

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερόνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Μέχρι πρόσφατα, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης εθεωρείτο ότι μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πρόσφατα, όμως, η μελέτη Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial (WHI),¹ που είχε σχεδιαστεί με πρωταρχικό στόχο την εκτίμηση της επίδρασης της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διακόπηκε, καθώς διαπιστώθηκε ότι ο σφαιρικός στατιστικός δείκτης έδειχνε ότι οι κίνδυνοι από τη θεραπεία υποκατάστασης υπερέβαιναν τα οφέλη και ότι ο στατιστικός δείκτης για την εμφάνιση διηθητικού καρκινώματος του μαστού υπερέβαινε το προκαθορισμένο όριο διακοπής. Η μελέτη είχε σχεδιαστεί για να διαρκέσει 8 έτη και διακόπηκε, όσον αφορά στο σκέλος της συνδυασμένης χορήγησης οιστρογόνων και προγεστερόνης, μετά από 5,2 έτη. Παρατηρήθηκε ότι ο απόλυτος επιπλέον κίνδυνος ανά 10.000 άτομα/έτη, που μπορούσε να αποδοθεί στη χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης, ήταν 7 επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου, 8 εγκεφαλικά επεισόδια, 8 θρομβοεμβολικά επεισόδια και 8 περιστατικά διηθητικού καρκινώματος του μαστού. Η απόλυτη ελάττωση του κινδύνου ανά 10.000 άτομα/έτη ήταν 6 περιστατικά καρκινώματος του κόλου και 5 κατάγματα του ισχίου. Οι συνολικοί κίνδυνοι υπερέβησαν τα οφέλη από τη συνδυασμένη χρήση οιστρογόνων και προγεστερόνης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 5,2 ετών σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η θνητότητα, όμως, από όλες τις αιτίες δεν επηρεάστηκε. Η διακοπή της μελέτης WHI προκάλεσε, όπως είναι φυσικό, πολλές αντιδράσεις στα μέσα μαζικής ενημέρωσης

και τον επιστημονικό κόσμο. Όλα τα έγκυρα επιστημονικά περιοδικά τοποθετήθηκαν στο θέμα με άρθρα τους και είναι χαρακτηριστικό ότι τον Ιούλιο του 2002 εμφανίστηκαν στο περιοδικό *Science* 2 άρθρα με το θέμα αυτό.^{2,3} Η μελέτη WHI δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *JAMA* τον Ιούλιο του 2002. Τον Αύγουστο του 2002 δημοσιεύτηκε στο ίδιο περιοδικό μια μετα-ανάλυση, που αφορούσε στη χορήγηση μετεμμηνοπαυσιακής θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερόνη.⁴ Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες χορήγησης ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα και περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο συνολικός σχετικός κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν ελαττωμένος στις γυναίκες που έπαιρναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Η συχνότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά όχι η θνητότητα, ήταν σημαντικά αυξημένη. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν επίσης αυξημένος, όπως και ο κίνδυνος φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Η προστασία από τα οστεοπορωτικά κατάγματα υποστηρίζεται από πολλές μελέτες χορήγησης οιστρογόνων, καθώς και από τα αποτελέσματα της μελέτης WHI. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκινώματος του μαστού. Η συχνότητα καρκινώματος του ενδομητρίου, αλλά όχι η θνητότητα, αυξάνει με τη χορήγηση οιστρογόνων μόνο, αλλά όχι με τη συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Μετα-ανάλυση 18 μελετών έδειξε 20% ελάττωση της συχνότητας του καρκίνου του κόλου σε γυναίκες που είχαν λάβει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Γυναίκες που είχαν μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα παρουσίαζαν βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών. Οι τρέχουσες μελέτες χορήγησης οιστρογόνων και πρόληψης της άνοιας δεν έχουν καταλήξει σε σαφή αποτελέσματα. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης χολοκυστίτιδας αυξήθηκε μετά από 5 έτη χορήγησης οιστρογόνων. Συμπερασματικά, τα οφέλη από τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης συμπεριλαμβάνουν την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων

και του καρκινώματος του ορθού και του κόλου, ενώ η πρόληψη της άνοιας δεν είναι βέβαιη. Στους κινδύνους περιλαμβάνονται τα καρδιαγγειακά επεισόδια, τα εγκεφαλικά επεισόδια, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, το διηθητικό καρκίνωμα του μαστού μετά από 5 ή περισσότερα έτη θεραπείας και η χολοκυστίτιδα. Η μελέτη WHI σχεδιάστηκε με σκοπό τη μελέτη των μακροχρόνιων κινδύνων και οφελών από την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, ειδικότερα σε σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο. Οι γυναίκες που μελετήθηκαν ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 63 έτη, εύρος 50–79 έτη) από τις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στη Μεγάλη Βρετανία ή την Ευρώπη.

Τον Ιούλιο του 2002, οι Stevenson και Whitehead δημοσίευσαν στο περιοδικό *British Medical Journal* άρθρο σύνταξης,⁵ με σκοπό να απαντήσουν στα ερωτήματα και την ανησυχία που προκλήθηκε. Οι συγγραφείς καθιστούν τις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, καθώς παρατηρούν ότι οι απόλυτοι κίνδυνοι στη μελέτη WHI ήταν πολύ μικροί. Αναφέρουν επίσης ότι τα ευρήματα μπορεί να μεταβληθούν, αν χρησιμοποιηθούν άλλοι τύποι ή μικρότερες δόσεις ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στη WHI. Η μελέτη WHI περιελάμβανε ένα σκέλος, στο οποίο χορηγούνταν μόνο οιστρογόνα σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή και το σκέλος αυτό δεν διακόπηκε. Κατά συνέπεια, είναι αναγκαία η διερεύνηση της επίδρασης της οξικής μεδροξυπρογεστερόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ειδικά, όσον αφορά στη στεφανιαία νόσο, η δόση και το είδος του οιστρογόνου και ο τύπος του προγεσταγόνου μπορεί να είναι κρίσιμα. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν αυξάνει σημαντικά, παρά μόνο μετά από 4 έτη θεραπείας. Η βραχυχρόνια χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης δεν θα πρέπει να δημιουργεί ανησυχία. Η μακροχρόνια ορμονική θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να χορηγείται εξατομικευμένα, ανάλογα με τις ανάγκες και τους παράγοντες κινδύνου της εκάστοτε ασθενούς, ειδικότερα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Οι γυναίκες που ήδη λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να επανεξεταστούν. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη χρήση εναλλακτικών μορφών ως προς την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, όπως είναι η τιβολόνη και η ραλοξιφαίνη, χρήζουν διερεύνησης.

Οι Herrington et al⁶ ανίχνευσαν επίδραση πολυμορφισμών στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα των

οιστρογόνων α στη μεταβολή της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), η οποία παρατηρείται μετά από χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα. Ακόμη, σε μελέτη μετεμμηνοπauσιακών γυναικών με υπέρταση, που ελάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, βρέθηκε ότι μετάλλαξη γονιδίου της προθρομβίνης συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου.⁷ Προτείνεται, επομένως, η μελλοντική χρήση γενετικών δεικτών για την εξατομίκευση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης.⁸ Επειδή είναι σαφές ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ελαττώνει την αποτελεσματικότητα του πληθυσμιακού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού και προκαλεί καρκίνο του μαστού σε γυναίκες άνω των 50 ετών, προτείνονται εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης,⁹ όπως είναι η χορήγηση του προγεσταγόνου ενδομητρίως σε συνδυασμό με τη συστηματική χορήγηση των οιστρογόνων, που θα μπορούσε να ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Συμπερασματικά, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση μπορεί να χρησιμοποιείται με τη δέουσα προσοχή για την αντιμετώπιση των εμμηνόπauσιακών συμπτωμάτων αλλά και την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία αυτή μπορεί να συμβάλει στην ελάττωση της εμφάνισης του καρκίνου του εντέρου και πιθανόν στην πρόληψη της άνοιας.¹⁰ Η έναρξη ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των κινδύνων και των οφελών για την κάθε ασθενή ατομικά. Γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ειδικά σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης, και να υποβάλλονται σε μαστογραφία. Εναλλακτικά σκευάσματα οιστρογόνων ή συζευγμένα οιστρογόνα σε μικρότερες δόσεις και με εναλλακτικές οδούς χορήγησης θα πρέπει να μελετηθούν όσον αφορά στην επίδρασή τους στην υγεία των μετεμμηνοπauσιακών γυναικών και, ειδικότερα, όσον αφορά στην επίδρασή τους στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Με βάση τις μελέτες αυτές θα προκύψουν νέες οδηγίες και ενδείξεις για τη χορήγηση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση, ώστε οι ασθενείς να αποκομίζουν από τη θεραπεία αυτή τα περισσότερα δυνατά οφέλη με τους μικρότερους κατά το δυνατό κινδύνους.

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

*Ενδοκρινολογικό Τμήμα ΓΝ Αθηνών
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ*

1. 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, 288:321–333
 2. NELSON HD, HUMPHREY LL, NYGREN P, TEUTSCH SM, ALLAN JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002, 288:872–881
 3. ENSERINK M. Women's health. The vanishing promises of hormone replacement. *Science* 2002, 297:325–326
 4. ENSERINK M. Despite safety concerns, UK hormone study to proceed. *Science* 2002, 297:492
 5. STEVENSON JC, WHITEHEAD MI. Hormone replacement therapy. *Br Med J* 2002, 325:113–114
 6. HERRINGTON DM, HOWARD TD, HAWKINS GA, REBOUSSIN DM, XU J, ZHENG SL ET AL. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med* 2002, 346:967–975
 7. PSATY BM, SMITH NL, LEMAITRE RN, VOS HL, HECKBERT SR, LACROIX AZ ET AL. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001, 285:906–913
 8. KRAUS RM. Individualized hormone-replacement therapy? *N Engl J Med* 2002, 346:1017–1018
 9. DIXON JM. Hormone replacement therapy and the breast. *Br Med J* 2001, 323:1381–1382
 10. FILLIT HM. The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 2002, 162:1934–1942
-