

Wstępna ocena badania *Women's Health Initiative (WHI)* z uwzględnieniem przedwcześnie zakończonej jego części dotyczącej HRT

An evaluation of the Women's Health Initiative (WHI) and the interruption of the HRT arm; An early assessment

Frederick Naftolin (tłum. dr n. med. Tomasz Stetkiewicz)

(Przegląd Menopauzalny 2002, 4: 8–10)

A. Badanie WHI zostało zaprojektowane jako badanie pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, ale ze względu na wiek badanych kobiet WHI jest obecnie badaniem prewencji wtórnej.

WHI jest prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym *placebo*, opartym na ślepej próbie, badaniem typu tzw. *intention to treat*, obecnie w ósmym roku od jego rozpoczęcia. WHI jest prawidłowo zaprojektowanym badaniem, mającym dostarczyć wielu cennych danych. Celem WHI jest ocena wartości diety, ćwiczeń, suplementacji wapniem i witaminą D, estrogenowej terapii zastępczej (ERT) i estrogenowo-gestagenowej terapii zastępczej (HRT) jako pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego i innych chorób, występujących po menopauzie. Dla tego celu spodziewano się włączenia do badanej grupy kobiet w 4. i 5. dekadzie życia. Chociaż skринingiem objęto ponad 150 tys. kobiet i udało się zapewnić dobrą reprezentatywność rasową i socjoekonomiczną, to jednak te, które zostały włączone do badanej grupy były znacznie starsze niż oczekiwano; przeciętny wiek kobiet podczas skринingu wynosił 63,3 lat. Taki wiek należy do zakresu **wtórnej** prewencji. Około 8% badanych kobiet miało już klinicznie rozpoznane choroby układu sercowo-naczyniowego.

To stanowi właśnie najbardziej problematyczny aspekt WHI, który będzie poddany dyskusji poniżej.

B. *Data Safety Monitoring Board (DSMB)* i przerwanie części badania dotyczącej HRT.

DSMB wzięła pod uwagę przedstawioną analizę ryzyka i ocenę ryzyka całkowitego, na podstawie których można było przerwać badanie. **Gdyby obliczenia akceptowalnego ryzyka zdarzeń niepożądanych dotyczyły występowania ich u kobiet rozpoczynających badanie w wieku 40–50 lat, nie budziłyby to wątpliwości; badane kobiety były jednak 10 i więcej lat starsze i należały w związku z tym do grupy o większym ryzyku. Dlatego kryteria, na których oparto się przy przerwaniu badania są wątpliwe.**

C. Postępowanie DSMB jest niesłuszne i zaskakujące dla wszystkich zainteresowanych osób.

DSMB nagle przerwała część badania dotyczącą HRT po 5 latach trwania badania ze względu na zbyt wysoką wartość tzw. ryzyka zdrowotnego (*hazard ratio* – HR) i ryzyka całkowitego (*global risk*). **Ryzyko zdrowotne ma wartość roczną, a nie skumulowaną, jest rozpatrywane w porównaniu do *placebo* i nie odzwierciedla całkowitego narażenia. HR z jednego**

Reproductive Neuroscience Unit Yale University Center for Research in Reproductive Biology.
Director: Frederick Naftolin, MD, PhD



roku nie może zastąpić skumulowanego ryzyka względnego (*relative risk* – RR). Ryzyko całkowite jest subiektywną metodą oceny ryzyka poprzez określanie stosunku ryzyko:korzyść; jego wartości w połączeniu z oceną HR wpłynęły na decyzję DSMB.

Bezpośrednio decyzję DSMB spowodowała wartość ryzyka zdrowotnego dla nowych przypadków inwazyjnego raka sutka w piątym roku badania. Udary, incydenty zakrzepowo-zatorowe, zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego również występowały częściej niż w grupie z *placebo* w okresie ostatniego roku, ale nie przekroczyły linii krytycznej.

W piątym roku w grupie z *placebo* częściej stwierdzano nowe przypadki raka jelita grubego oraz złamania szyjki kości udowej.

D. Krytyka badania WHI oraz jego przerwania.

1) Wiek badanych kobiet w momencie rozpoczęcia badania spowodował, że badanie to stało się badaniem prewencji wtórnej

Grupy były prawidłowo dobrane i o wystarczającej liczebności, ale wiek badanych kobiet przed rozpoczęciem badania ($\Delta 63,3$ lat) wskazywał w świetle obecnego stanu wiedzy, że była to wtórna prewencja. Rozwiązać ten problem mogłyby dane od kobiet rozpoczynających badanie w wieku 45–55 lat, ale nie było zbyt wielu kobiet w takim przedziale wiekowym, by było to możliwe. Brak grupy prewencji wtórnej w badaniu WHI miał bardzo znaczący wpływ na ocenę, interpretację i odniesienie do praktyki klinicznej wyników badania.

2) Badane leki

ERT = skoniugowane estrogeny końskie (CEE 0,625 mg/dobę): chociaż nie użyto naturalnych estrogenów, CEE są o tyle właściwe, ponieważ jest to najszerszej stosowana i badana ERT. Zastosowana dawka jest w zakresie zgodnym z obecnymi wytycznymi, ale jest ona zbyt wysoka dla kobiet rozpoczynających badanie w wieku >60 lat. To ramię badania jest kontynuowane.

HRT = ERT + octan medroksyprogesteronu (MPA 2,5 mg/dobę): ponieważ ramię ERT jest kontynuowane, wynika z tego, że czynnikiem, który spowodował przerwanie przez DSMB ramienia HRT był progestagen. Nie jest jasne, jaka część leży po stronie samej substancji (MPA), a jaka po stronie dawkowania. Ten reżim HRT był stosowany w badaniu HERS do oceny wtórnej prewencji u kobiet z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

3) Wątpliwości spowodowane podaniem ryzyka zdrowotnego (*Hazard Ratio* – HR) i trudności w interpretacji HR w stosunku do RR

Pozostaje wiele wątpliwości u pacjentek i lekarzy odnośnie zastosowania HR w badaniu. Podczas gdy HR jest dla DSMB racjonalną metodą, jest nadal mylony z RR, a podane wartości HR są nadal niejasne dla opinii publicznej, lekarzy i prasy.

HR hormonalnej terapii zastępczej w stosunku do *placebo* w piątym roku badania WHI jest reprezentowane przez podany 26% wzrost dla inwazyjnego raka sutka w piątym roku. Jakkolwiek w WHI częstość nowych przypadków raka piersi wynosiła tylko 0,0001 w tym samym roku i jasne jest, że każdy przypadek stanowi dysproporcjonalną istotność w odróżnieniu od zdarzeń występujących częściej. To czyni ocenę różnic z grupą *placebo* trudnym. W każdym razie HR nie może zastąpić RR, którego wartość w tym przypadku niosłaby znacznie więcej informacji.

E. Ocena dostępnych danych WHI i ich odniesienia do praktyki klinicznej.

1) BADANIE KOBIET W STOSUNKOWO PODESZŁYM WIEKU STAWIA RACZEJ WHI NA RÓWNI Z HERS I INNYMI BADANIAM WÓTÓRNEJ PREWENCJI, ANIŻELI Z BADANIAM PREWENCJI PIERWOTNEJ. KOBIE- TY BADANE W WHI NIE SĄ PACJENTKAMI WYSTĘPUJĄCYMI OBECNIE W PRAKTYCE, U KTÓRYCH STOSOWANA JEST PREWENCJA PIERWOTNA. DLA TYCH MŁODSZYCH PACJENTEK JEDYNYMI BADANIAM, Z KTÓRYCH MOŻNA CZERPAĆ WYTYCZNE SĄ BADANIA OBSERWACYJNE PIERWOTNEJ PREWENCJI CHOROÓB SERCA.

2) Dysponujemy danymi ryzyka z badania WHI, ale musimy poczekać na wyczerpującą publikację, zawierającą pełne dane. Dane z każdego z ramion badania WHI jeszcze nie zostały w pełni ocenione. Dlatego nie można jeszcze powoływać się na wyniki WHI. W przyszłości będą dostępne dalsze dane z innych ramion badania. Rozwieją one być może wątpliwości, czy wiek badanych kobiet miał, czy też nie miał wpływu na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych w badanej populacji. Te dane będą dostępne w okresie następnych pięciu lat.

3) Potrzebujemy danych dotyczących kobiet, u których może być badana prewencja pierwotna. Oczekujemy na wniosek, czy będą dostępne jakiekolwiek dane pochodzące od kobiet, które rozpoczęły badanie w wieku 45–50 lat.

4) Charakter badania – tzw. *intention to treat*, widoczna niedoskonałość oceny *compliance*, częściowe ujawnienie kodów randomizacyjnych podczas badania, wysoki odsetek wyłączenia pa-



cjentek z badania powodują ograniczoną wiarygodność tego badania.

5) Zastanawiający jest poza tym trend wzrostu przypadków raka sutka i to, że do piątego roku badania prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego okazała się nieskuteczna.

6) Rola progestagenów w hormonalnej terapii zastępczej musi być oceniana oddzielnie od ERT.

7) Największa część badania jest kontynuowana. Na szczęście kontynuowane są części badania dotyczące leków niehormonalnych, ERT i *placebo*. Mogą one stanowić odniesienie do wyników otrzymanych w części dotyczącej HRT.

Piśmiennictwo

1. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. *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.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease Nurses' Health Study*. Ann Intern Med 2000; 133: 933-41.
3. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. *Effect of estrogen replacement on progression of coronary-artery atherosclerosis ERA (Estro-*

gen Replacement and Atherosclerosis trial). N Engl J Med 2000; 343: 522-9.

4. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al for the HERS Research Group. *Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. JAMA 2002; 288: 58-66.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the HERS Research Group. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. JAMA 1998; 280: 605-13.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002; 288: 321-33.

Adres do korespondencji

Frederick Naftolin, MD, PhD
Professor of Obstetrics and Gynaecology and Molecular,
Cellular and Reproductive Biology
Director, Yale University Center for Research in Reproductive Biology
Head, Reproductive Neuroscience Unit
Yale University
333 Cedar St., FMB 331
New Haven CT. 06520-8063, USA
phone: 203-785-4003
fax 203-785-5294

