

Komentarz redaktorów naczelnych *Ginekologii po Dyplomie* i *Przeglądu Menopauzalnego*

Analiza wyników pracy: *Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial (WHI)*

Romuald Dębski, Tomasz Pertyński

W połowie lipca w telewizji i prasie nagłośniono wyniki badań dotyczących ryzyka i zysków ze stosowania złożonej hormonalnej terapii zastępczej. W środku, upalnego w tym roku lata, polskie *mass media* uraczyły swoich Czytelników krótką notatką o wynikach badań amerykańskich, świadczących o szkodliwości HTZ, przynoszącej wzrost zachorowalności na raka sutka (o 26%), wylewów (o 41%), chorób serca i naczyń (o 22%), choroby zatorowo-zakrzepowej (2-krotny wzrost ryzyka), w porównaniu do grupy *placebo* w ciągu 5,2 lat leczenia. Jednocześnie w grupie badanej stwierdzono spadek zachorowalności na raka jelita grubego (o 37%) oraz zmniejszenie częstości występowania osteoporozy i złamań osteoporotycznych, a także ogólnie złamań o 24%.

Wyniki dotyczące stosowania jednego tylko preparatu zawierającego skoniugowane estrogeny końskie i octan medroksyprogesteronu, który jest najbardziej popularny w Stanach Zjednoczonych, ale na pewno nie w Europie uogólniono, formułując zastrzeżenia wobec całej złożonej HTZ. Przywołując krytyczne słowa profesora Malcolma Whiteheada z Wielkiej Brytanii: *Trzeba przypomnieć wszystkim, że każdy preparat HTZ wywiera inne działania*. W Europie dominują schematy zawierające estradiol i inne progestageny (octan norethisteronu, dydrogesteron, lewonorgestrel). W krajach europejskich powszechnie stosowane są inne od doustnej drogi podawania hormonów, często też stosowane są ich niższe dawki. Dane te zamieszczono w opracowaniu pt. *Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women* i w imieniu *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators* w JAMA z lipca 17-2002, Vol 288, nr 3, str. 321-333.

Biorąc pod uwagę ogromne zainteresowanie kobiet przyjmujących HTZ, ich daleko idące zaniepokojenie przyjmujemy, że Koleżanki i Koledzy oczekują komentarza do prezentowanych powyżej, niepokojących lekarzy i nasze pacjentki danych. Atmosfera hysterii paramedycznej, wiele wystąpień wskazujących na to, że piszący na ten temat nie zaznajomili się jeszcze z pełnym tekstem opracowania lub wyciągają często mylne wnioski, nakłoniło nas do przedstawienia Państwu analizy tej pracy.

Badanie WHI zostało zaplanowane w latach 1991–1992 jako duży, wieloośrodkowy program, mający służyć obiektywnemu określeniu zysków i strat ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Badanie to konstruowano w okresie, w którym niektórzy lekarze, interniści, kardiolodzy czy endokrynolodzy zaczęli głosić, że estrogeny mogą być *panaceum* na wszystkie kobiece (a może nie tylko kobiece) dolegliwości. W okresie tym pojawiały się sugestie, że estrogeny są lekiem na chorobę wieńcową, udary, chorobę Alzheimera itd. Próby udowodnienia terapeutycznych efektów hormonalnej terapii zastępczej obciążały badanie WHI. Za podstawowe punkty końcowe badania WHI uznano: zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego, zachorowania na raka sutka i raka jelita grubego oraz złamania. Dodatkowymi ocenianymi zmiennymi było ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zatoru tętnicy płucnej, raka błony śluzowej trzonu macicy oraz zgonów będących konsekwencją innych schorzeń. Po przeprowadzeniu analizy po 5,2 latach prowadzenia badania, ze względu na wzrost ryzyka zachorowania na raka sutka i choroby układu sercowo-naczyniowego zatrzymano jedną z odnóg badania WHI. Niepokojące informacje dotyczą linii badawczej, w której w grupie badanej stosowano w terapii ciągłej preparat Prempro



(0,625 CEE + 2,5 MPA). Kontynuowana natomiast jest prowadzona równolegle druga grupa badawcza, w której stosowane są same estrogeny, a ostateczna prezentacja uzyskanych danych planowana jest na marzec 2005 roku, po zakończeniu planowanego na przeciętnie 8,5 lat okresu terapii.

Badania WHI obejmują cały szereg różnych programów, mających na celu określenie, zgodnie z regułami medycyny opartej na dowodach (EBM) wpływu całego szeregu różnych czynników, takich jak dieta niskotłuszczowa, suplementacja wapniowo-witaminowa czy stosowanie leków hormonalnych na stan zdrowia kobiet. Wyjściowa grupa badawcza utworzona w latach 1993–1998 obejmowała 161 809 kobiet pomenopauzalnych, mających w momencie rekrutacji 50–79 lat. Do badania nad ciągłą złożoną hormonalną terapią zastępczą włączono 16 608 kobiet, do grupy badanej otrzymującej CEE + MPA przydzielono 8 506, zaś do grupy *placebo* 8 102 pacjentki. W trakcie prowadzenia badania WHI opublikowane zostały wyniki badania PEPI, wskazujące na podwyższone ryzyko wystąpienia przerostu błony śluzowej macicy u kobiet z zachowaną macicą otrzymujących same estrogeny. Stało się to powodem do dołączenia do grupy badanej 331 pacjentek włączonych pierwotnie do innej gałęzi badania WHI, kobiet otrzymujących same CEE. Manewr ten stał się przyczyną niewielkiej dysproporcji liczebności grup badanej i kontrolnej.

Wiek pacjentek w chwili rozpoczynania badania zawierał się w przedziale od 50 do 79 lat. Pacjentki miały zachowaną macicę i zdaniem prowadzących badanie były zdrowe. Średni wiek poddanych badaniom chorych wynosił aż 63,3 roku. Jak wynika z tabeli charakteryzującej grupę badaną i kontrolną, 2/3 kobiet przekroczyło 60. rok życia. Tylko kilka procent kobiet (odpowiednio 6,4 i 6,0%) stosowało hormonalną terapię zastępczą bezpośrednio przed włączeniem do badania. Ogromna większość, odpowiednio 73,9 i 74,4% nigdy nie stosowała substytucji hormonalnej. Mamy więc do czynienia z niespotykaną w warunkach europejskich (także polskich) grupą kobiet starszych, u których w naszym kraju nie rozpoczyna się już terapii hormonalnej, lub włączana jest ona zupełnie wyjątkowo. Przyjąć można, że kobiety, u których prowadzono badania WHI znajdowały się średnio kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy, większość z nich obciążona była takimi schorzeniami, jak miażdżyca, przebytymi incydentami zatorowo-zakrzepowymi, patologią układu krążenia. Tymczasem od dawna wiadomo, że podstawowym założeniem w stosowaniu HTZ jest wdrożenie jej możliwie szybko po zakończeniu miesiączkowania, a nawet wspomaganie hormonalne cykli miesięcznych okresu przedmenopauzalnego. Jak widać, dobór grup i założenia badania zostały obarczone już wyjściowym błędem, przynoszącym konsekwentnie znany nam wcześniej i łatwy do przewidzenia niekorzystny efekt. Podobnego zdania jest profesor Morris Notelowitz, który zauważa, że: *Wielu lekarzy*

rozpoczyna HTZ w zbyt zaawansowanym wieku kobiet, i jest to jeden z podstawowych problemów badania WHI, w którym 66,6% kobiet miało powyżej 60 lat. Również profesor Leon Speroff zauważa, że jeżeli przeciętna wieku badanej grupy wynosiła 63 lata, to duża część kobiet musiała już mieć zmiany miażdżycowe w naczyniach, a korzystny wpływ terapii hormonalnej zmniejsza się wraz z zasileniem zmian miażdżycowych.

Kolejnym mankamentem jest fakt, że aż 34,2% pacjentek z grupy badanej i 34% z grupy kontrolnej miało BMI powyżej 30, a więc rozpoznawano u nich otyłość, co każe postawić pod znakiem zapytania celowość stosowania u nich kuracji hormonalnej, a na pewno wyboru doustnej drogi podawania hormonów.

16% pacjentek z grupy badanej i 15,3% z grupy kontrolnej miało wywiad rodzinny obciążony przebytym rakiem sutka u bliskich krewnych. Zdaniem prof. Leona Speroffa i wielu innych, także polskich badaczy, stawia to pod znakiem zapytania bezpieczeństwo stosowania wieloletniej terapii substytucyjnej.

Autorzy pracy WHI zwrócili ogromną uwagę na porównywalność grup badanej i kontrolnej. Rzeczywiście, pod względem większości analizowanych parametrów, takich jak rozkład wieku, masy ciała, rodność, palenie papierosów, ciśnienie tętnicze czy cukrzyca grupy te nie różnią się między sobą. Niektóre jednak elementy nie są zupełnie równo rozrzucone i mogą mieć wpływ na ostateczną analizę wyników. Różnicę nieznamienną statystycznie, ale dość wyraźną wykazano porównując wiek przy pierwszym porodzie ($p = 0,11$), Nieco więcej pacjentek z grupy kontrolnej urodziło pierwsze dziecko przed 20. rokiem życia, co jak wiadomo jest czynnikiem zmniejszającym ryzyko rozwoju raka sutka. Pacjentki z grupy kontrolnej nieco częściej stosowały profilaktykę aspirynową ($p = 0,09$), ale nieco częściej miały wywiad obciążony zawałem serca ($p = 0,14$) i częściej miały wykonywane pomostowanie naczyń wieńcowych (by-pass, CABG) lub przeszskórną angioplastykę naczyń wieńcowych (PTCA) ($p = 0,04$). Pacjentki z grupy kontrolnej również nieco częściej były obciążone przebytym udarem mózgu ($p = 0,01$).

Analizując charakterystyki grup badanej i kontrolnej zwrócić należy uwagę, że w świetle znanych od kilku lat danych można mieć dużo zastrzeżeń do kwalifikacji i sposobu prowadzenia terapii hormonalnej w badaniu WHI. Zastrzeżenia można mieć do podawania stosunkowo wysokiej dawki estrogenów kobietom w zaawansowanym wieku, już nie wymagającym, a nawet mających przeciwwskazania do takiej suplementacji hormonalnej. Od lat w Europie zwraca się uwagę na racjonalne, indywidualne zalecenia do włączenia hormonalnej terapii zastępczej z uwzględnieniem elementów ryzyka i chorób towarzyszących.

Podobnego zdania są dwaj znani badacze z Austrii – prof. Johannes Huber oraz prof. Sepp Leodolter,



twierdzący, że w ich kraju terapię otrzymują *tylko te pacjentki, które tego potrzebują i dalej tylko we właściwym zastosowaniu i dawkach*.

Kolejnym ograniczeniem pracy jest to, że u wszystkich pacjentek – niezależnie od wieku i ich potrzeb – zastosowano ten sam preparat, składający się z 0,625 mg skoniugowanych estrogenów oraz 2,5 mg medroksyprogesteronu. Takie postępowanie jest całkowicie niezgodne z zalecaną indywidualizacją terapii i promowaną od kilku lat terapią niskodawkową. Podobnego zdania są inni komentatorzy, jak np. prof. Sarah Berga z Pittsburga, która poddała tego typu działanie krytyce w artykule redakcyjnym *Nowości Ginekologicznych* – kwiecień 2002, str. 5. Jak wiadomo, oceniana złożona terapia hormonalna podawana jest doustnie, co jest wysoce niewłaściwe dla niektórych pacjentek, gdyż powoduje pobudzenie metabolizmu wątrobowego, prowadzące do wystąpienia ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. Biorąc pod uwagę słuszne spostrzeżenia prof. Berga o możliwości istnienia u zaawansowanych wiekiem pacjentek czynników zwiększających zagrożenia zakrzepicą żył głębokich i zawałem serca stwierdzić można, że praca ta przyniosła w zasadzie spodziewane efekty.

Prof. Huber kończąc swój komentarz do wyników WHI stwierdza, że w Europie nikt nie stosuje hormonów, jeżeli nie ma ku temu wskazań. Może nie jest to do końca prawdą, ale rzeczywiście w krajach europej-

skich nie traktuje się hormonalnej terapii zastępczej jak cukierków, znacznie staranniej kwalifikując pacjentki do terapii (może raczej częściej dyskwalifikując ze względu na brak wskazań lub obecność przeciwwskazań), znacznie szerszy też jest wybór preparatów, a przede wszystkim różnorodność postaci umożliwiających dobór preparatu dla danej pacjentki.

Zastrzeżenie to znalazło swoje miejsce również w analizowanej pracy. Ważnym fragmentem tej publikacji jest paragraf *Ograniczenia*, w którym autorzy badań podkreślają, że użyto jedynie jednego leku, składniki którego stosowano w jednej dawce i jedną drogą podania – doustną. Komentują oni także, że nie jest wykluczone, iż np. droga przezskórna podawania estrogenu z progestagenem może dawać inne ryzyka i korzyści.

Przyjrzyjmy się jednak wynikom badań. Najważniejsze z nich przedstawiono w tab. I. Niewątpliwie, w grupie pacjentek otrzymujących CEE + MPA częściej występowały problemy z układem sercowo-naczyniowym, wyraźnie częściej występowały problemy zakrzepowo-zatorowe, stwierdzono wyższą zapadalność na raka sutka. Równolegle jednak zmniejszyła się zapadalność na raka jelita grubego i endometrium, co spowodowało, że zapadalność na choroby nowotworowe w grupach badanej i kontrolnej nie zmieniała się. Zauważyć również należy, że w całej grupie, w której corocznie wykonywane były badanie mammograficzne i palpacyjne, podczas 5 lat obserwacji, z powodu raka sutka zmar-

Tab. I. Wybrane wyniki badania WHI

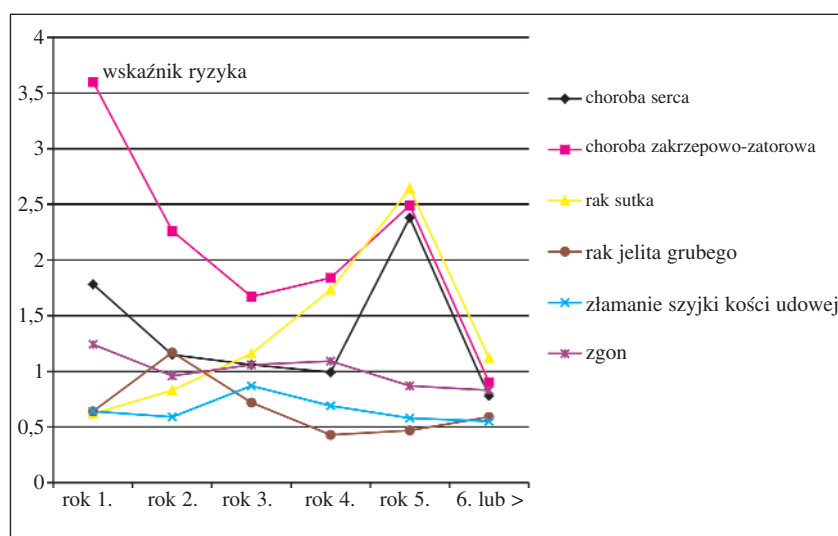
	Wskaźnik ryzyka	95-procentowy przedział ufności
choroby układu sercowo-naczyniowego	1,29	1,02–1,63
zgon z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego	1,18	0,70–1,97
CABG/PTCA	1,04	0,84–1,28
udar mózgu	1,41	1,07–1,85
choroba zakrzepowo-zatorowa	2,11	1,58–2,82
zator tętnicy płucnej	2,13	1,39–3,25
rak sutka	1,26	1,0–1,59
rak endometrium	0,83	0,47–1,47
rak jelita grubego	0,63	0,43–0,92
wszystkie nowotwory	1,03	0,90–1,17
złamanie szyjki kości udowej	0,66	0,45–0,98
złamanie kręgosłupa	0,66	0,44–0,98
zgony z innych przyczyn	0,92	0,74–1,14
wszystkie zgony	0,98	0,82–1,18



Tab. II. Ryzyko wystąpienia choroby u 1 tys. kobiet w ciągu jednego roku. Materiał źródłowy: TIME, 2002, 07, 18.

	HTZ	Placebo	±
rak sutka	3,8	3,0	+0,8
choroba serca	3,7	3,0	+0,7
choroba zakrzepowo-zatorowa	2,6	1,3	+1,3
udar	2,9	2,1	+0,8
złamanie szyjki kości udowej	1,0	1,5	-0,5
rak jelita grubego	1,0	1,6	-0,6

Podczas gdy badanie WHI wskazuje na 22-procentowy wzrost częstości występowania chorób serca i o 26% większe ryzyko rozwoju raka sutka u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, rzeczywiste ryzyko dla poszczególnych kobiet jest zupełnie nieduże



Ryc. Wykres zmian wskaźników ryzyka dla wybranych cech, w poszczególnych latach badania WHI

ło 5 kobiet (3 w grupie badanej i 2 w grupie kontrolnej). Jest to mała część z ogólnej liczby 195 zaobserwowanych zgonów nowotworowych. Najbardziej znamieny jest jednak zupełnie przemilczany przez media fakt, że całkowite ryzyko zgonu w grupie badanej jest niższe niż w grupie kontrolnej. Jest to, co prawda różnica nieznamienista statystycznie, ale wskazuje na mniejsze prawdopodobieństwo zgonu kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą.

Uzyskane wyniki można interpretować na wiele sposobów. Znamienne jest zdanie zawarte w czasopiśmie TIME w zamieszczonym tam artykule dotyczącym ogromnego szumu medialnego po opublikowaniu wyników badania WHI. Zdanie to brzmi – *Podczas gdy badanie WHI wskazuje na 22-procentowy wzrost częstości występowania chorób serca i o 26% większe ryzyko rozwoju raka sutka u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, rzeczywiste ryzyko dla po-*

szczególnych kobiet jest zupełnie nieduże. Zdanie to jest udokumentowane danymi przedstawionymi w tab. II.

Dość niepokojące są również interpretacje wskazujące na ryzyko długotrwałej hormonalnej terapii zastępczej. Na ryc. przedstawione zostały wartości ryzyka dla wybranych cech zaobserwowane w poszczególnych latach obserwacji. Jedyną cechą, dla której w trakcie stosowania hormonalnej terapii zastępczej wzrasta ryzyko jest rak sutka. Ryzyko wystąpienia innych schorzeń obniża się w miarę stosowania terapii. Również ryzyko zgonu, które jest nieco wyższe

w grupie badanej w 1. roku obserwacji, obniża się do wartości identycznych, jak w grupie kontrolnej w 2., 3. i 4. roku terapii, a w kolejnych latach obniża się do wartości niższych niż 1,0, co świadczy, że długotrwała złożona terapii hormonalna zmniejsza ryzyko zgonu.

Jakie wnioski wypływają z pracy WHI? Nowości niewiele, udowodniono nam po raz któryś, że hormony to nie cukierki, że nie powinno się rozpoczynać ich stosowania nawet u pozornie zdrowych kobiet kilkanaście lat po menopauzie, że mogą być przyczyną zmian zakrzepowo-zatorowych (głównie terapia doustna u kobiet z chorymi naczyniami), że ich długotrwałe stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia raka sutka, ale przy prawidłowym monitorowaniu terapii ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu jest niskie, że zmniejsza ryzyko nowotworów jelita, że zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych. Ale przecież to wszystko już wcześniej wiedzieliśmy...

