

# Hormónameðferð á breytingaskeiði kvenna

Notkun hormóna á breytingaskeiði kvenna hefur aukist stöðugt síðustu tvo áratugi í hinum vestræna heimi. Hormón eru fyrst og fremst notuð til að létta konum margvísleg óþægindi sem tengjast breytingaskeiði og hafa reynst áhrifarík aðferð til að bæta lífs-gæði kvenna á miðjum aldri. Á síðustu áratugum hafa birst niðurstöður fjölda stórra faraldsfræðilegra rannsókna sem bent hafa til þess að langvarandi notkun tíðahvarfahormóna hafi einnig í för með sér verulegan heilsufarslegan ávinning með því að lækka tíðni ýmissa alvarlegra sjúkdóma sem eru algengir hjá konum eftir miðjan aldur. Þar hafa sjónir manna helst beinst að beinþynningu og hjarta- og æðasjúkdómum, en álitid var að fækka mætti þeim um þriðjung til helming með langtímanotkun hormóna. Á móti kom hærri tíðni brjóstakrabbameins hjá konum á hormónameðferð þótt dánartíðni af völdum þess hafi ekki aukist.

Niðurstöður af faraldsfræðilegum rannsóknum (case-control; cohort) voru dregnar í efa fyrir að gefa ekki rétta skýringu á árangri hormónameðferðar sem væri fremur því að þakka að konur sem taka hormón eru almennt hraustari og fyrirfram með minni hættu á að fá ofangreinda sjúkdóma en sam-amburðarhóparnir. Þetta hefur þó ekki þótt skýra allan mun. Í júlí 1997 birtust í *New England Journal of Medicine* niðurstöður eftir 20 ár af einni stærstu framsýnu rannsókninni á hormónanotkun kvenna, *The Nurses Health Study*. Sú rannsókn þótti stað-festa fyrri niðurstöður um verulega lækun á dánar-tíðni af völdum kransæðasjúkdóma hjá konum á hormónameðferð (1). Í ritstjórnargrein í sama blaði var lögð áhersla á að styrkur þessarar rannsóknar fælist ekki síst í að sýnt var fram á að meint jákvæð áhrif hormónatökunnar hurfu á nokkrum árum eftir að konurnar hættu að taka hormón (2). Í sömu rit-stjórnargrein var þó lögð áhersla á að bíða þyrfti eftir niðurstöðum framsýnna slembivalsrannsókna (randomised controlled trials) til að fá svör við spurningum um gagnsemi langtímahormónameð-ferðar í forvarnskyni.

Árið 1998 birtust niðurstöður af *HERS* (*Heart and Estrogen/progestagen Replacement Study*) rann-sókninni, fyrstu framsýnu slembivalsrannsókninni á samfelldri samsettri hormónameðferð (*SSHM*) hjá 2763 konum sem fengið höfðu kransæðastíflu (3). Meðferðin var sú algengasta sem notuð er í Benda-ríkjunum, samtengd estrógen og prógestínid með-roxýprógestrón asetat (*Premarin* 0,625mg/*MPA* 2,5 mg). Meðferðin leiddi til hærri tíðni endurtekinnna hjartaáfalla fyrsta árið (relative risk, *RR*): 1,5), en jafnaðist síðan út þegar liðin voru fjögur ár (*RR*:

0,75) (3). Þetta þótti sanna að hormónameðferð væri gagnlaus eða jafnvel varasöm sem annars stigs for-vörn, en líklega gagnleg sem fyrsta stigs forvörn við kransæðasjúkdóma eins og tilfellið miða rannsókn-ir höfðu sýnt. Þetta var þó ekki hægt að lesa út úr framhaldinu. Rannsókninni (*HERS II*) var haldið áfram í tæplega þrjú ár til viðbótar með 2321 konu og niðurstöður birtust í *JAMA* í byrjun júlí 2002 (4). Þær sýndu að enginn munur var á tíðni endurtek-inna hjartaáfalla og heilablóðfalla og enginn munur var á heildardánartíðni milli lyfleysuhóps og með-ferðarhóps.

Aðeins viku síðar komu þær fréttir að í Benda-ríkjunum hefðu *National Institute of Health* og *US National Heart Lung and Blood Institute* stöðvað stóra framsýna rannsókn á fyrsta stigs forvörn með hormónum, það er hluta af *The Women's Health Initiative* (*WHI*) rannsókninni. Niðurstöðum var lýst í *JAMA* 9. júlí síðastliðinn (5). Í þessum hluta rannsóknarinnar tóku þátt 16.608 heilbrigðar konur á aldrinum 50-79 ára (meðalaldur 63,2 ár). Þær fengu annaðhvort sömu meðferð og notuð var í *HERS*-rannsókninni (*Premarin/MPA*) eða lyfleysu. Rannsóknin átti að vara í átta ár en var stöðvuð eftir 5,2 ár þegar tíðni brjóstakrabbameins í meðferðar-hópi var komin yfir fyrirfram ákveðin öryggismörk með áhættuhlutfall (*hazard ratio*, *HR*): 1,26) eða 0,38% á móti 0,30%. Þá var einnig komið í ljós að hætta var aukin á hjarta- og æðasjúkdómum (*HR*: 1,29), heilaáfalli (*HR*: 1,41) og lungnablóðreki (*HR*: 2,13). Í magntölum þýðir þetta að fyrir hverjar 10.000 konur sem taka þessi hormón í eitt ár eykst fjöldi brjóstakrabbameina um átta (30 á móti 38), fjöldi hjarta- og æðasjúkdóma um sjö (30 á móti 37), fjöldi heilablóðfalla um átta (21 á móti 29) og lungna-blóðreki um átta fyrsta árið en minna síðar. Á móti fækkar tilvikum af ristilkrabbameini um sex (16 á móti 10) og mjaðmabrotum um fimm (15 á móti 10). Þessi tilvik höfðu þó ekki marktæk áhrif á heildar-dánartíðni.

Niðurstöður voru svipaðar í öllum aldursflokkum og hjá mismunandi kynþáttum. Annar hluti af *WHI*-rannsókninni nær til 11880 kvenna þar sem leg hefur verið tekið og fær helmingur þeirra eingöngu estró-gen (*Premarin*) en helmingur lyfleysu. Í þeirri rann-sókn hefur ekki sést aukning á brjóstkrabbameini. Henni verður haldið áfram og mun ljúka á árinu 2005.

Viðbrögð við þessum tíðindum voru hörð og þótti mörgum áfall fyrir heilbrigðisþjónustuna, sér-staklega í Bandaríkjunum þar sem hormónar virðast meira hafa verið notaðir í forvarnskyni en víða



Jens A.  
Guðmundsson

Höfundur er sérfræðingur í kvensjúkdómum og fæðingar-hjálp og innkirtlakvensjúkdóm-um. Dósent við H.Í. Sérfræð-ingur við Kvennadeild Landspítala Hringbraut.

annars staðar (6). Í flestum löndum hafa ráðleggingar verið endurskoðaðar og mælt með að dregið verði úr langtíma meðferð með hormónum. Mjög misjafnt er hve langt er gengið í þeirri endurskoðun, en flestir mæla með að SSHM eigi ekki að nota lengur en í fimm ár og þá með lægstu mögulegu skömmtum. WHI-rannsóknin skilur eftir margar spurningar um hormónamedferð sem gerir að verkum að setja verður vissa fyrirvara áður en dregnar verða of víðtækar ályktanir um alla hormónamedferð. Deila má um hvort samsetningin sem notuð var í HERS- og WHI-rannsóknunum sé verri eða skammtarnir hærri, en í samsvarandi hormónum sem notuð eru annars staðar, en allur slíkur samanburður er erfiður. Í Evrópu og á Norðurlöndum er notað hreint estradíól í stað samtengdra estrógena og önnur prógestín en MPA. Bent hefur verið á að með samtengdum estrógenum (sem samanstanda að mestu af svokölluðum estrónafbrigðum og allt að 200 öðrum hormónaafbrigðum) sé frekar um lyfjamedferð en uppbótarmedferð að ræða þar eð engin kona þjáist af „Premarín“-skorti. Hugsanlegt er einnig að önnur form hormóna, eins og húðplástrar og hlaup eða forðatöflur, hafi önnur áhrif. Um þetta vantar upplýsingar og til að fá svör við því þyrfti nýjar stórar slembivalrannsóknir sem ekki er vitað til að séu á dagskrá. Að áliti Valerie Beral og félagar sem skrifuðu nýlega yfirlitsgrein í Lancet (7) má þó ennþá styðjast við aðferðir faraldsfræðilegra rannsókna séu niðurstöður túlkaðar af varfærni. Í því sambandi benda þau á að WHI-rannsóknin staðfesti í stórum dráttum margt sem áður var komið fram í tilfelli viðmiða rannsóknunum.

Á Íslandi hefur aukning á notkun hormóna síðustu áratugi verið svipuð og í öðrum vestrænum löndum. Rannsókn sem gerð var á gögnum Leitarstöðvar Krabbameinsfélags Íslands leiddi í ljós að árið 1996 höfðu meira en helmingur allra kvenna eldri en 50 ára tekið tíðahvarfahormón. Flestar kvennanna tóku hormón í eitt til tvö ár en innan við þriðjungur þeirra sem höfðu byrjað (um 15% af öllum konum) tóku hormón lengur en fimm ár. Lengsta

hormónatakan var hjá þeim konum sem tóku eingöngu estrógen. Það er því óvíst að margar íslenskar konur hafi tekið samsett hormón það lengi að skaði hafi hlotist af.

Niðurstöður WHI-rannsóknarinnar voru afgerandi, en ekki má gleyma því að þær gefa eingöngu vísbendingu um áhrifin af ákveðinni estrógen- og prógestín-samsetningu sem gefin er samfelld. Þessi samsetning er ekki notuð á Íslandi. Margir telja þó að gera verði ráð fyrir því að áhrifin séu svipuð af þeim samsettu hormónum sem hér eru notuð. Óvíst er hvort niðurstöðurnar eigi við um kaflaskipta hormónamedferð og varla er tilefni til að breyta um meðferð hjá þeim konum sem taka eingöngu estrógen.

Leggja ber áherslu á að áhættuaukningin sem fannst í WHI-rannsókninni var lítil og því er ekki ástæða til að konur verði gripnar fátí og hætta skyndilega hormónamedferð sem gæti verið þeim gagnleg. Við þá endurskoðun sem gera þarf á hormónamedferð kvenna á breytingaskeiði er ennþá mikilvægara en áður að upplýsingar og ráðgjöf séu veitt þannig að ákvörðun um að hefja, hætta eða breyta meðferð séu byggðar á forsendum sem taka mið af einkennum og heilsufarssögu hverrar konu.

## Heimildir

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
2. Brinton LA, Schairer C. Postmenopausal hormone-replacement therapy – time for a reappraisal? *N Engl J Med* 1997; 336: 1821-2.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
6. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366-8.
7. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.