

Hormonalna terapia zastępcza 11 lat po *Women's Health Initiative* – kiedy i jakich korzyści się spodziewać?

Hormone replacement therapy 11 years after WHI: when and what benefits to expect?

Małgorzata Bińkowska, Grzegorz Jakiel

I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 1–4

Streszczenie

Dekadę po publikacji pierwszych wyników *Women's Health Initiative* (WHI) eksperci medyczni nadal prowadzą dyskusję nad interpretacją jego szczegółowych wyników oraz bilansem potencjalnych korzyści oraz ryzyka hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet po menopauzie. Panuje obecnie zgodność, że systemowa HTZ u względnie zdrowych kobiet do 59. roku życia i/lub do 10 lat od menopauzy jest najlepszą formą leczenia objawów wazomotorycznych, poprawia jakość życia i nie prowadzi do wzrostu ryzyka choroby naczyń wieńcowych. Nie ma wątpliwości, że HTZ wymaga indywidualizacji. Podstawą decyzji o rodzaju terapii, drodze podania i dawce estrogenów powinna być łączna ocena objawów menopauzalnych i priorytetów kobiety, jej wieku, czasu od menopauzy, czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i ryzyka raka piersi. Ze względu na różnice wyników pomiędzy obu ramionami WHI przyjęto, że stosowanie wstawki progestagennej ma na celu wyłączenie ochronę endometrium, a więc dotyczy tylko kobiet z zachowaną macicą. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i udaru niedokrwinnego jest małe, zależne od drogi podania, wieku i wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI). Ryzyko raka piersi wzrasta nieznacznie po 5 latach terapii estrogenowo-progestagenowej, ale terapia samym estrogenem nie zwiększa ryzyka raka piersi po 7 latach. Trwają badania nad zrozumieniem tego zjawiska. Uznano jednocześnie, że miejscowe stosowanie terapii estrogenowej w sposób bezpieczny leczy objawy atrofii urogenitalnej – niezależnie od wieku kobiety. Wynikiem reanalizy danych i merytorycznej debaty powinno być uaktualnienie rekomendacji do stosowania HTZ.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, menopauza, korzyści.

Summary

A decade after the presentation of the first results of the WHI study, medical experts are still discussing the interpretation of detailed results and the balance between the benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT) in women after the menopause. There is a consensus that systemic HRT for relatively healthy women up to the age of 59 and/or within 10 years of the menopause is the best treatment of vasomotor symptoms, improves quality of life and does not increase the risk of coronary heart disease. There is no doubt that HRT requires an individual approach. The decision on the type of therapy, the route of administration and the dose of estrogen, should be based on the assessment of all menopausal symptoms, priorities of the woman, her age, time since the menopause, risk factors for cardiovascular diseases and risk of breast cancer. Regarding the differences between both arms of the WHI study it is accepted that the only purpose of concomitant progestagen is to protect endometrium in women with an intact uterus. The risk of venous thromboembolism and ischemic stroke is low, it depends on the route of administration, the age and body mass index. The risk of breast cancer increases after 5 years of estrogen-progestagen therapy, but in the case of estrogen alone there is no increase after 7 years of therapy. Studies on the understanding of that phenomenon are continued. Local administration of estrogen is a safe and effective treatment of symptoms of genitourinary atrophy, independent of the woman's age.

A new updated recommendation about HRT use should be a result of reanalysis of all the data and this essential discussion.

Key words: hormone replacement therapy, menopause, benefits.

Adres do korespondencji:

Małgorzata Bińkowska, I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

Women's Health Initiative (WHI) to łączna nazwa badań klinicznych i obserwacyjnych, które rozpoczęto w 1991 r. pod patronatem *National Institutes of Health* (NIH) w Stanach Zjednoczonych. Wzięło w nich udział 161 809 ogólnie zdrowych kobiet po menopauzie, a ich celem była ocena możliwości profilaktyki choroby naczyń wieńcowych, chorób nowotworowych oraz osteoporozy, będących głównymi przyczynami zgonów kobiet. Cztery ramiona badań WHI, zaprojektowane w latach 1992–1993, objęły 2 badania kliniczne z randomizacją, kontrolowane placebo, dotyczące stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), badanie oceniające wpływ podawania wapnia i witaminy D oraz obserwacyjne badanie znaczenia diety niskotłuszczowej.

Badanie kliniczne ramienia estrogenowo-progestagenowego HTZ objęło 16 608 kobiet po menopauzie, z zachowaną macicą, w wieku 50–79 lat. Średni wiek kobiet wyniósł 63 lata, przy czym zaledwie 10% kobiet miało 50–54 lat, a udział kobiet w kolejnych dekadach życia przedstawiał się następująco: 50–59 lat – 33%, 60–69 lat – 45%, 70–79 lat – 22%. Średni czas od menopauzy wynosił 12 lat. Warunkiem uczestnictwa był brak objawów wypadowych, prawdopodobnie ze względu na losowo wybieraną grupę otrzymującą placebo, w której w przypadku braku poprawy można byłoby się spodziewać wysokiego odsetka kobiet rezygnujących z udziału w badaniu. Średni wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) to 28,5 kg/m², w tym 35% kobiet miało nadwagę, a 34% było otyłych. Spośród badanych kobiet 8506 otrzymywało terapię ciągłą doustną składającą się z 0,625 mg skoniugowanych estrogenów końskich (*conjugated equine estrogen* – CEE) z 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu (MPA) lub placebo (8102 kobiety). Badanie przerwano nagle, po 5,2 roku z planowanych 8,5 roku, pod wpływem niepokojących wstępnych wyników sugerujących wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi o 26% [współczynnik hazardu (*hazard ratio* – HR) = 1,26 (1,00–1,59)] i wzrost ryzyka wystąpienia choroby naczyń wieńcowych [HR = 1,29 (1,02–1,63)], uznając, że ryzyko terapii przekracza potencjalne korzyści – ograniczone, jak się wydawało, do mniejszej liczby złamań szyjki kości udowej [HR = 0,66 (0,45–0,98)] oraz przypadków raka jelita grubego [HR = 0,63 (0,43–0,92)]. Artykuły w prasie codziennej i wystąpienia na konferencjach prasowych (8 lipca 2002 r.) poprzedziły o ponad tydzień publikację medyczną na łamach JAMA [1] (17 lipca), opóźniając zapoznanie się naukowców z wynikami pracy i utrudniając merytoryczne włączenie się w dyskusję środowiska medycznego.

Lawinowo kobiety, ich rodziny, lekarze różnych specjalności i naukowcy odstąpili od stosowania i przepisywania HTZ.

W kolejnym roku, w krytycznych komentarzach reprezentantów międzynarodowych towarzystw menopauzy, zwrócono uwagę na zaawansowany wiek kobiet, którym włączano HTZ w wiele lat po menopauzie, brak

u pacjentek objawów wypadowych, co było sprzeczne z codzienną praktyką lekarską polegającą od lat na wdrażaniu HTZ w okresie okotomenopauzalnym, przede wszystkim kobietom cierpiącym z powodu objawów naczynioruchowych [2]. Podkreślano, że kobiety przedstawiane w WHI jako zdrowe, w dużym odsetku chorowały na nadciśnienie tętnicze (35,7%), były otyłe (35%), stosowały statyny (12,5%), miały potwierdzoną chorobę naczyń wieńcowych (7,7%), a niezależnie od wieku obejmującego trzy kolejne dekady życia oraz wywiadu medycznego – otrzymywały jeden rodzaj i jedną dawkę HTZ. To było przyczyną wysokiego odsetka kobiet rezygnujących z udziału w badaniu (42%) i występowania częstych krwawień, co powodowało, że rodzaj terapii był ujawniany kobiecie i lekarzom biorącym udział w badaniu (40,5% w grupie leczonej i 6,8% w grupie placebo). Aż 6700 kobiet z ramienia otrzymującego CEE + MPA zrezygnowało z terapii, ale 4100 z nich powróciło do niej po pewnym czasie, co również mogło przyczynić się do przejściowego wzrostu ryzyka.

Coroczna analiza liczby przypadków raka piersi oraz epizodów choroby naczyń wieńcowych wykazała, że jedynie w 5. roku stosowania HTZ obserwowano nie tyle wzrost ich liczby, ile nagły spadek w grupie otrzymującej placebo, lecz w kolejnych latach terapii trend ten się nie utrzymywał.

Niski odsetek kobiet będących krótko po menopauzie pokazuje, że WHI należy uznać za przykład nieudanej próby profilaktyki wtórnej, ale nie pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Zwrócono uwagę, że stosowanie HTZ powinno być indywidualizowane z coroczną oceną celów terapii i priorytetów kobiety [2].

Stopniowo ugruntowywał się pogląd, poparty po szczegółowej analizie danych z WHI, przedstawieniem przez Rossouw i wsp. [3] odmiennych wyników ryzyka naczyniowego w kolejnych dekadach życia kobiet i w zależności od upływu czasu od menopauzy. Wykazano, że korzystny wpływ HTZ na częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych, jaki uprzednio wynikał z licznych badań obserwacyjnych oraz doświadczeń nad rozwojem miażdżycy u naczelnych, miałyby być wynikiem podawania terapii kobietom młodszym, zdrowszym, w okresie występowania nasilonych objawów menopauzalnych. Sformułowano tzw. hipotezę czasu możliwości terapeutycznych – okresu pierwszych 10 lat po menopauzie, do 60. roku życia kobiety, kiedy estrogeny mogą pełnić funkcję ochronną przed rozwojem procesów miażdżycowych, w przeciwieństwie do niekorzystnego efektu u kobiet starszych, z już istniejącymi zaawansowanymi zmianami naczyniowymi [4].

Badanie kliniczne ramienia estrogenowego HTZ objęło 10 739 kobiet po histerektomii w wieku 50–79 lat, z podobnym podziałem na kolejne dekady życia (50–59 lat – 31%, 60–69 lat – 45%, 70–79 lat – 24%) i jeszcze wyższym średnim BMI – 30,1 kg/m², w tym 25–30 kg/m² – 35%, a > 30 kg/m² – 45% kobiet [5]. Zwracał uwagę

wysoki odsetek kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego (48%), cukrzycy (8%), hipercholesterolemii (16%) oraz stosowanie aspiryny (≥ 80 mg/dobę) przez co piątą kobietę. W drodze randomizacji 5310 kobiet otrzymywało CEE w dawce 0,625 mg, a 5429 kobiet – placebo. Badanie przerwano rok przed planowanym terminem, po upływie średnio 7,1 roku, z powodu wzrostu ryzyka udaru [HR = 1,39 (1,10–1,77)], przy braku wzrostu epizodów choroby wieńcowej [HR = 0,91 (0,75–1,12)] oraz przypadków inwazyjnego raka piersi [HR = 0,77 (0,59–1,01)]. Obserwowana częstość epizodów sercowo-naczyniowych była niższa o 15% od oczekiwanej, a spadkowy trend ryzyka raka piersi okazał się nieoczekiwany i niewytłumaczalny.

W podgrupie 1064 kobiet, które miały 50–59 lat w momencie randomizacji, w tomografii komputerowej (TK) wykonanej 1,3 roku po zakończeniu badania, stwierdzono o 20–40% niższy indeks zwapnienia tętnic wieńcowych, który można traktować jako wskaźnik zaawansowania zmian miażdżycowych, a który u kobiet stosujących terapię regularnie (ponad 80% przyjętych dawek) był wręcz o 50–60% mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo [6].

Istotne informacje wniosło dalsze, tzw. pointerwencyjne badanie 7645 kobiet, tj. 78% biorących udział w ramieniu estrogenowym, które monitorowano łącznie 10,7 roku (średnie stosowanie HTZ 5,9 roku), do kwietnia 2009 r. [7]. Dokładna analiza w poszczególnych grupach wiekowych wskazała na znamienne statystycznie spadek choroby naczyń wieńcowych wśród kobiet w wieku 50–59 lat [ryzyko względne (*relative risk* – RR) = 0,59 (0,38–0,90)], a brak wzrostu ryzyka w kolejnych dekadach życia. Obniżony wskaźnik zachorowań na raka piersi stał się istotny statystycznie [RR = 0,77 (0,62–0,95)].

Rok 2012 obfitował w spotkania autorytetów medycznych, ekspertów i przedstawicieli międzynarodowych organizacji lekarskich, którzy 10 lat po pierwszej publikacji wyników WHI próbowali podsumować rezultaty licznych szczegółowych analiz badania, dołączając do nich obserwacje płynące z prowadzonych na świecie nielicznych nowych prac poświęconych HTZ.

Nadal trudno osiągnąć konsensus i pozostają wyraźne różnice pomiędzy opiniami poszczególnych reprezentantów czasem tej samej specjalności lekarskiej, zachowawczymi zaleceniami *North American Medical Society* (NAMS), *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) i *Endocrine Society* (ES), a bardziej otwartym stanowiskiem *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) oraz *International Menopause Society* (IMS) [9].

Panuje zgodna opinia, że korzyści i potencjalne ryzyko HTZ zależą w dużym stopniu od wieku kobiety i czasu od menopauzy do rozpoczęcia terapii.

Niezbędna jest indywidualizacja HTZ, obejmująca rodzaj terapii, dawkę estrogenu, drogę podawania obu składników i czas stosowania, w zależności od wieku kobiety oraz obecności czynników ryzyka choroby wień-

cowej serca, zakrzepicy żyłnej, udaru mózgu i raka piersi, biorąca jednocześnie pod uwagę priorytety kobiety i wpływ na jakość jej życia.

Korzyści płynące ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej

Generalnie przyjęto, że większość zdrowych kobiet do 59. roku życia oraz do 10 lat od menopauzy może korzystać z dobrodziejstw HTZ w przypadku umiarkowanych i silnych objawów menopauzalnych [10]. Nikt nie kwestionuje najwyższej skuteczności estrogenów w leczeniu objawów naczynioruchowych, zwłaszcza w przeciwieństwie do niewielkiego wpływu różnych terapii alternatywnych, obarczonych również objawami ubocznymi i działaniami niepożądanymi.

Hormonalna terapia zastępcza poprawia jakość życia kobiet cierpiących z powodu objawów menopauzalnych, likwiduje nie tylko uderzenia gorąca i pocenie, ale zmniejsza zaburzenia snu, bóle kostne i stawowe oraz drażliwość, poprawia życie seksualne.

Przed 60. rokiem życia ani terapia samymi estrogenami, ani terapia estrogenowo-progestagenowa nie jest związana ze wzrostem ryzyka choroby naczyń wieńcowych i udaru niedokrwiennego.

Coraz więcej danych wskazuje na to, że rozpoczęcie HTZ w okresie okołomenopauzalnym może zmniejszać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Szereg doniesień przemawia za korzystnym wpływem podawania estrogenów na funkcje poznawcze w wieku okołomenopauzalnym. W badaniu *WHI Memory Study* (WHIMS) wzięły udział wyłącznie kobiety włączone do programu po 65. roku życia, ze średnią wieku 72 lata, u których rosło ryzyko demencji, co wskazuje na obowiązywanie hipotezy możliwości terapeutycznych również w aspekcie wpływu estrogenów na ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

Stosowanie HTZ wydaje się zmniejszać ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

Hormonalna terapia zastępcza nie tylko poprawia gęstość masy kostnej, ale znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych we wszystkich lokalizacjach, w tym również w obrębie szyjki kości udowej. Nawet ultraniskie dawki mogą być stosowane w profilaktyce osteoporozy.

Korzyści odniosą kobiety dotknięte przedwczesną (przed 40. rokiem życia) oraz wczesną (przed 45. rokiem życia) menopauzą, stosując HTZ co najmniej do średniego wieku ostatniej miesiączki (51 lat).

W przypadku objawów atrofii urogenitalnej – głównie występowania suchości pochwy, dyspareunii, atroficznych stanów zapalnych – bezpieczną metodą z wyboru, niezależnie od wieku kobiety, jest miejscowa niskodawkowa terapia estrogenowa.

Na podstawie badań obserwacyjnych i WHI wyliczono zmniejszenie ogólnej umieralności kobiet o 10 zgo-

nów na 10 000 kobiet stosujących HTZ w wieku 50–59 lat w stosunku do niestosujących terapii.

Ryzyko hormonalnej terapii zastępczej

Wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wydaje się dotyczyć doustnej drogi podania klasycznej dawki estrogenów. Jest powikłaniem rzadkim przed 60. rokiem życia, zależy od BMI. Po odstawieniu obserwuje się szybki powrót ryzyka do wartości wyjściowych, co świadczy o przejściowym wpływie na parametry krzepnięcia, a nie o uszkodzeniu ściany naczyniowej.

Ryzyko terapii obejmuje mały wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego, zależny od czasu rozpoczęcia HTZ oraz – jak się wydaje – również od wieku kobiety i dawki estrogenów.

Ryzyko nowotworowe HTZ dotyczy przede wszystkim wzrostu ryzyka raka piersi, który obserwuje się po 3–5 latach terapii estrogenowo-progestagenowej, a którego nie stwierdzono po 7 latach stosowania terapii samym estrogenem. Stąd płynie wniosek i zalecenie NAMS dotyczące zróżnicowania okresu bezpieczeństwa w zależności od typu HTZ oraz nacisk na włączanie progestagenu – prawdopodobnie lepiej w formie sekwencyjnej, a nie ciągłej – wyłącznie u kobiet z zachowaną macicą.

Bilans korzyści i ryzyka HTZ wskazuje na ogólnie dobroczynny wpływ terapii u większości kobiet w wieku okołomenopauzalnym we względnie dobrym stanie zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
2. Genazzani AR, Gambaciani M, van der Mooren MJ, et al. Critical comments. *Maturitas* 2003; 44: 11-8.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
4. Lenfant F, Trémollières F, Gourdy P, Arnal JF. Timing of the vascular actions of estrogens in experimental and human studies: why protective early, and not when delayed? *Maturitas* 2011; 68: 165-73.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
6. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
7. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-14.
8. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
9. Fenton A, Panay N. The Women's Health Initiative – a decade of Progress. *Climacteric* 2012; 15: 205.
10. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. *Fertil Steril* 2012; 98: 313-4.