Hepatotoksyczność terapii hormonalnej w ginekologii z uwzględnieniem dróg jej podania. Stanowisko za doustną drogą podania terapii hormonalnej

Krzysztof Tomasiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Hormonalna terapia zastępcza – uzupełnianie niedoboru naturalnych hormonów żeński.

Uzupełnianie brakujących hormonów jest najskuteczniejszą metodą

- łagodzenia dolegliwości okresu przejściowego
- zapobiegania głównym problemom zdrowotnym po menopauzie (osteoporoza, miażdżyca naczyń)

Obecnie najczęściej stosuje się HTZ zawierającą dwa składniki hormonalne: estrogen i progestagen. Składnikiem odgrywającym zasadniczą rolę jest estrogen. Progestagen dodawany jest w celu zrównoważenia działania estrogenu.

Hormonalna terapia zastępcza

- **beta estradiol** (identyczny z naturalnym wydzielanym przez kobiece jajniki) lub jego pochodne
- **skoniugowane** (mieszanka estrogenów zwierzęcych)
- **fitoestrogeny** (preparaty pochodzenia roślinnego o słabym działaniu estrogennym)

Formy stosowania hormonów

- doustna (tabletki)
- przezskórnie (plastry i żele)
- domięśniowo (zastrzyki)
- podskórnie (implanty wszywane pod skórę)
- dopochwowo (globulki i kremy)

Stosowanie leków doustnie wymaga dużo większych dawek hormonów, aby uzyskać ten sam efekt w związku ze zjawiskiem pierwszego przejścia

FORMA	ZALETY	WADY
plastry	- łatwe w stosowaniu - stosowane tylko dwa razy na tydzień - uwalniają hormony bezpośrednio do naczyń krwionośnych podobnie jak jajniki - zapewniają stały, stabilny poziom hormonów - hormony "omijają" wątrobę	mogą powodować podrażnienia skóry Odklejanie plastrów
tabletki	- łatwe w stosowaniu	- muszą być przyjmowane codziennie - zawierają duże dawki hormonów - obciążają wątrobę - ograniczenia w stosowaniu(*)
zastrzyki	- jeden zastrzyk na 3-4 tyg.	- zabiegi sprawiające ból - możliwość urazu, infekcji - nierównomierne wchłanianie leku - przestarzały skład hormonalny
żele	- uwalniają hormony bezpośrednio do naczyń krwionośnych, podobnie jak jajnik	- muszą być stosowane codziennie - potrzeba ok. 10min. do wchłonięcia - zabroniona kąpiel przez 1 godz. po zastosowaniu
kremy, globulki dopochwowe	- skuteczne w leczeniu miejscowych zmian zanikowych w pochwie	- nie nadają się do ogólnej terapii hormonalnej
implanty	- zmieniane co 3-6 miesięcy	- wymagają chirurgicznego zabiegu wszycia pod skórę

Działania niepożądane leków hormonalnych

Stosowanie estrogenów i doustnych leków antykoncepcyjnych wiąze się z możliwością wystąpienia powikłań „wątrobowych”:

- ✓ **Cholestaza wewątrzwątrobowa**
- ✓ **Poszerzeniem zatok wątrobowych**
- ✓ **Plamica wątrobowa (peliosis hepatis)**
- ✓ **Gruczolaki wątrobowokomórkowe**
- ✓ **Rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma, HCC)**
- ✓ **Zakrzepica żyły wątrobowej**
- ✓ **Zwiększone ryzyko tworzenia kamieni żółciowych.**

Hernández N, et al. Ann Hepatol 2014

Działania niepożądane leków hormonalnych

Wymienione działania niepożądane są:

- ✓ **Bardziej prawdopodobne dla dużych dawek estrogenów**
- ✓ **Dla preparatów opracowanych wiele lat temu**
- ✓ **Dowody na obecność tych powikłań są oparte na badaniach z lat 60-tych, kiedy doustne leki antykoncepcyjne zawierały głównie** ethinyloestradiol (syntetyczny estrogen) w dawce **20 to 50 µg (OCCs I generacji) w połaczeniu z progesteronem**
- ✓ **OCCs II i III generacji -** ethinyloestradiol (15-35 **µg** + nowoczesne formy progesteronu (**norgestrel, desogestrel)**

Hernández N, et al. Ann Hepatol 2014

Działania niepożądane leków hormonalnych

HTZ (lata 80-te, 90-te) – stosowane są dużo niższe dawki (5-6x↓)hormonów niż w OCCs. Preparaty zawierały estrogen (tylko) lub połączenia estrogenu z medroxyprogesteronem.

W nowoczesnych lekach antykoncepcyjnych dominują postacie dwu- lub trójfazowe.

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

W badaniach wczesnych form leków hormonalnych wykazano związek ich stosowania ze wzrostem aminotransferaz.

Zdaniem większości autorów częstość i ryzyko wzrostu ALT i AP przy obecnie stosowanych formach OCCs i HTZ jest porównywalne z placebo

Estrogeny i OCCs mogą powodować łagodne zahamowanie wydzielania bilirubiny prowadzące do rozwoju żółtaczki u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu bilirubiny (np. zespół Dubina-Johnsona)

Björnsson ES, et al. Gastroenterology 2013

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

Estrogeny i OCCs mogą powodować klinicznie jawne cholestatyczne uszkodzenie wątroby, które zazwyczaj nasila się w ciągu pierwszych kilku cykli i niezwykle rzadko po 6 cyklu stosowania leków.

Początek jest podstępny z narastającym osłabieniem i świądem, po czym pojawiają się nudności, ciemny mocz i żółtaczka. Podwyższenie aktywności ALT jest umiarkowane, choć w początkowej fazie może wynosić 5-20xGGN W biopsji wątroby widoczna jest niewielka martwica i zapalenie. Ustępowanie może być powolne.

Estrogeny zazwyczaj nie prowadzą do przewlekłego uszkadzania miąższu, zespołu zanikania przewodów żółciowych i niewydolności wątroby.

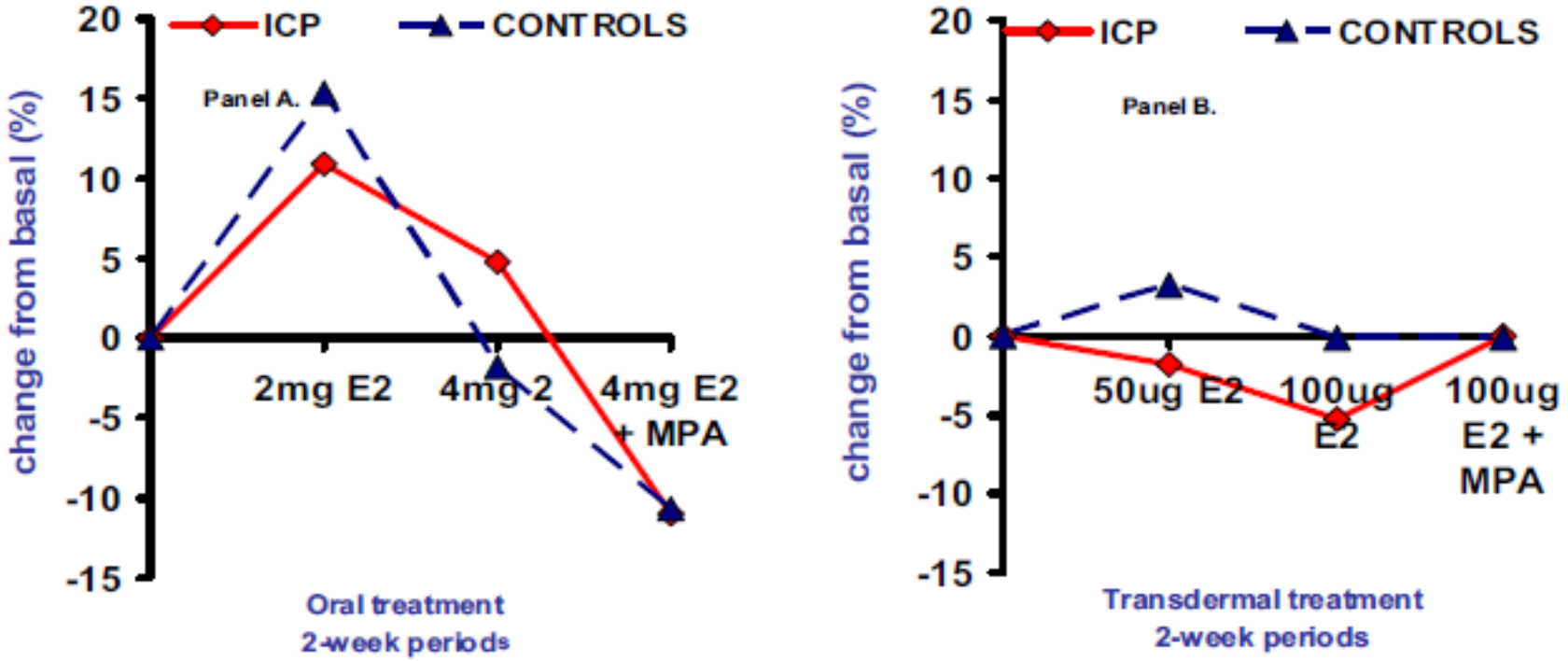
Kobiety z indukowaną OCC cholestazą zazwyczaj w wywiadzie posiadają idiopatyczną cholestazę ciężarnych.

Czynnik genetyczny bardzo prawdopodobny – najczęściej warianty pompy eksportującej sole żółciowe (BSEP, ABC B11).

Pauli-Magnus C, et al. Semin Liv Dis 2010

FIGURE 1

Responses of HA in women with and without ICP to doses of E2 and MPA

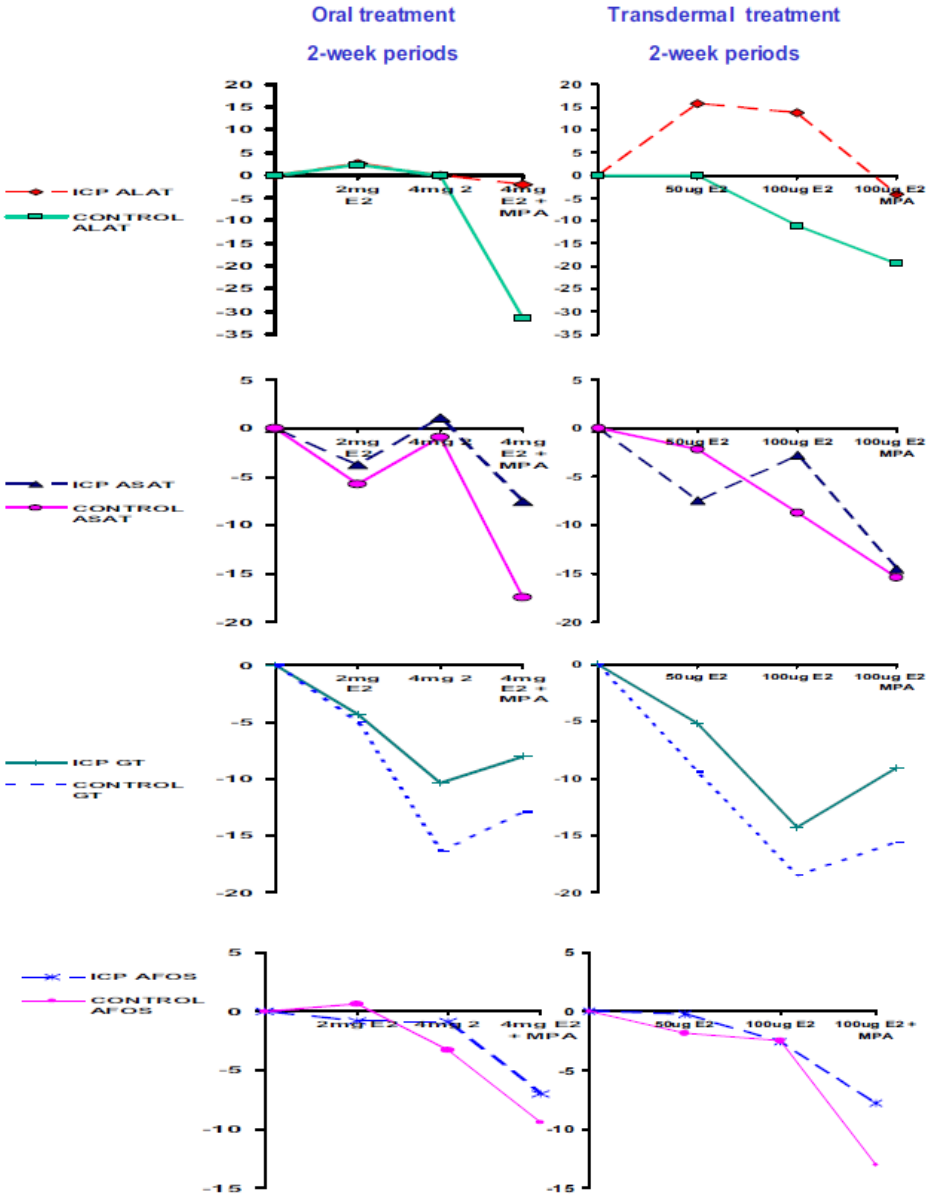


Responses of HA (percentual change from basal level) in women with and without ICP of pregnancy to increasing doses of **A**, oral and **B**, transdermal E2 followed by 10 mg oral (MPA). Data are expressed as medians.

Tuomikoski. Effect of hormone therapy on hyaluronic acid and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

FIGURE 2

Responses of ALAT, ASAT, GT, and AFOS in women with ICP and control women



Percentual change from basal level to increasing doses of **A**, oral and **B**, transdermal E2 followed by 10 mg oral MPA. Data are expressed as medians.

Tuomikoski. Effect of hormone therapy on hyaluronic acid and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

- ✓ **Estrogeny i OCCs są również kojarzone z rozwojem guzów wątroby (łagodnych i złośliwych)**
- ✓ **Istnieją doniesienia dotyczące rozwoju gruczolaków wątroby, zazwyczaj po wieloletnim stosowaniu**
- ✓ **Objawy: ból, a także efekt masy w miąższu wątrobowym, pęknięcie z hemoperitoneum.**
- ✓ **W badaniach populacyjnych ryzyko rozwoju gruczolaka wątroby po stosowaniu OCCs określono na 0.5% rocznie.**
- ✓ **W niektórych przypadkach może dochodzić do transformacji nowotworowej i rozwoju HCC.**
- ✓ **Guzy łagodne mogą ulegać regresji po zakończeniu przyjmowania hormonów, ale czasami konieczna jest interwencja chirurgiczna**
- ✓ **Estrogeny mogą także sprzyjać rozwojowi innych guzów łagodnych wątroby, jak np. ogniskowa hiperplazja guzkowa, naczyniaki i hamartoma.**

Devarbhavi H, et al. Am J Gastroenterol 2010

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

- ✓ **Powiązanie pomiędzy rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) a przyjmowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych zostało zasugerowane na podstawie kilku opisów przypadków i badań typu** *case controlled studies*. **Jednakże w większych badaniach nie udowodniono ewidentnej zależności pomiędzy przyjmowaniem preparatów hormonalnych a rozwojem HCC.**
- ✓ **Rak pierwotny wątroby występuje niezwykle rzadko w populacji młodych kobiet bez towarzyszących chorób wątroby. Nawet, jeżeli przyjmiemy 2-3-krotny wzrost ryzyka rozwoju nowotworu u młodych kobiet przyjmujących OCCs, jego występowanie nadal będzie wyjątkowo rzadkie.**

Devarbhavi H, et al. Am J Gastroenterol 2010

Ryzyko rozwoju HCC

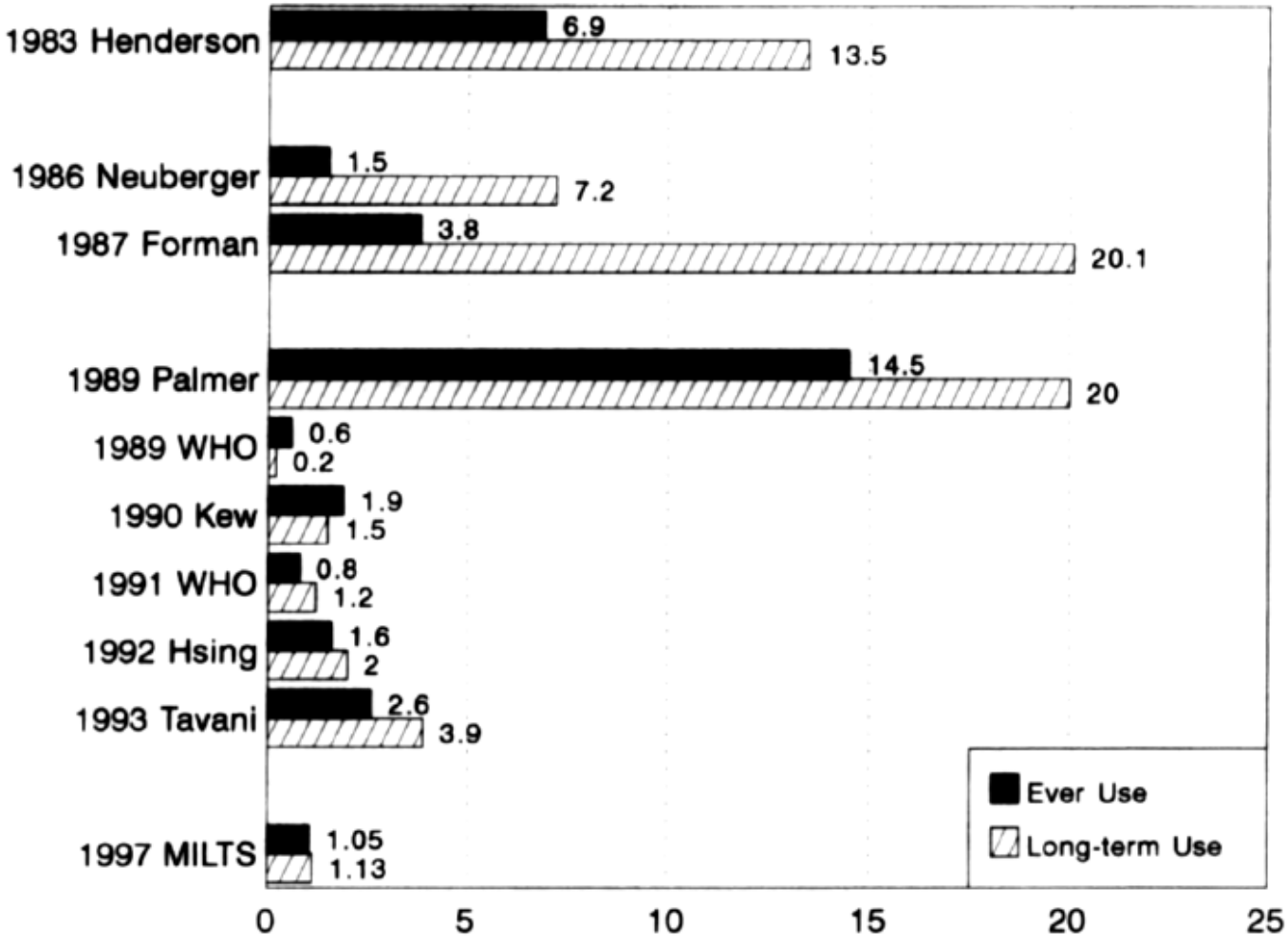


Figure 1. Relative risk estimates for liver cancer in women; exposure to any type of oral contraceptives.

MILTS Contraception 1997

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

- ✓ **Zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy żylnej, w tym w żyle wątrobowej, zespół Budd Chiariego**
- ✓ **Dokładna analiza przypadków wykazała, że dotyczy kobiet , u których występowały inne czynniki ryzyka zakrzepicy żylnej, jak niedobór białka C lub S lub czynnika V Leiden**
- ✓ **Pojedyncze opisy przypadków zakrzepicy żyły wrotnej**

Devarbhavi H, et al. Am J Gastroenterol 2010

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

Przewlekłe stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych wiąże się z:

- ✓ Poszerzeniem zatok wątrobowych, znajdowanym w biopsji wątroby o nieznanym znaczeniu, Ekstremalne poszerzenie zatok z tworzeniem „jeziorek” bywa łączone z możliwością „pęknięć” tkanki wątrobowej i rozwojem plamicy wątrobowej
- ✓ Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem doustnych leków hormonalnych i plamicą wątrobową bywa negowany

Björnsson ES, et al. Gastroenterology 2013

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

Mechanizm uszkodzenia wątroby

- Choroby cholestatyczne związane ze stosowaniem estrogenu i OCCs związek z zahamowaniem sekrecji bilirubiny i soli żółciowych w następstwie oddziaływania na receptory jądrowe (orphan nuclear receptors) modulujące metabolizm bilirubiny i kwasów żółciowych
- Wywiad dotyczący żółtaczki ciężarnych ?????
- Obecność wariantów genetycznych białek transportowych (ABC B4, B11 and C2).
- U kobiet, u których dochodzi do rozwoju gruczolaków wątroby często stwierdza się heterozygotyczne warianty genów odpowiedzialnych za ich rozwój, np. hepatic nuclear factor 1 alpha (HNF1-alpha).

Pauli-Magnus C, et al. Semin Liv Dis 2010

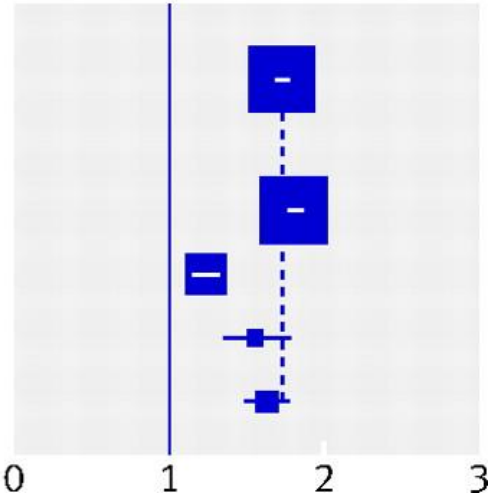
Hepatotoksyczność leków hormonalnych

Przewlekła doustna antykoncepcja i HTZ jest uważana za czynnik sprzyjający rozwojowi chorób pęcherzyka żółciowego, w tym kamicy, najczęściej w czasie pierwszych kilku lat podawania estrogenu

Czy na pewno???

Relative risk of hospital admission for gallbladder disease in current users of hormone replacement therapy compared with never users by method of administration.

Method of administration	Duration of use (years)*	Cases/ population	Relative risk (95% CI)†	Relative risk (95% CI)†
All current users	6.7	8600/341 354	1.64 (1.58 to 1.69)	
Oral	6.6	6914/263 871	1.74 (1.68 to 1.80)	
Transdermal	7.2	1249/60 247	1.17 (1.10 to 1.24)	
Implanted	7.7	160/5892	1.47 (1.25 to 1.72)	
Other and unknown	6.4	277/11 344	1.55 (1.39 to 1.73)	



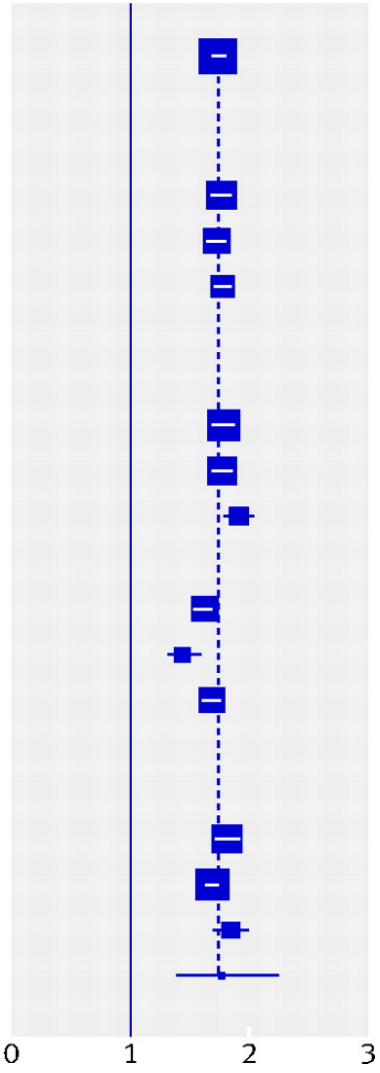
WNIOSEK
W CIĄGU PIĘCIU LAT DZIĘKI STOSOWANIU TRANSDERMALNEJ ZAMIAST DOUSTNEJ TERAPII MOŻNA UNIKNĄĆ 1 CHOLECYSTEKTOMII NA 140 PACJENTÓW

Liu B et al. BMJ 2008;337:bmj.a386

©2008 by British Medical Journal Publishing Group

Relative risk of hospital admission for gallbladder disease in current users of oral hormone replacement therapy compared with never users by duration of use and type of therapy reported at recruitment.

	Duration of use (years)*	Cases/ population	Relative risk (95% CI)†
All oral preparations	6.6	6914/263 871	1.74 (1.68 to 1.80)
Duration of use (years)			
<5	3.9	2491/96 053	1.76 (1.68 to 1.85)
5-9	6.9	2700/105 272	1.72 (1.64 to 1.80)
≥10	11.0	1542/55 763	1.77 (1.67 to 1.86)
Oestrogen constituent and dose			
All equine oestrogen	6.9	4016/144 307	1.79 (1.72 to 1.87)
Dose ≤0.625 mg	6.7	2988/112 242	1.76 (1.68 to 1.84)
>0.625 mg	7.6	1028/32 065	1.91 (1.78 to 2.04)
All estradiol	6.1	2023/88 701	1.62 (1.54 to 1.70)
Dose ≤1 mg	6.6	441/19 329	1.44 (1.31 to 1.59)
>1 mg	6.0	1582/69 372	1.68 (1.59 to 1.77)
Type			
Oestrogen only	7.5	2721/80 408	1.81 (1.72 to 1.92)
Oestrogen + progestogens	6.2	3544/158 867	1.69 (1.62 to 1.76)
Tibolone	6.3	581/22 180	1.84 (1.69 to 2.00)
Other	6.7	68/2416	1.77 (1.39 to 2.24)



Ryzyko zależy od dawki

Liu B et al. BMJ 2008;337:bmj.a386

Terapia hormonalna a choroby pęcherzyka żółciowego
Wnioski

- ✓ Ryzyko chorób pęcherzyka żółciowego w każdym przypadku HTZ jest wyższe niż u osób nie stosujących terapii hormonalnej
- ✓ Ryzyko wyższe w przypadku preparatów doustnych niż przezskórnych
- ✓ Mniejsza dawka preparatów doustnych redukuje ryzyko chorób PŻ
- ✓ Dodanie progestogenów do estrogenu nie wpływa na wzrost ryzyka
- ✓ Nie ma zależności od czasu stosowania terapii (chociaż u niektórych autorów takie zależności występowały)
- ✓ U osób, u których zaprzestano terapii ryzyko ulega zmniejszeniu, ale nie spada do poziomu kobiet, które nigdy nie stosowały terapii hormonalnej → może sugerować, że estrogen indukuje przetrwałe zmiany w ścianie pęcherzyka żółciowego

Liu B et al. BMJ 2008;337:bmj.a386

Hepatotoksyczność leków hormonalnych

Przebieg i postępowanie

- ✓ Zazwyczaj łagodny, objawy ustępują niemal natychmiast po zaprzestaniu podawania leków.
- ✓ W bardzo nielicznych przypadkach przebieg przedłużający się ze świądem i z/lub bez żółtaczką
- ✓ Leczenie - ursodiol w dawce 12 -15 mg/kg/ddobę do czasu ustąpienia objawów i normalizacji badań
- ✓ Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów
- ✓ Ponowne rozpoczęcie stosowania OCCs najczęściej powoduje nawrót cholestazy, chociaż przy mniejszej dawce nie jest to regułą.
- ✓ Postępowanie w przypadku guzów wątroby jest złożone. Czasami przerwanie podawania leków hormonalnych może spowodować regresję.
- ✓ W guzach dużych lub przy podejrzeniu zmian o charakterze złośliwym – zabieg chirurgiczny

Leczenie hormonalne u pacjentek z chorobami wątroby

Terapia estrogenowa przez wielu lekarzy nie zalecana u osób z chorobami wątroby, ale doniesienia z lat 60-tych (Etynyloestradiol)

Zalety:

1. Korzystny wpływ suplementacji estrogenu (i niezależnie progestogenu) na gęstość kości (↓↓częste zaburzenia w chorobach wątroby).
2. Ponieważ pacjentki z przewlekłymi chorobami wątroby (PBC, PSC, alkohol) są narażone na demineralizację tkanki kostnej istnieje wskazanie do podawania HTZ, przy czym preferowana jest droga przezskórna
3. Konieczna ocena wartości wyjściowych oraz po miesiącu terapii – AST, FZ, GGTP. Badania co 6 m-cy

O'Donohue J. Br J Obst Gyneacol 1997

Porównania różnych metod

Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst. Rev.* (1),CD003552 (2003)

A Cochrane systematic review compared efficacy, cycle control, compliance and safety for the contraceptive patch and for combined oral contraceptives and concluded that self-reported compliance was better with the patch, ***but efficacy was similar overall***

A jednak doustne …

- *On September 20, 2006, the FDA announced that a revised "bolded" warning was added to the labeling of the Ortho Evra® transdermal contraceptive patch. This warning states that a patient using the patch will be exposed to about 60% more estrogen than if the patient had been using a typical birth control pill containing 35 mcg of estrogen. The risk of venous thromboembolic disease (blood clots in the legs and/or the lungs) may be increased with Ortho Evra® compared with that of oral contraceptives containing a norgestimate and 35 mcg of estrogen. In one study the risk was 2-fold. All clients must be counseled on this possible increased risk. Overall, risk of DVT with use of the patch is much less than the risk of DVT during pregnancy.*

Devarbhavi H, et al. Am J Gastroenterol 2010

Porównanie metod

Hepatic exposure na estrogeny determinująca produkcję czynników krzepnięcia jest prawdopodobnie wyższa w przypadku preparatów przezskórnych (wyższe stężenie w surowicy krwi z uwzględnieniem efektu pierwszego przejścia)

Znaczenie stężeń surowiczych i ich wpływu dyskusyjne (kontrowersyjne wnioski w publikacjach)

Porównanie metod

- W badaniach klinicznych profil działań niepożądanych obu form terapii (transdermalna i doustna) był podobny, z wyjątkiem kilku elementów:
- Postać przezskórna:

Częściej dyskomfort i ból piersi (18.8% versus 6,1%)

Reakcje skórne u 20.2% prowadzące do przerwania stosowania u2.6%

Dysmenorrhea (13.3% versus 9,6%)

Chociaż większość kobiet(>80%) utrzymywało swoją wagę wyjściową, u kobiet stosujących plastry częściej dochodziło do istotnego (>10%) spadku masy ciałą (2.3%) i istotnego (>10%) wzrostu masy ciała (4.5%); u kobiet stosujących terapię doustną odpowiednio 0 i 2.2%

Milanes-Skopp R, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2009

Zamiast podsumowania

Rozbieżne wyniki badań dotyczące wpływu poszczególnych metod terapii hormonalnej na różne parametry (profil lipidowy, czynniki krzepnięcia itd…)

Przykład: *oral estradiol changed markers of coagulation towards hypercoagulability, and increased serum CRP concentrations.Transdermal estradiol or placebo had no effects on any of these parameters (Thromb Haemost. 2001*)

a patient using the patch will be exposed to about 60% more estrogen than if the patient had been using a typical birth control pill containing 35 mcg of estrogen. The risk of venous thromboembolic disease (blood clots in the legs and/or the lungs) may be increased (Am J Gastroenterol 2010)

Consensus paper

New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required
Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits

Maria Grazia Modena*, Piero Sismondi, Alfred O. Mueck, Frédérique Kuttenn, Bruno de Lignières, Johan Verhaeghe, Jean Michel Foidart, Anne Caufriez, Andrea Riccardo Genazzani

The TREAT[1] Collaborative Study Group

Maturitas 2005