

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης Νεότερα δεδομένα

Λόγω της διάστασης απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ), πρόσφατα η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στην ΟΘΥ. Στις γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση πριν από τα 45 έτη, συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι τα 50 έτη. Η ΟΘΥ σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, όταν χορηγηθεί σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, όπου το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής. Ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερόνης συσχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας σε γυναίκες με υστερεκτομή που έλαβαν μόνο οιστρογόνα. Η ΟΘΥ αυξάνει τον κίνδυνο για εγκεφαλικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια, όμως ο κίνδυνος αυτός είναι πολύ μικρός σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών. Η ΟΘΥ παραμένει η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, έχει ευεργετική επίδραση στο συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη στην ποιότητα ζωής και στη σεξουαλικότητα. Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου και για όλα τα κατάγματα (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση). Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, ενώ έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο. Η ΟΘΥ ελαττώνει τη θνησιμότητα (κατά περίπου 30%) όταν οι γυναίκες αρχίζουν τη θεραπεία σε ηλικία <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από τη στεφανιαία νόσο. Συνεπώς, με βάση τα νεότερα δεδομένα, η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση και με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η απόφαση να αρχίσει μια γυναίκα την ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση είναι ένα βιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει ως φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης, συνεπώς δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως νόσος. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης είναι τα 49–51 έτη, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών στις ευρωπαϊκές χώρες είναι περίπου τα 76–81 έτη. Συνεπώς, οι περισσότερες γυναίκες θα ζήσουν ένα μεγάλο μέρος της ζωής τους στη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο. Καθίσταται λοιπόν αναγκαίο να μελετηθούν και να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά τα συμπτώματα και οι συνέπειες της εμμηνόπαυσης. Στην εμμηνόπαυση, η δεξαμενή των ωοθυλακίων έχει πλέον εξαντληθεί και έχει μειωθεί η παραγωγή των οιστρογόνων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμμηνόπαυση μπορεί

να προκληθεί ιατρογενώς από χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών ή από φαρμακευτική θεραπεία.

Τα οιστρογόνα επιδρούν στους ιστούς-στόχους τους, όπως στον εγκέφαλο, στο σκελετό, στο δέρμα, στο καρδιαγγειακό και στο ουρογεννητικό σύστημα. Τόσο η ελάττωσή τους με την εμμηνόπαυση όσο και η θεραπευτική χορήγησή τους επηρεάζουν σημαντικά τους ιστούς-στόχους. Η κλασική δράση των οιστρογόνων περιλαμβάνει τη σύνδεσή τους με ειδικούς υποδοχείς στο κυτταρόπλασμα, το σύμπλεγμα ορμόνη-υποδοχέας μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου, όπου συνδέεται σε ειδικές θέσεις στο DNA (γενωμική δράση). Κάποιες ταχείες οιστρογονικές δράσεις –στο ενδοθήλιο, στο μαστό και αλλού– επιτελούνται μέσω μεμβρανικών υποδοχών των οιστρογόνων και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(5):776–782
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(5):776–782

Ε. Κούστα,
Γ. Τόλης

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»,
Αθήνα

Hormone replacement therapy:
An update

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Εγκεφαλικά επεισόδια
Θρομβοεμβολικά επεισόδια
Καρκίνος μαστού
Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
Στεφανιαία νόσος

Υποβλήθηκε 10.2.2010
Εγκρίθηκε 23.2.2010

χαρακτηρίζονται ως μη γενωμικές δράσεις.¹ Είναι πιθανόν οι μη γενωμικές δράσεις να δρουν συμπληρωματικά προς τις γενωμικές δράσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγούν και σε μεταγραφή του DNA.¹

Τα τελευταία 10 χρόνια, υπήρξε διάσταση απόψεων σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ). Μετά από την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της προοπτικής και της τυχαιοποιημένης μελέτης Women's Health Initiative (WHI), το 2002, αμφισβητήθηκε το όφελος από τη χρόνια χρήση της ΟΘΥ, λόγω των κινδύνων που παρατηρήθηκαν, χωρίς να ληφθεί αρχικά υπ' όψη η μεγάλη ηλικία των ασθενών που μελετήθηκαν (εύρος ηλικίας 50–79 έτη, μέση±SD ηλικία 63,2±7,1 έτη).² Το πρώτο σκέλος της μελέτης WHI περιελάμβανε 16.608 γυναίκες, από τις οποίες 8.506 έλαβαν συζευγμένα οιστρογόνα και οξική μεδροξυπρογεστερόνη και 8.102 έλαβαν placebo. Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες, ένα σημαντικό ποσοστό (26%) των γυναικών είχαν λάβει ΟΘΥ στο παρελθόν, ενώ ένα μέρος των γυναικών είχαν ήδη γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).² Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, μετά από 5,6 έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που είχαν λάβει ΟΘΥ, παρ' όλο που μειώθηκε ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου και για κατάγματα.² Παρά τον αυξημένο κίνδυνο για τα παραπάνω νοσήματα δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων.² Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης συμμετείχαν γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή και έλαβαν μόνο συζευγμένα οιστρογόνα (5.310 γυναίκες) ή placebo (5.429 γυναίκες).³ Και αυτή η μελέτη τερματίστηκε νωρίτερα, μετά από 7 περίπου έτη, λόγω αυξημένου κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή στις γυναίκες που είχαν λάβει ΟΘΥ, αλλά όχι για καρκίνο του μαστού και στεφανιαία νόσο.³ Έκτοτε, υπήρξε μια σημαντική αλλαγή στη συνταγογράφηση της ΟΘΥ, με αποτέλεσμα να περιοριστεί η χρήση της στη «συντομότερη διάρκεια που απαιτείται» και «με την ελάχιστη αποτελεσματική δοσολογία». Στα επόμενα χρόνια, όμως, όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση των αποτελεσμάτων της WHI, παρατηρήθηκε διαφοροποίηση αυτών ανάλογα με την ηλικία έναρξης της ΟΘΥ. Η Διεθνής Εταιρεία Εμμηνόπαυσης (International Menopause Society, IMS), κατά τα έτη 2007 και 2009, προχώρησε σε μια ανασκόπηση των μελετών και κατέληξε σε κατευθυντήριες οδηγίες, σε μια προσπάθεια να υπάρξει ισορροπημένη προσέγγιση και ερμηνεία όλων των επιστημονικών δεδομένων σχετικά με την ΟΘΥ.⁴⁻⁶

2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η ΟΘΥ πρέπει να αποτελεί τμήμα μιας συνολικής θεραπευτικής προσέγγισης που στοχεύει στη διατήρηση της υγείας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και περιλαμβάνει βελτίωση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή, άσκηση, μείωση του καπνίσματος και του οινοπνεύματος.⁴ Η ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται ανάλογα με τα συμπτώματα και την ανάγκη για πρόληψη, με βάση το ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο, καθώς και τις προτιμήσεις και τις προσδοκίες της κάθε γυναίκας. Θα πρέπει να εξηγούνται, με απλούς όρους, κατά προτίμηση με απόλυτους αριθμούς και όχι ως σχετικός κίνδυνος, οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την ΟΘΥ, ώστε η απόφαση που θα ληφθεί να είναι καλά τεκμηριωμένη και ελεύθερη από προκαταλήψεις. Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Δεν υπάρχουν υποχρεωτικά όρια σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας.⁴ Η απόφαση να συνεχιστεί ή να διακοπεί η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται.

Οι γυναίκες που παρουσιάζουν εμμηνόπαυση πριν από την ηλικία των 45 ετών, αλλά ακόμη περισσότερο πριν από τα 40 έτη, έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και οστεοπόρωσης. Σε αυτές τις γυναίκες συνιστάται να δοθεί ΟΘΥ τουλάχιστον μέχρι την κανονική ηλικία της εμμηνόπαυσης.⁴

Η ΟΘΥ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ορμονικών προϊόντων και οδών χορήγησης, με δυναμικά διαφορετικούς κινδύνους και οφέλη. Σε γενικές γραμμές, συνιστάται να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, παρ' όλο που δεν έχουν τεκμηριωθεί οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των χαμηλότερων δόσεων.^{4,5}

Η προγεστερόνη πρέπει να προστίθεται στο οιστρογόνο σε όλες τις γυναίκες που διατηρούν τη μήτρα για πρόληψη υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου.^{7,8} Μολονότι η προγεστερόνη προστατεύει το ενδομήτριο, εμφανίζει μειονεκτήματα κυρίως όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Όταν χορηγούνται κολπικά οιστρογόνα σε χαμηλή δόση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που έχουν σχέση με την ατροφία του κολπικού επιθηλίου, δεν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση προγεστερόνης.^{4,5}

Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα (DHEA και τεστοστερόνη) έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που αφορούν στην ποιότητα της ζωής και τη σεξουαλική δυσλειτουργία. Δεν έχει τεκμηριωθεί το όφελος αυτής της θεραπείας στο σύνολο των γυναικών, γι'

αυτό και δεν συνιστάται. Η συγκεκριμένη θεραπεία έχει τεκμηριωμένο όφελος μόνο για τις γυναίκες με ανεπάρκεια επινεφριδίων ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή.^{9,10}

3. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

3.1. Γενικά

Η ΟΘΥ παραμένει η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα από το ουροποιογεννητικό σύστημα που οφείλονται στην έλλειψη οιστρογόνων.^{4,5} Με την ΟΘΥ μπορούν να βελτιωθούν και άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως μυαλγίες, συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές ύπνου. Η ΟΘΥ έχει ευεργετική επίδραση στο συνδετικό ιστό, στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, σε ορισμένες περιπτώσεις δε στην ποιότητα ζωής και στη σεξουαλικότητα.^{4,5}

Η ΟΘΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος.^{2,11} Είναι πιθανόν η συνεχής χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.⁷

Η ΟΘΥ βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη.^{12,13} Επίσης, η ΟΘΥ –ιδιαίτερα τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα– έχει θετική επίδραση στα λιπίδια και στο μεταβολικό σύνδρομο.¹³

Η ΟΘΥ αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε πολύ μικρό βαθμό ή καθόλου, ενώ η ήπια υπέρταση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ΟΘΥ. Ωστόσο, συνιστάται η αρτηριακή πίεση να είναι ρυθμισμένη όταν χορηγείται ΟΘΥ.⁶ Ορισμένα προγεσταγόνα που ανταγωνίζονται τον υποδοχέα της αλδοστερόνης, όπως είναι η δροσπιρενόνη, ενδεχομένως να βελτιώνουν την αρτηριακή πίεση.¹⁴

Η επίδραση της ΟΘΥ στη γνωσιακή λειτουργία παραμένει υπό διερεύνηση, είναι όμως πιθανόν να υπάρχουν οφέλη όταν χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης.¹⁵ Σε μεγαλύτερες γυναίκες, ιδιαίτερα στις γυναίκες με προϋπάρχουσα γνωστική διαταραχή, η ΟΘΥ δεν ωφελεί τη γνωσιακή λειτουργία, ενώ είναι πιθανό να την επιδεινώνει (όπως αναφέρεται στη μελέτη WHI).^{15,16} Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται ότι, όταν η ΟΘΥ χορηγείται στην έναρξη της εμμηνόπαυσης, μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer.¹⁵

Ένα σημαντικό όφελος από την ΟΘΥ, το οποίο πρέπει να εξηγείται στις γυναίκες, είναι ότι η συγκεκριμένη αγωγή ελαττώνει τη θνησιμότητα (κατά 30% περίπου) όταν η

χορήγησή της αρχίζει σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών, ίσως λόγω προστασίας από τη στεφανιαία νόσο.^{17,18}

3.2. Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Η ΟΘΥ είναι αποτελεσματική όσον αφορά στην πρόληψη της οστικής απώλειας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση. Η ΟΘΥ μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης όλων των καταγμάτων (που σχετίζονται με την οστεοπόρωση), περιλαμβανομένων των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο.¹⁹ Παρ' όλο που η μείωση της οστικής απώλειας συσχετίζεται με τη δόση του οιστρογόνου, ακόμη και οι χαμηλότερες δόσεις των οιστρογόνων επιδρούν θετικά στην οστική πυκνότητα, στην πλειοψηφία των γυναικών.²⁰ Η ΟΘΥ αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος, ηλικίας <60 ετών και σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση.⁵ Η προστατευτική επίδραση της ΟΘΥ στην οστική πυκνότητα μειώνεται μετά από τη διακοπή της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις όμως παραμένει κάποιος βαθμός προστασίας. Η έναρξη θεραπείας με ΟΘΥ μετά από την ηλικία των 60 ετών δεν συνιστάται με μοναδικό στόχο την πρόληψη των καταγμάτων.

3.3. Στεφανιαία νόσος

Οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα αφορά στο 40% της συνολικής θνησιμότητας σε γυναίκες, ενώ ο καρκίνος του μαστού μόνο στο 5%.²¹ Στη μελέτη WHI, στο σύνολο των ασθενών (που έλαβαν συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερόνης) παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο.² Όμως, λεπτομερέστερη ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η επίδραση της ΟΘΥ στα καρδιαγγειακά νοσήματα διαφέρει σε σχέση με την ηλικία κατά την οποία χορηγείται και ανάλογα με τα έτη που έχουν μεσολαβήσει από την εμμηνόπαυση.¹⁷ Σε αρκετές μελέτες (WHI, Nurses Health Study και άλλου) και σε μια εκτεταμένη μετα-ανάλυση (από 23 μελέτες), παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ΟΘΥ (οιστρογόνο σε συνδυασμό με προγεστερόνη, αλλά και μόνο οιστρογόνο) σε γυναίκες ηλικίας 50–59 ετών (<10 ετών από την εμμηνόπαυση) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.^{17,22–24} Ελαττωμένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών παρατηρήθηκε και με τη χορήγηση ραλοξιφαίνης.²⁵ Στη μελέτη WHI, σε μια υποομάδα των γυναικών με υστερεκτομή που ελέγχθηκαν με αξονική τομογραφία καρδιάς, ηλικίας 50–59 ετών, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα για 7 περίπου χρόνια είχαν λιγότερες

ασβεστώσεις στα στεφανιαία αγγεία (που είναι δείκτης αθηρωμάτωσης), 1 έτος μετά από τη διακοπή της θεραπείας, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία.²⁶ Είναι λοιπόν πιθανόν η ΟΘΥ να επιβραδύνει τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Όμως, η χορήγηση της ΟΘΥ 10–20 έτη μετά από την εμμηνόπαυση, όπως συνέβη σε ορισμένες γυναίκες στη μελέτη WHI, όταν το ενδοθήλιο έχει ήδη υποστεί τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να είναι επιβλαβής.¹⁷ Στις συγκεκριμένες γυναίκες παρατηρήθηκε ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επίσης, αυξημένο κίνδυνο έχουν οι γυναίκες με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, η ΟΘΥ δεν πρέπει να χορηγείται σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο.

Συνεπώς, είναι πιθανόν όταν η ΟΘΥ χορηγείται σε γυναίκες με υγιές ενδοθήλιο, όπως συμβαίνει στις περισσότερες γυναίκες που βρίσκονται πλησίον της εμμηνόπαυσης, να εμφανίζει καρδιοπροστατευτική δράση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μακροπρόθεσμη χορήγησή της έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα στεφανιαία αγγεία και είναι πιθανό να επιβραδύνει τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

3.4. Καρκίνος μαστού

Η συσχέτιση καρκίνου του μαστού και ΟΘΥ παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη. Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση οιοπνεύματος και η έλλειψη κίνησης αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.²⁷ Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού από την ΟΘΥ καλό είναι να εξηγούνται και να αξιολογούνται αναλογικά με τους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, ώστε να γίνεται αντιληπτό το πραγματικό μέγεθος του κινδύνου και να μην υπερεκτιμάται.²⁷

Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού από τη χορήγηση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεστερόνη.¹¹ Σε μια μετα-ανάλυση από 51 επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος εξαρτάται από τη διάρκεια της θεραπείας.²⁸ Στη μελέτη WHI παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού στο συνολικό πληθυσμό. Ωστόσο, όταν έγινε λεπτομερέστερη ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν αυξημένος μόνο στην υποομάδα των γυναικών που είχαν λάβει ΟΘΥ παλαιότερα, και όχι στις γυναίκες που έλαβαν ΟΘΥ για πρώτη φορά.²⁹ Ενδεχομένως, ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού να επηρεάζεται και από το είδος της προγεστερόνης που θα χορηγηθεί. Αναφέρεται ότι ο

κίνδυνος είναι μικρότερος με τη χορήγηση φυσικής προγεστερόνης ή διυδρογεστερόνης, σε αντιδιαστολή με τα συνθετικά προγεσταγόνα.³⁰

Στις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή και έλαβαν αγωγή μόνο με οιστρογόνα, ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας.^{31,32} Δεδομένα από τη WHI και τη Nurses' Health Study δείχνουν ότι η χορήγηση οιστρογόνων, για μεγάλο χρονικό διάστημα (7–15 έτη), δεν αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.^{31,32} Στη μελέτη WHI παρατηρήθηκε μικρή μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού στο σύνολο των γυναικών που έλαβαν ΟΘΥ σε σύγκριση με τις γυναίκες εκείνες που έλαβαν placebo (Hazard ratio, HR) 0,77, στατιστικά μη σημαντική διαφορά).³¹ Είναι ενδιαφέρον ότι στην υποομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει ΟΘΥ στο παρελθόν παρατηρήθηκε μικρότερος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν placebo (HR 0,65, στατιστικά σημαντική διαφορά).³¹ Σε ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρεται ότι ο κίνδυνος για τον καρκίνο του μαστού μπορεί να αυξηθεί μετά από 5 χρόνια θεραπείας, ενώ στη Nurses' Health Study αναφέρεται ότι πιθανόν να αυξηθεί μόνο μετά από 15–20 χρόνια θεραπείας.^{28,32}

Η αύξηση της πυκνότητας των μαστών στη μαστογραφία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η ΟΘΥ –περισσότερο ο συνδυασμός οιστρογόνου και προγεστερόνης– αυξάνει την πυκνότητα των μαστών, όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι οι εν λόγω γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.^{5,33} Η θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού είναι μικρότερη στις γυναίκες που ελάμβαναν ΟΘΥ σε σύγκριση με εκείνες που δεν ελάμβαναν ΟΘΥ, όταν έγινε η διάγνωση.³⁴ Για ποιο λόγο παρατηρείται μειωμένη θνητότητα του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ δεν είναι γνωστό. Ενδεχομένως, εξαιτίας της συστηματικής παρακολούθησης και της έγκαιρης διάγνωσης ή επειδή οι όγκοι στις γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ πιθανόν να είναι λιγότερο επιθετικοί ή και να ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία.³⁴

Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μειώνεται μετά από τη διακοπή της ΟΘΥ.^{28,35} Πέντε χρόνια μετά από τη διακοπή της ΟΘΥ, ο κίνδυνος δεν είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία.²⁸

Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για να αναπτυχθεί ο καρκίνος του μαστού απαιτούνται χρόνια. Χρειάζονται 5–10 έτη –ίσως και δύο δεκαετίες– για να μετατραπεί ένα προκαρκινωματώδες στάδιο σε καρκίνο μαστού, που μπορεί να διαγνωστεί κλινικά.¹¹ Συνεπώς, η ΟΘΥ πιθανόν να προάγει και όχι να προκαλεί την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.¹¹

3.5. Καρκίνος ωοθηκών

Σε αρκετές μελέτες, αλλά όχι σε όλες, αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘΥ.^{11,36,37} Τα συμπεράσματα είναι ακόμη αντικρουόμενα και το θέμα παραμένει υπό μελέτη.

3.6. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Η συσχέτιση της ΟΘΥ με τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων παραμένει υπό μελέτη. Τα έως τώρα δεδομένα, από πολλές μελέτες, συνηγορούν στο γεγονός ότι η ΟΘΥ στο σύνολο των γυναικών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων. Παρ' όλα αυτά, ο συγκεκριμένος κίνδυνος, αν υπάρχει, είναι πολύ μικρός σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών.⁶ Στη μελέτη WHI παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για εγκεφαλικά επεισόδια στο συνολικό πληθυσμό (HR 1,33).¹⁷ Όμως, ο κίνδυνος δεν ήταν σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες ηλικίας 50–59 ετών (HR 1,13), ενώ δεν υπήρχε κίνδυνος στην υποομάδα των γυναικών ηλικίας 50–59 ετών που έλαβαν μόνο οιστρογόνα (HR 0,89).¹⁷ Στη Nurses' Health Study παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια σε όλες τις ηλικίες, όμως στην υποομάδα των γυναικών που έλαβε μικρές δόσεις οιστρογόνων δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου.³⁸

3.7. Θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική εμβολή

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της ΟΘΥ, ο κίνδυνος όμως είναι πολύ μικρός σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών.³⁹ Ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία, συσχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία, αφορά κυρίως στην από του στόματος χορήγηση των οιστρογόνων, ενώ με τη διαδερμική χορήγηση μειώνεται σημαντικά.^{39–42} Σε γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων –λόγω παχυσαρκίας ή γνωστής θρομβοεμβολικής νόσου– συνιστάται η διαδερμική και όχι η από του στόματος χορήγηση οιστρογόνων. Επιπλέον, ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι

πιθανό να εξαρτάται και από το είδος της προγεστερόνης (μικρότερος με ορισμένα σκευάσματα, όπως η φυσική προγεστερόνη).⁴⁰

Γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα, όπως ο παράγοντας V Leiden, η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης και, όπως παρατηρήθηκε πρόσφατα, ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP3A5.^{41,43} Το γονίδιο CYP3A5 κωδικοποιεί το αντίστοιχο κυτόχρωμα, το οποίο συμβάλλει στο μεταβολισμό των οιστρογόνων στο ήπαρ.⁴³

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, εκφράστηκαν σημαντικές επιφυλάξεις και συχνά παρανοήσεις σχετικά με την ΟΘΥ. Η ΟΘΥ, όπως ισχύει για όλα τα φάρμακα, έχει οφέλη και κινδύνους. Τα τελευταία όμως χρόνια τονίστηκαν οι κίνδυνοι και υπήρξε παραπληροφόρηση τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών από τον ιατρικό τύπο και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Καταβάλλεται μια σημαντική προσπάθεια από τη Διεθνή Εταιρεία Εμμηνόπαυσης και από άλλους φορείς να υπάρξει σωστή ενημέρωση τόσο των ιατρών όσο και των ασθενών για τα νέα δεδομένα που αφορούν στην ΟΘΥ. Έχει σημασία να τονιστεί ότι η ασφάλεια της ΟΘΥ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία. Από τα νέα δεδομένα και τον επανέλεγχο των παλαιότερων μελετών προκύπτει ότι για τις περισσότερες γυναίκες η ΟΘΥ, όταν χορηγείται μέσα σε λίγα χρόνια από την εμμηνόπαυση και με σαφείς ενδείξεις, έχει περισσότερα οφέλη παρά κινδύνους. Η συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται σημαντικά μετά από την εμμηνόπαυση και τώρα πλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΟΘΥ μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Μια σημαντική παρατήρηση, η οποία πρέπει να τονίζεται στις γυναίκες, είναι ότι η ΟΘΥ ελαττώνει τη θνησιμότητα (κατά 30% περίπου) όταν χορηγείται σε γυναίκες ηλικίας <60 ετών. Η απόφαση να αρχίσει μια γυναίκα την ΟΘΥ πρέπει να εξατομικεύεται και σε περίπτωση έναρξής της απαιτείται τακτική παρακολούθηση.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy: An update

E. KOUSTA, G. TOLIS

Department of Endocrinology, "Hippokrateion" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(5):776–782

Because of the discrepancies in opinions about the benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT), recently the International Menopause Society formulated a consensus statement concerning HRT. For women experiencing

menopause before the age of 45 years, HRT is recommended until at least the age of 50 years. HRT in women <60 years of age reduces the risk of coronary heart disease, but it may be harmful when administered to older women in whom the endothelium has already undergone the process of atherosclerosis. Combined estrogen and progesterone therapy may lead to a small increase in the risk for breast cancer, but the risk for breast cancer has been shown to be not increased, or increased only slightly after several years of treatment in women treated with estrogen only following hysterectomy. HRT increases the risk of stroke and thromboembolism, but this risk is very low among women aged <60 years. HRT remains the most effective treatment for the vasomotor symptoms of menopause, it has a beneficial effect on connective tissue, skin, joints and intervertebral discs, and in some cases on the quality of life and sexuality. HRT reduces the risk of colorectal cancer and the incidence of all fractures (related to osteoporosis). HRT improves insulin resistance, reduces the risk of type 2 diabetes mellitus and has a positive effect on lipid levels and the metabolic syndrome. HRT lowers mortality by approximately 30% when administered to women aged <60 years, possibly due to protection from coronary heart disease. According to current recommendations, when indicated, and when administered within a few years after menopause, HRT is associated with more benefits than risks. The decision to treat a woman with HRT should be individualized and women on HRT should have regular follow up.

Key words: Breast cancer, Coronary heart disease, Hormone replacement therapy, Stroke, Venous thromboembolism

Βιβλιογραφία

1. LEVIN ER. Genome and hormones: Gender differences in physiology. Invited review: Cell localization, physiology, and non-genomic actions of estrogen receptors. *J Appl Physiol* 2001, 91:1860–1867
2. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL, LaCROIX AZ, KOOPERBERG C, STEFANICK ML 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, 288:321–333
3. ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR, BASSFORD T, BERESFORD SA, BLACK H ET AL. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1701–1712
4. BOARD OF THE INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, PINES A, STURDEE DW, BIRKHÄUSER MH, SCHNEIDER HP, GAMBACCIANI M ET AL. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007, 10:181–194
5. PINES A, STURDEE DW, BIRKHÄUSER MH, de VILLIERS T, NAFTOLIN F, GOMPEL A ET AL. HRT in the early menopause: Scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008, 11:267–272
6. WRITING GROUP ON BEHALF OF WORKSHOP CONSENSUS GROUP. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric* 2009, 12:368–377
7. WEIDERPASS E, ADAMI HO, BARON JA, MAGNUSSON C, BERGSTRÖM R, LINDGREN A ET AL. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1131–1137
8. LETHABY A, SUCKLING J, BARLOW D, FARQUHAR CM, JEPSON RG, ROBERTS H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, (3):CD000402
9. BURGER HG, PAPALIA MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health* 2006, 3:73–78
10. PANJARI M, DAVIS SR. DHEA therapy for women: Effect on sexual function and wellbeing. *Hum Reprod Update* 2007, 13:239–248
11. DIETEL M, LEWIS MA, SHAPIRO S. Hormone replacement therapy: Pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: A mini-review. *Hum Reprod* 2005, 20:2052–2060
12. PENTTI K, TUPPURAINEN MT, HONKANEN R, SANDINI L, KRÖGER H, ALHAVA E ET AL. Hormone therapy protects from diabetes: The Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:979–983
13. SALPETER SR, WALSH JM, ORMISTON TM, GREYBER E, BUCKLEY NS, SALPETER EE. Meta-analysis: Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006, 8:538–554
14. PALACIOS S, FOIDART JM, GENAZZANI AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006, 55:297–307
15. HENDERSON VW. Cognitive changes after menopause: Influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol* 2008, 51:618–626
16. SHUMAKER SA, LEGAULT C, KULLER L, RAPP SR, THAL L, LANE DS ET AL. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004, 291:2947–2958
17. ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, WU L, BARAD D, BARNABEI VM ET AL. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007, 297:1465–1477
18. SALPETER SR, WALSH JM, GREYBER E, ORMISTON TM, SALPETER EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004, 19:791–804

19. JACKSON RD, WACTAWSKI-WENDE J, LaCROIX AZ, PETTINGER M, YOOD RA, WATTS NB ET AL. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006, 21:817–828
20. HUANG AJ, ETTINGER B, VITTINGHOFF E, ENSRUD KE, JOHNSON KC, CUMMINGS SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007, 22:1791–1797
21. MURPHY SL. Deaths: Final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000, 48:1–105
22. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006, 15:35–44
23. SALPETER SR, WALSH JM, GREYBER E, SALPETER EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006, 21:363–366
24. HODIS HN. Assessing benefits and risks of hormone therapy in 2008: New evidence, especially with regard to the heart. *Cleve Clin J Med* 2008, 75(Suppl 4):S3–S12
25. COLLINS P, MOSCA L, GEIGER MJ, GRADY D, KORNITZER M, AMEWOU-ATISSO MG ET AL. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: Results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009, 119:922–930
26. MANSON JE, ALLISON MA, ROSSOUW JE, CARR JJ, LANGER RD, HSIA J ET AL. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007, 356:2591–2602
27. KUHL H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004, 7:319–322
28. ANONYMOUS. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997, 350:1047–1059
29. CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL, LANGER RD, STEFANICK ML, GASS M, LANE D ET AL. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003, 289:3243–3253
30. FOURNIER A, BERRINO F, RIBOLI E, AVENEL V, CLAVEL-CHAPELON F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005, 114:448–454
31. STEFANICK ML, ANDERSON GL, MARGOLIS KL, HENDRIX SL, RODABOUGH RJ, PASKETT ED ET AL. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006, 295:1647–1657
32. CHEN WY, MANSON JE, HANKINSON SE, ROSNER B, HOLMES MD, WILLETT WC ET AL. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006, 166:1027–1032
33. BOYD NF, ROMMENS JM, VOGT K, LEE V, HOPPER JL, YAFFE MJ ET AL. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005, 6:798–808
34. NEWCOMB PA, EGAN KM, TRENTHAM-DIETZ A, TITUS-ERNSTOFF L, BARON JA, HAMPTON JM ET AL. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17:864–871
35. CHLEBOWSKI RT, KULLER LH, PRENTICE RL, STEFANICK ML, MANSON JE, GASS M ET AL. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009, 360:573–587
36. ANDERSON GL, JUDD HL, KAUNITZ AM, BARAD DH, BERESFORD SA, PETTINGER M ET AL. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003, 290:1739–1748
37. GREISER CM, GREISER EM, DÖREN M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007, 13:453–463
38. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ, REXRODE K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: Role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008, 168:861–866
39. CANONICO M, PLU-BUREAU G, LOWE GD, SCARABIN PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008, 336:1227–1231
40. CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G, LÉVESQUE H ET AL. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation* 2007, 115:840–845
41. STRACZEK C, OGER E, YON DE JONAGE-CANONICO MB, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G ET AL. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005, 112:3495–3500
42. CUSHMAN M, KULLER LH, PRENTICE R, RODABOUGH RJ, PSATY BM, STAFFORD RS ET AL. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004, 292:1573–1580
43. CANONICO M, BOUAZIZ E, CARCAILLON L, VERSTUYFT C, GUIOCHON-MANTEL A, BECQUEMONT L ET AL. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:3082–3087

Corresponding author:

E. Kousta, 6 S. Arvanitaki street, GR-491 00 Kerkyra, Greece
e-mail: lkousta@otenet.gr