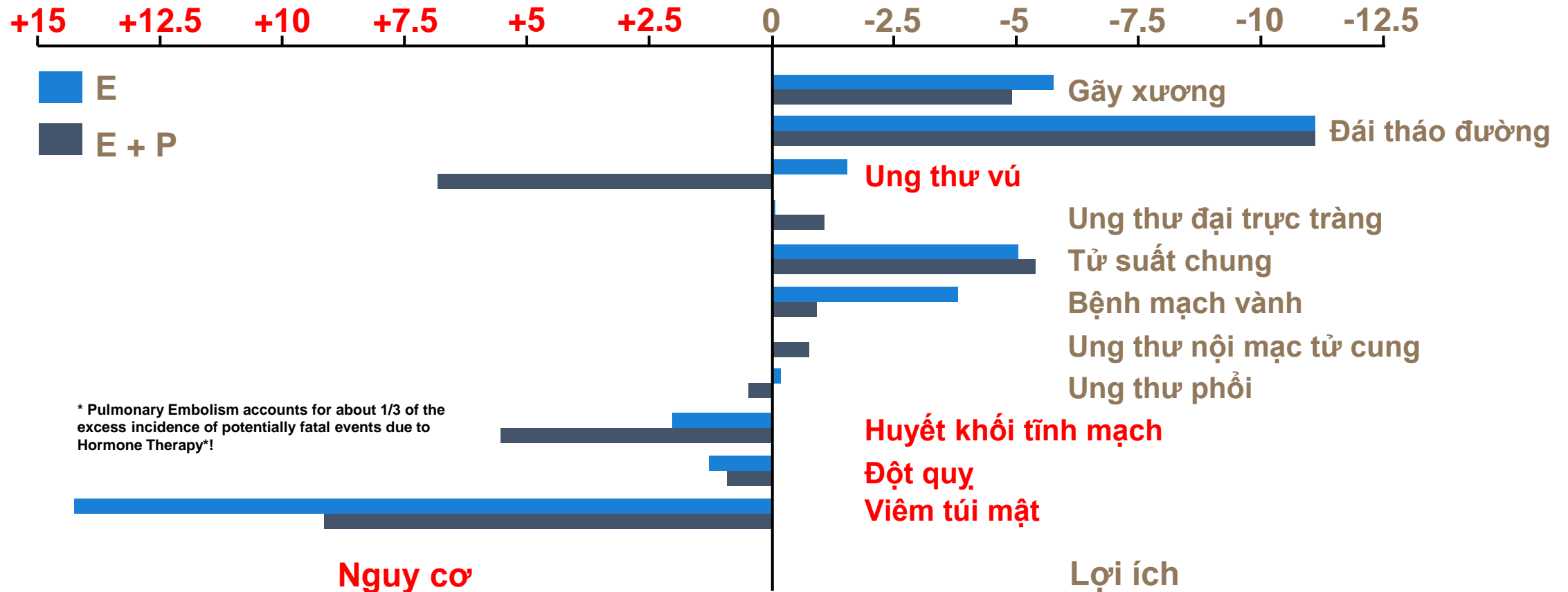
- Không khuyến cáo

HRT và những nguy cơ tim mạch



Nguy cơ và lợi ích của HT:

Số trường hợp / 1.000 phụ nữ dùng trên 5 năm.



* Pulmonary Embolism accounts for about 1/3 of the excess incidence of potentially fatal events due to Hormone Therapy!

Phụ nữ từ 50 – 59 tuổi hoặc mãn kinh trong 10 năm

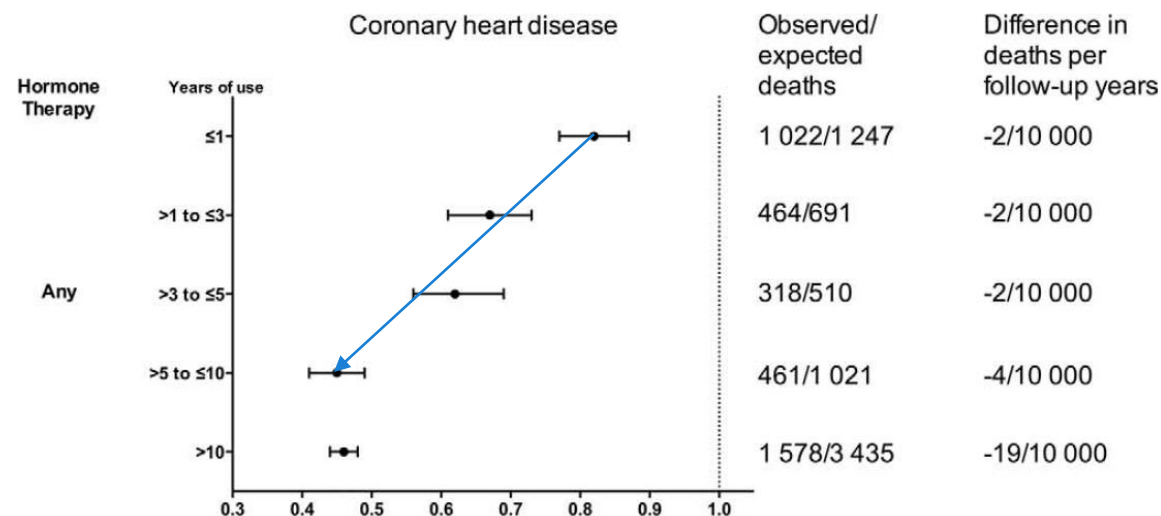


Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality

Tomi S. Mikkola, MD, PhD,^{1,2} Pauliina Tuomikoski, MD, PhD,¹ Heli Lyytinen, MD, PhD,¹
 Pasi Korhonen, PhD,³ Fabian Hoti, PhD,³ Pia Vattulainen, MSc,³ Mika Gissler, MSocSci, PhD,^{4,5}
 and Olavi Ylikorkala, MD, PhD¹

Decisive details on women using hormone therapy in Finland, 1994-2009

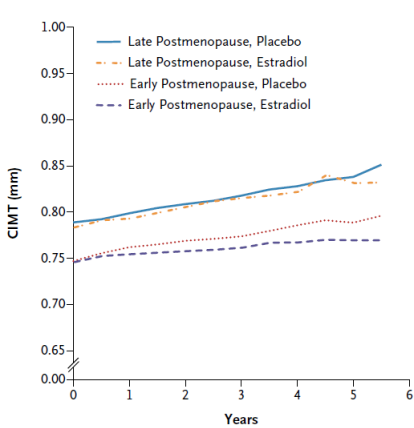
Users of any hormone therapy	n	
Total number of women	489,105	
Total duration of exposure		
Any hormone therapy	3,291,436	
Estrogen therapy	1,670,971	
Estrogen-progestin therapy	1,941,551	
Cause of death	Hormone therapy users	Background population
Coronary heart disease	3,843	6,905
Stroke	2,464	3,679
Any disease	28,734	40,723



Kết luận: Dùng HT sẽ làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch và đột quỵ, ít hơn 19 trường hợp chết do bệnh tim mạch và ít hơn 7 trường hợp chết do đột quỵ trên 1.000 phụ nữ sử dụng HT ít nhất 10 năm.

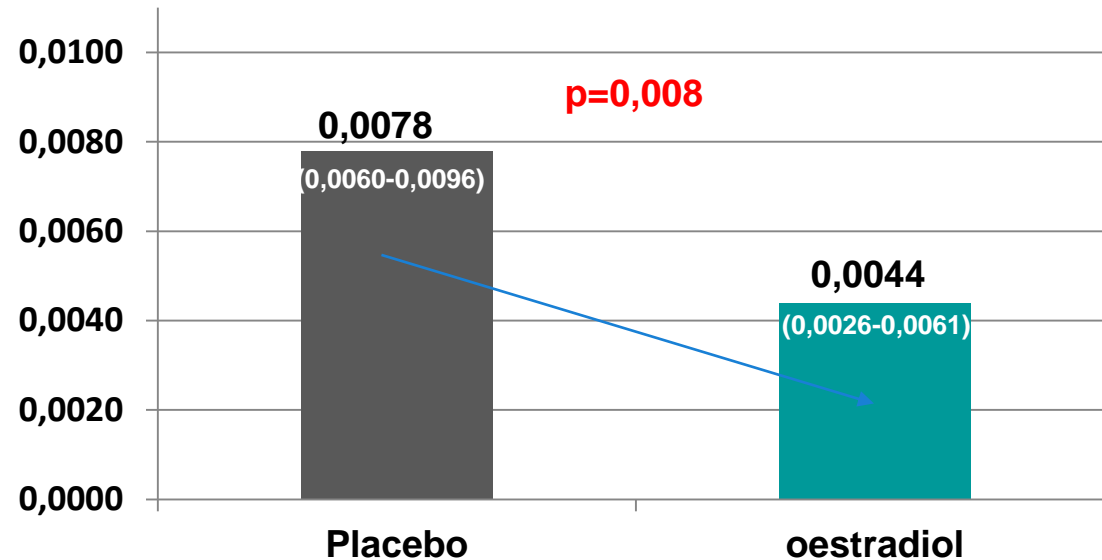


Hiệu quả bảo vệ mạch máu của điều trị estradiol sớm so với điều trị muộn ở phụ nữ mãn kinh

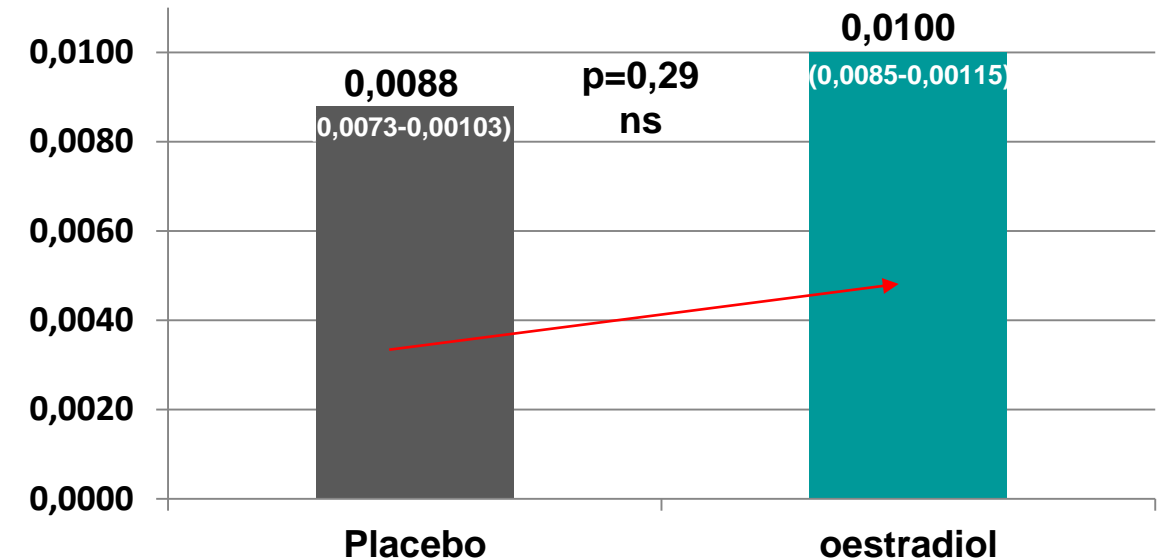


Tăng chiều dày trung bình lớp áo giữa động mạch cảnh (CIMT) (mm/năm)

Mãn kinh sớm

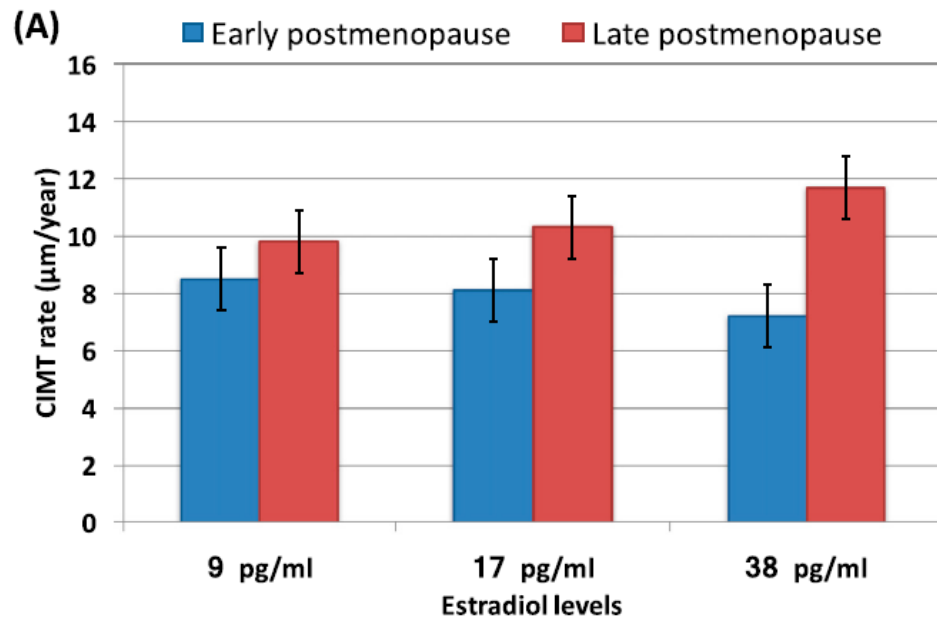


Mãn kinh muộn

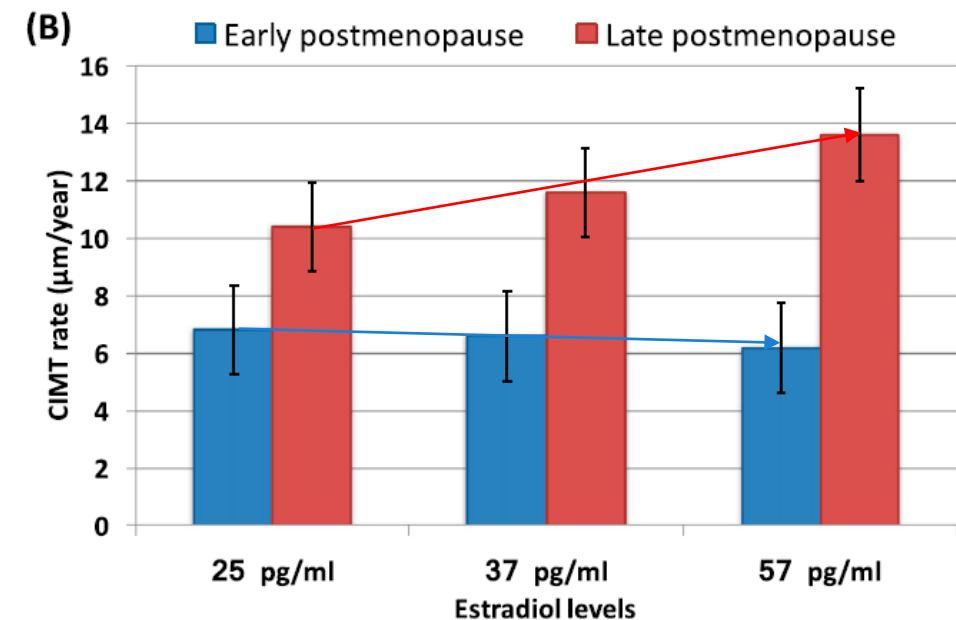


Điều trị estrogen cộng với progesterol vi hạt làm giảm nguy cơ xơ vữa động mạch dưới lâm sàng (được đo bởi CIMT) hơn so với giả dược khi bắt đầu điều trị trong 6 năm đầu mãn kinh nhưng nếu bắt đầu điều trị sau 10 năm mãn kinh thì không tác dụng.

Nồng độ E2 và tác dụng bảo vệ mạch máu của điều trị estradiol sớm và muộn ở phụ nữ mãn kinh.



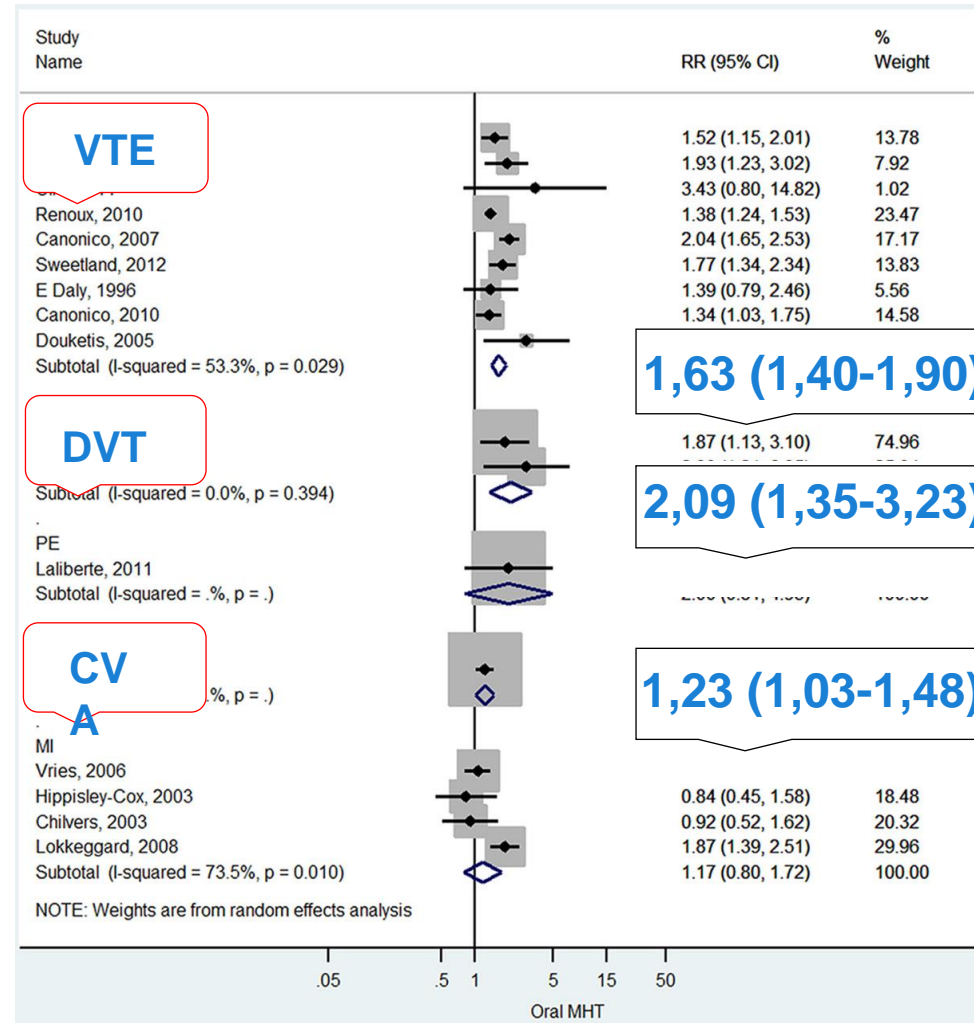
Mô hình phỏng đoán tỉ lệ tăng chiều dày trung bình lớp áo giữa ĐM cảnh (CIMT) ở các tứ phân vị nồng độ E2 khác nhau từ lúc mãn kinh phân tầng trong nghiên cứu đoàn hệ



Mô hình phỏng đoán tỉ lệ tăng chiều dày trung bình lớp áo giữa ĐM cảnh (CIMT) ở các tứ phân vị nồng độ E2 khác nhau theo thời gian từ lúc mãn kinh phân tầng trong nghiên cứu đoàn hệ

The lines represent standard error. Number of participants (%) in each quartile of E2: First-quartile HT group N = 10 (6.5%), placebo group N = 144 (93.5%); second-quartile HT group N = 21 (14.9%), placebo group N = 120 (85.1%); third-quartile HT group N = 122 (78.7%), placebo group N = 33 (21.39%); fourth-quartile HT group N = 144 (98.6%), placebo group N = 2 (1.4%). (A) Estimates of CIMT rate (with 95% CI) by E2 level: 25th percentile at 9 pg/mL: early postmenopause 8.5 (4.1, 12.8) mm/y, late postmenopause 9.8 (5.5, 14.1) mm/y (P = 0.18); 50th percentile at 17 pg/mL: early postmenopause 8.1 (3.8, 12.4) mm/y, late postmenopause 10.3 (6.1, 14.6) mm/y (P = 0.014); 75th percentile at 38 pg/mL: early postmenopause 7.2 (2.9, 11.5) mm/y, late postmenopause 11.7 (7.3, 16) mm/y (P, 0.0001). (B) Estimates of CIMT rate (with 95% CI) by E2 level: 25th percentile at 25 pg/mL: early postmenopause 6.8 (0.7, 12.9) mm/y, late postmenopause 10.4 (4.3, 16.4) mm/y (P = 0.0144); 50th percentile at 37 pg/mL: early postmenopause 6.6 (0.6, 12.6) mm/y, late postmenopause 11.6 (5.6, 17.6) mm/y (P, 0.0001); 75th percentile at 57 pg/mL: early postmenopause 6.2 (0.2, 12.2) mm/y, late postmenopause 13.6 (7.4, 20.0) mm/y (P, 0.0001).

Phân tích gộp về nguy cơ bệnh mạch máu ở phụ nữ mãn kinh dùng estrogen đường uống so với đường ngoài da.



* based on 15 observational studies at moderate risk of bias

***HRT và nguy cơ thuyên tắc
mạch theo nghiên cứu
ESTHER, E3N, GPRD & MWS***



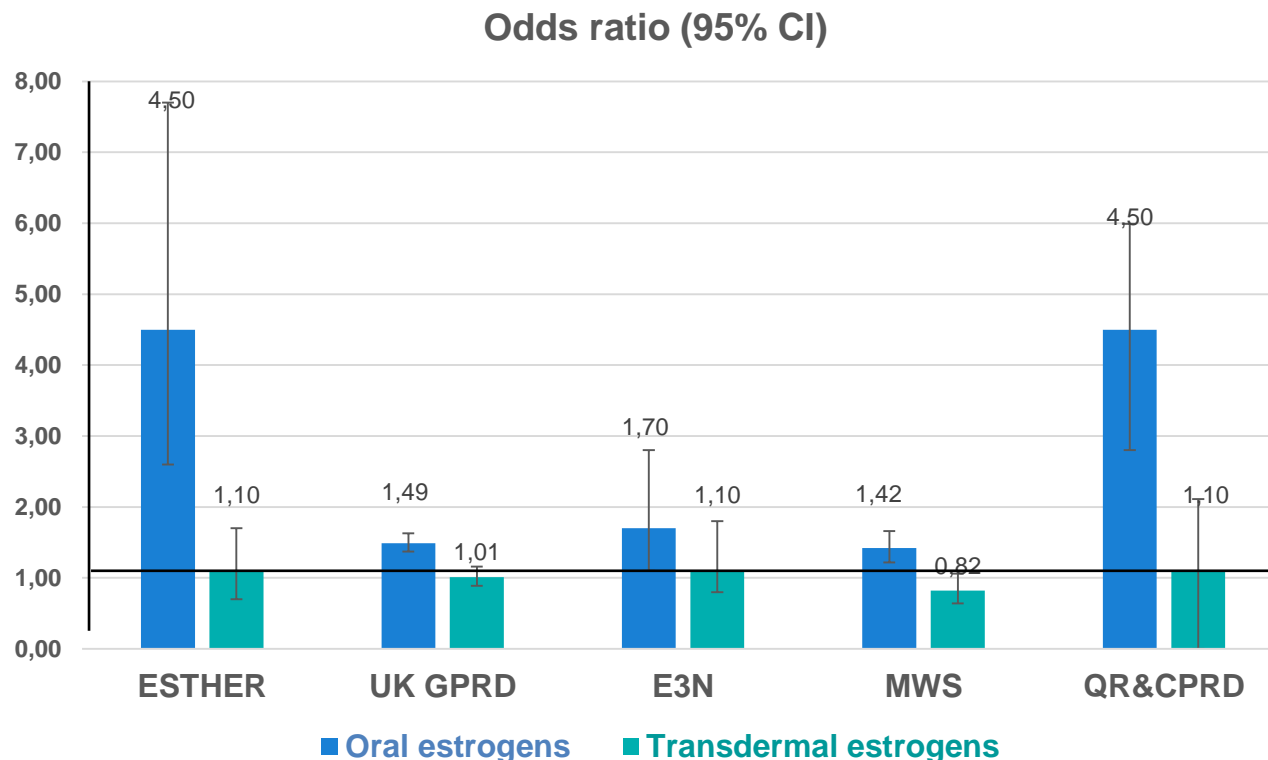
CHÚNG TA BIẾT ĐƯỢC NHỮNG GÌ TRONG CHỦ ĐỀ NÀY

- Liệu pháp nội tiết thay thế cải thiện chất lượng cuộc sống phụ nữ.
- Nguy cơ thuyên tắc mạch tăng lên khi dùng liệu pháp nội tiết thay thế.

NHỮNG ĐIỀU BIẾT THÊM TRONG NGHIÊN CỨU NÀY LÀ GÌ

- Sử dụng estrogen qua da có nguy cơ thuyên tắc mạch ít hơn so với đường uống và được xem là an toàn với nguy cơ huyết khối.
- Những phụ nữ bị đột biến gen prothrombine hoặc có BMI cao thì tránh dùng estrogen đường uống.

Nguy cơ thuyên tắc mạch (VTE) ở phụ nữ sử dụng estrgen đường uống so với estradiol qua da trong nghiên cứu ESTHER, GPRD ở Anh, nghiên cứu đoàn hệ E3N và MWS.



*, adjusted for family history of VTE and varicose veins, and body mass index (BMI); †, adjusted for body mass index, history of or treatment for varicose veins, inherited thrombophilia, antiphospholipid syndrome, known or diagnosed cancer in the year before the index date, immobilization, major surgery, trauma or fracture in the month prior to the index date, myeloproliferative disorders, inflammatory bowel disease, nephrotic syndrome, hypertension, cardiovascular and cerebrovascular diseases, smoking status and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or tamoxifen; ‡, adjusted for confounding factors (BMI, parity, education level, and time period)
* Million Women Study



OPEN ACCESS



Check for updates

Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases

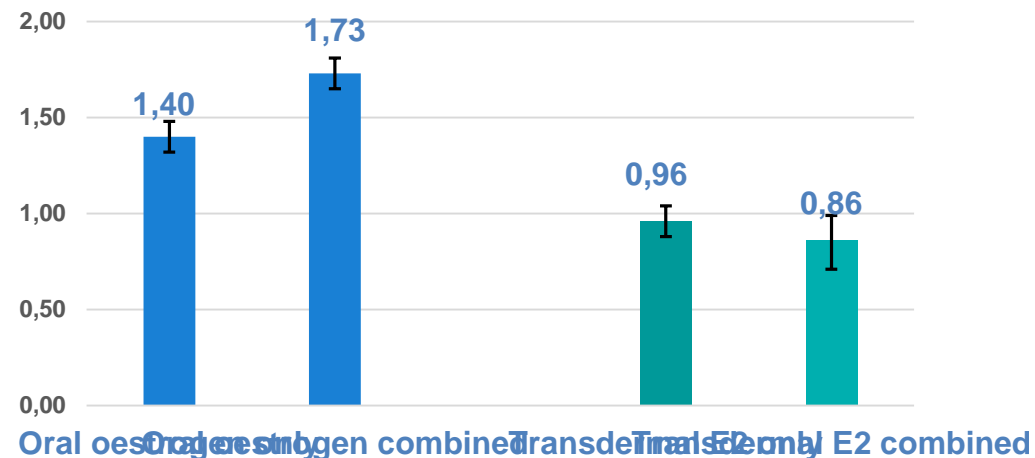
Yana Vinogradova,¹ Carol Coupland,¹ Julia Hippisley-Cox¹

Kết luận:

- Những người có nguy cơ thuyên tắc mạch thì liệu pháp nội tiết thay thế qua da là điều trị an toàn nhất.
- Điều trị qua da ít được áp dụng do sự phổ biến và tiện lợi của các chế phẩm đường uống.



Odds ratio (95% CI)



Biết thêm những gì trong nghiên cứu này

- Đây là nghiên cứu lớn, dựa trên dữ liệu được thu thập từ các đơn vị chăm sóc ban đầu.
- Hầu hết các chế phẩm đường uống làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch.
- Các chế phẩm estrogen kết hợp có hoặc không có medroxyprogesterone acetate (MPA), có nguy cơ cao nhất.
- Các chế phẩm qua da thì không làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch.

HRT, đột quy theo nghiên cứu Renoux





BMJ Journals

RESEARCH

Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study

Christel Renoux, fellow,¹ Sophie Dell'Aniello, statistician,¹ Edeltraut Garbe, professor,² Samy Suissa, professor¹

Kết luận của nghiên cứu *Br Med J*

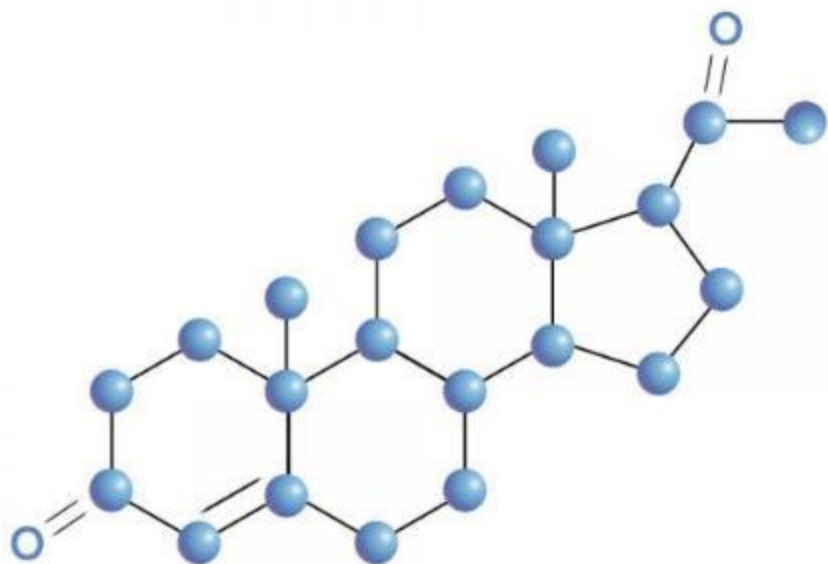
NHỮNG ĐIỀU ĐÃ ĐƯỢC BIẾT TRONG NGHIÊN CỨU

Liệu pháp oestrogen thay thế có hay không progesterone làm tăng nguy cơ đột quỵ ở phụ nữ mãn kinh

NHỮNG ĐIỀU BIẾT THÊM TỪ NGHIÊN CỨU

Việc sử dụng hormone thay thế oestrogen liều thấp qua da không làm tăng nguy cơ đột quỵ, ngược lại khi sử dụng oestrogen đơn thuần hoặc có kết hợp với progesterone
Liệu pháp hormone thay thế qua da có thể sử dụng an toàn hơn so với đường uống

Mặc dù những kết quả của nghiên cứu này không có bằng chứng đủ mạnh để thúc đẩy việc sử dụng **estrogen** qua da hơn so với đường uống, nghiên cứu này khuyến khích nghiên cứu thêm về tầm quan trọng của đường dùng nhằm xác định vai trò của estrogen qua da là vũ khí điều trị các triệu chứng ở phụ nữ mãn kinh.

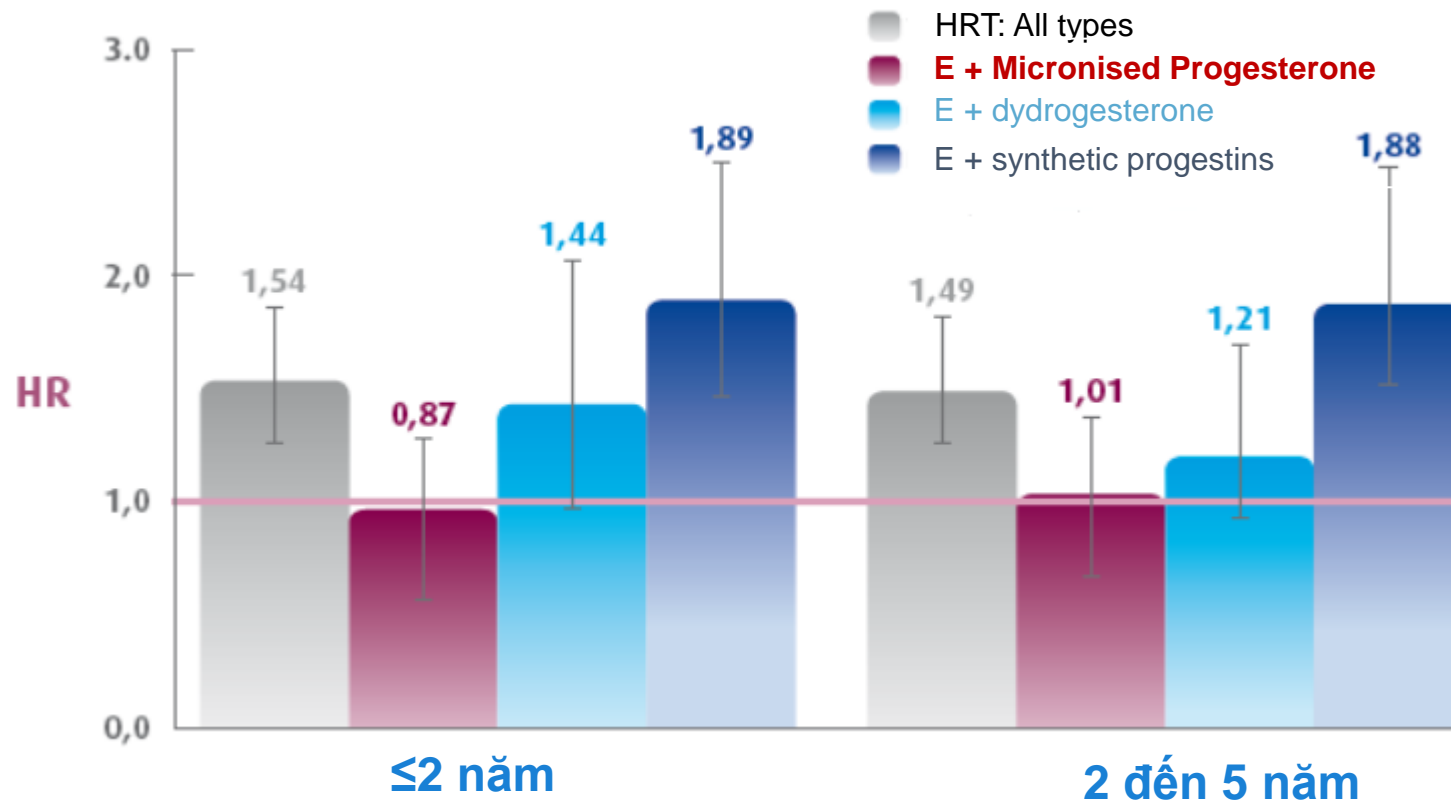


Progesterone

HRT và nguy cơ ung thư vú


Ung thư vú xâm lấn ở phụ nữ mãn kinh dùng estrogen và progestogen

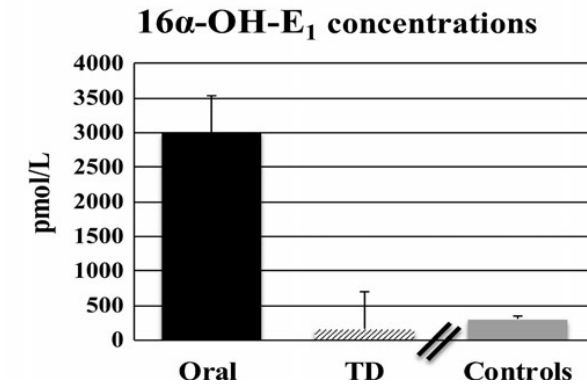
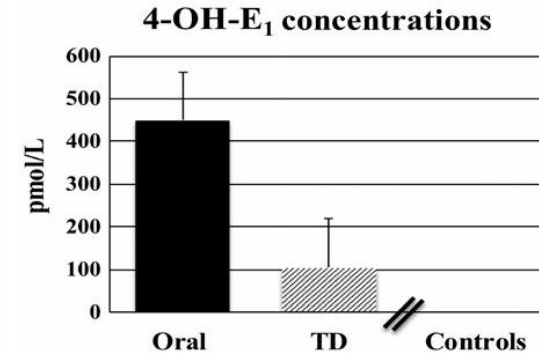
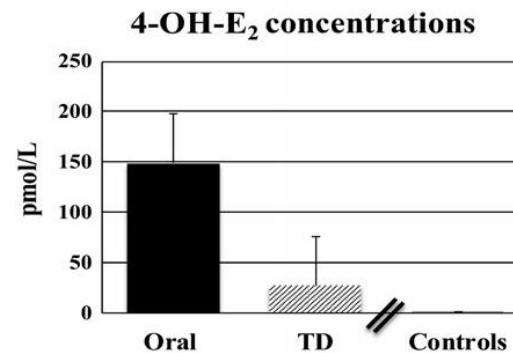
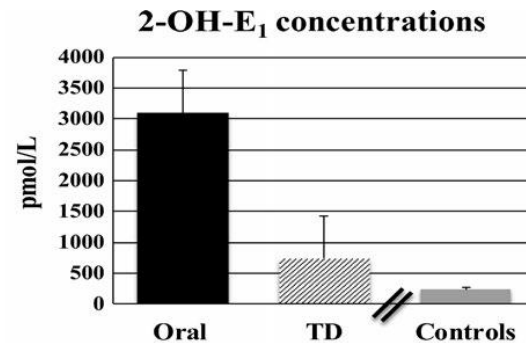
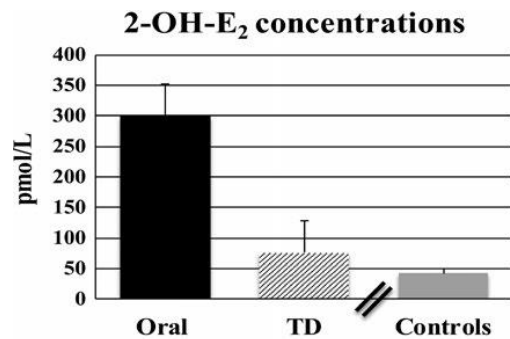
Phụ thuộc vào khoảng thời gian dùng thuốc (Gap Time) ≤ 3 năm, dạng progestogen, và tổng liều dùng, so sánh với phụ nữ mãn kinh không dùng thuốc theo nghiên cứu E3N từ 1992- 2005.



* EP-MHT: estrogen progestogen-menopause Hormone Therapy

Impact of route of administration on genotoxic oestrogen concentrations using oral vs transdermal oestradiol in girls with Turner syndrome

Nelly Mauras¹  | Lounaris Torres-Santiago¹ | Richard Santen² | Veronica Mericq³ | Judith Ross⁴ | Gerardo Colon-Otero⁵ | Ligeia Damaso¹ | Jobayer Hossain⁶ | Qingqing Wang⁷ | Clementina Mesaros⁷ | Ian A. Blair⁷



Genotoxic oestrogen concentrations (total—conjugated and unconjugated) in girls with Turner syndrome **after 1 y of oral vs transdermal oestradiol** and in normally menstruating age-matched controls; top left: 2-hydroxy- E₂, top right: 2-hydroxy- E₁; middle left panel: 4-hydroxy- E₂, middle right panel: 4-hydroxy- E₁; bottom panel: 16 α -OH-E₁.

All comparisons per oestrogen compound between oral and transdermal levels, **P < 0.0001**.

Levels measured in the non Turner syndrome controls are presented for comparison

HRT và bệnh sỏi túi mật



HRT và bệnh sỏi túi mật



BMJ Journals

RESEARCH

Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study

Bette Liu, clinical epidemiologist, Valerie Beral, professor of epidemiology, Angela Balkwill, statistical programmer, Jane Green, clinical research scientist, Siân Sweetland, statistical epidemiologist, Gillian Reeves, statistical epidemiologist, for the Million Women Study Collaborators

CHÚNG TA BIẾT ĐƯỢC NHỮNG GÌ TRONG CHỦ ĐỀ NÀY

- Dùng estrogen qua da có nguy cơ sỏi túi mật thấp hơn so với dùng estrogen đường uống.

THÔNG TIN BIẾT THÊM TRONG NGHIÊN CỨU NÀY LÀ GÌ

- Trong khoảng thời gian 5 năm, có thể **tránh được** việc **cắt bỏ túi mật** cho **140 phụ nữ sau mãn kinh điều trị qua da** thay vì điều trị bằng đường uống.

Tối ưu HRT (TdL E2 ± Mic P4) ở những phụ nữ có triệu chứng



Không làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch (*Esther 2007, E3N 2010, GPRD 2010, MEVE 2011, MWS 2012, QResearch & CPRD 2019*) & đột quỵ.

Không làm tăng nguy cơ bệnh lý tuyến vú và sỏi túi mật

Nguy cơ?

