

Uwagi w sprawie komentarza redaktorów naczelnych *Ginekologii po Dyplomie i Przeglądu Menopauzalnego* dotyczącego badania WHI

Tomasz Rechberger, Artur Jakimiuk

Szanowny Panie Redaktorze,

Zamieszczenie krytycznego i wyczerpującego komentarza dotyczącego wstępnej interpretacji wyników badań *Women's Health Initiative (Przegląd Menopauzalny 2002, 3, 7–10)* uważamy za niezwykle cenne i użyteczne z praktycznego punktu widzenia dla środowiska ginekologów i endokrynologów. Problem jest jednak na tyle istotny i bulwersujący, że chcielibyśmy podzielić się z Czytelnikami poglądami wynikłymi z dyskusji na ten temat w trakcie X Międzynarodowego Kongresu Endokrynologii Ginekologicznej, który odbył się we Wrocławiu we wrześniu 2002 r. Dyskusji przewodniczył prof. Frederic Naftolin, a członkami panelu byli prof. Andrea Genazzani oraz prof. Marian Szamatowicz. Już tytuł sesji był dosyć znamienity: *The WHI: What's all the shouting about?* – co w wolnym tłumaczeniu pozwoliliśmy sobie zinterpretować jako: *WHI – o co ten cały krzyk?*

Prowadzący dyskusję, z czym zgodzili się również członkowie panelu, zakwestionowali uznanie WHI jako badania dotyczącego pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, z powodu oczywistego faktu, że średni wiek pacjentek w chwili włączenia do badania wynosił 63,3 lat, a wynikało to z trudności w rekrutacji pacjentek w młodszych przedziałach wiekowych. Tak więc, i co do tego nie ma żadnych wątpliwości, dotyczył kobiet, u których zmiany miażdżycowe związane z procesem starzenia się już występowały. Dodatkowym dowodem przemawiającym za istotnymi różnicami

w podejściu do hormonalnej terapii zastępczej w Europie oraz USA jest praca ostatnio opublikowana w *Lancie* w 2002 roku (1), gdzie wśród 1 459 pacjentek pomenopauzalnych szukających porady aż 86% było poniżej 60. roku życia, 19% cierpiało na nadciśnienie tętnicze, 2,8% przyjmowało statyny, 1,9% miało udokumentowaną chorobę serca, a tylko 0,2% przeżyty zawał serca. Tak więc jedynie 0,4% spełniało kryteria wyznaczone przez badanie HERS. Inaczej mówiąc, w warunkach europejskich stworzenie grupy takiej jak HERS wymagałoby przebadania populacji 364 750 kobiet pomenopauzalnych, co wydaje się rzeczą nierealną w obliczu faktu, że prowadzona od roku 1966 baza *Nurses' Health Study* liczy aktualnie ok. 122 tys. kobiet.

Następnym ograniczeniem badania WHI jest fakt, że zostało ono zaprogramowane jako tzw. *intention to treat*, co oznacza, że jeżeli pacjentka została raz zakwalifikowana do danej grupy to mimo tego, że w trakcie badania zmieniła grupę, np. z grupy przyjmującej HRT do grupy *placebo*, to nadal ze względów proceduralnych traktowana była jako przyjmująca HRT. Nabiera to szczególnego znaczenia w obliczu faktu, że w trakcie trwania badania z uczestniczenia w nim zrezygnowała ok. połowa pacjentek, zarówno w grupach przyjmujących HRT, jak i *placebo*. Jak pamiętamy, w badaniu wyodrębniono 5 grup: 1) ERT (0,625 mg CEE); 2) E+P (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA); 3) dieta + aktywność fizyczna; 4) witamina D + preparaty wapnia; 5) *placebo*.

II Katedra i Klinika Ginekologii Operacyjnej AM w Lublinie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jerzy Jakowicki



31.05.2002 r. po 5,2 lat niezależna komisja monitorująca badanie (DSMB – *Drug Monitoring Safety Board*) podjęła decyzję o wstrzymaniu badania u kobiet przyjmujących E+P na podstawie analizy, tzw. ryzyka zdrowotnego (*hazard ratio* – HRs), a nie na podstawie oceny ryzyka względnego (*relative risk* – RR). Tak więc, co podkreśliły i nagłośniły mass media, HR dla inwazyjnego raka sutka wyniósł 26%, podczas gdy rzeczywista częstość przypadków wynosiła ok. 0,0001 (czyli 1 przypadek choroby/10 tys. pacjentek w badanej grupie). Informacja ta w niczym nie odbiega od wyników niemal wszystkich opublikowanych dotychczas badań epidemiologicznych, analizujących wpływ HRT na ryzyko wystąpienia raka sutka.

Należy pamiętać, że wartość RR jest parametrem obiektywizującym ocenę ryzyka w określonej populacji i jest najbardziej przydatne do oceny porównań pomiędzy grupami. Natomiast obliczone w tym badaniu, tzw. ryzyko zdrowotne (HR) daje jednostronny obraz potencjalnego zagrożenia i nie informuje o obiektywnej ocenie zagrożenia. Jest to szczególnie istotne w aspekcie braku informacji na temat współczynników wykorzystanych przez badaczy do konstruowania modelu regresji Coxa. W tak przedstawionym materiale nie ma więc możliwości przeprowadzenia porównań

ryzyka występowania raka sutka w grupie przyjmującej HRT w stosunku do grupy otrzymującej *placebo*, ponieważ tzw. ryzyko zdrowotne – HR w tym badaniu o tym nam nie mówi.

Jeszcze raz chcielibyśmy pokreślić, że DSMB (*Drug Monitoring Safety Board*) zadecydowała jedynie o przerwaniu badania w ramieniu E+P, co pozwala na wysnucie pośredniego wniosku, że żadne niekorzystne trendy w pozostałych ramionach badania nie są obserwowane.

Piśmiennictwo

1. Gambacciani M, Rosano G, Monteleone P, et al. *Clinical relevance of the HERS trial*. Lancet 2002; 360: 641.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii, SPSK Nr 4
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel. 0 (prefiks) 81 742 52 30
faks 0 (prefiks) 81 742 55 08
e-mail: rechberger@asklepios.am.lublin.pl

