

Ανασκόπηση

Ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση: ποια η θέση της σήμερα;

Δ. Βαβίλης
Δ. Αθάνατος
Κ. Δάμπαλα
Ι.Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση ορμονών για την αντιμετώπιση των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης μετρά ήδη αρκετές δεκαετίες κλινικής εμπειρίας. Τον αρχικό ενθουσιασμό για τα πιθανά πολλαπλά οφέλη της ορμονικής θεραπείας ακολούθησε ο έντονος σκεπτικισμός, ως αποτέλεσμα μελετών που έδειξαν ότι και οι πιθανές ενδείξεις της είναι λιγότερες, αλλά και ο κίνδυνος καρδιογένεσης υπαρκτός. Σήμερα, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας αποδεδειγμένα έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και θεωρείται ασφαλής όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τα guidelines για το σκοπό αυτό.

Όροι ευρετηρίου: ορμονική θεραπεία, ιστορική πορεία, πρόληψη, εμμηνόπαυση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η χορήγηση ορμονών για αντιμετώπιση των επιπτώσεων της εμμηνόπαυσης άρχισε ουσιαστικά από τις αρχές της δεκαετίας του 1960, αν και ήδη από το 1942 είχαν αρχίσει να χρησιμοποιούνται, σε περιορισμένη κλίμακα, οιστρογόνα για αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης. Η κυκλοφορία του βιβλίου “Feminine Forever” το 1966 στις ΗΠΑ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως σταθμός στην ιστορία της χορήγησης ορμονών στην εμμηνόπαυση¹. Στο βιβλίο αυτό υπογραμμίζονταν πως η χρήση οιστρογόνων, πέρα από την καθυστέρηση της γήρανσης και τη βελτίωση της γενικής κατάστασης της μετεμμηνόπαυσιακής γυναίκας, προσφέρει σαφή οφέλη και στην σεξουαλική της ζωή.

Στην αρχή χρησιμοποιήθηκε και καθιερώθηκε για αρκετές δεκαετίες ο όρος «ορμονική θεραπεία υποκατάστασης» (HRT), παρόλο που η εμμηνόπαυση και το γήρας δεν είναι νόσοι, αλλά φυσιολογικές βιολογικές καταστάσεις, και σαφώς δεν μπορεί να υπάρξει παραλληλισμός με άλλες παθολογικές καταστάσεις όπου χορηγείται η ορμόνη που λείπει (π.χ. θυροξίνη σε υποθυρεοειδισμό). Πολύ αργότερα -μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 2000- άρχισε να χρησιμοποιείται ο όρος «ορμονική θεραπεία» (HT), καθώς και οι όροι ET (χορήγηση οιστρογόνων) και EPT (χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου). Υπό την ευρεία έννοια του όρου, θα μπορούσε, τέλος, και η τιμολόνη να περιλαμβάνεται στον όρο HT, δεδομένου ότι η δράση της μπορεί να χαρακτηριστεί, ως προς τον μηχανισμό, ορμονική.

Αρχικά, η χορήγηση ορμονικής θεραπείας στόχευε στην αντιμετώπιση

Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο
«Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Βαβίλης
Πλουτάρχου 6B, Πανόραμα, 55236,
Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 345175
E-mail: vavilis@auth.gr
Κατατέθηκε: 1/2/07
Εγκρίθηκε: 5/5/07

των αγγειοκινητικών ενοχλημάτων κυρίως^{2,3}, σύντομα όμως οι ενδείξεις της ορμονικής θεραπείας επεκτάθηκαν, κυρίως προφυλακτικά, εν μέρει όμως και θεραπευτικά, και σε άλλες καταστάσεις και συγκεκριμένα στην οστεοπόρωση^{4,5}, σε καρδιαγγειακές παθήσεις^{6,7} και στη νόσο του Alzheimer.⁸

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1990, ένας τεράστιος αριθμός μελετών σχετικά με την επίδραση της ορμονικής θεραπείας στα αγγειοκινητικά συμπτώματα, στην απώλεια οστίτη ιστού, στο καρδιαγγειακό σύστημα και στο ΚΝΣ είχε δημοσιευθεί. Θα πρέπει, όμως, να επισημανθεί ότι όλες οι μελέτες ήταν μελέτες αναδρομικές, επιδημιολογικές, παρατήρησης, case-control ή μετα-αναλύσεις. Απουσίαζαν διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, δηλαδή μελέτες με υψηλό ειδικό βάρος βάσει των αρχών της Τεκμηριωμένης Ιατρικής.

Επίσης, ένα άλλο στοιχείο που θα πρέπει να επισημανθεί είναι ότι, στις αρχές της δεκαετίας του 1990, και με δεδομένο ότι ο στόχος της ορμονικής θεραπείας δεν ήταν μόνο οι πάσχουσες και οι υψηλού κινδύνου γυναίκες, αλλά και οι υγιείς, το κόστος ανά έτος ζωής για μία γυναίκα που σωζόταν υπολογιζόταν στα 87.000\$ (διπλάσιο από εκείνο για τον καρκίνο του μαστού)⁹. Εκείνη την εποχή, δηλαδή στις αρχές της δεκαετίας του 1990, υπολογίστηκε ότι 80 εκατομμύρια γυναικών ελάμβαναν ορμονική θεραπεία παγκοσμίως. Θα μπορούσε να λεχθεί, χωρίς να θεωρηθεί υπερβολή, ότι μέχρι τα μέσα ή ακόμα και τα τέλη της δεκαετίας του 1990 η ορμονική θεραπεία εθεωρείτο από την κοινότητα των γυναικολόγων ως ιδιαίτερα ωφέλιμη και ασφαλής για όλες τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με εξαίρεση μόνο το θέμα του καρκίνου του μαστού, για το οποίο υπήρχαν στοιχεία συσχέτισής του, σε μικρό βαθμό, με την ορμονική θεραπεία.

Ένα άλλο στοιχείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι ότι η όλη προσπάθεια αντιμετώπισης των επιπτώσεων της εμμηνοπαύσεως είχε επικεντρωθεί στη φαρμακευτική προσέγγιση, με ελάχιστη μνεία σε όλους τους άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στην ψυχοσωματική υγεία της εμμηνοπαυσιακής γυναίκας, όπως σωστή διατροφή, άσκηση, ψυχολογική υποστήριξη κ.λπ.

Όσον αφορά στη χώρα μας και για εκείνη -πάντοτε την εποχή, ιδιαίτερα μικρό ποσοστό εμμηνοπαυσιακών γυναικών λάμβανε ορμονική θεραπεία και, μάλιστα, για μικρό διάστημα, ενώ παράλληλα υπήρχε έλλειψη συστηματικής και ολοκληρωμένης αντιμετώπισης των κλιμακτηριακών γυναικών¹⁰.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 το οικοδόμημα της ορμονικής θεραπείας άρχισε να κλονίζεται με τη δημοσίευση της πρώτης μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής για την δευτεροπαθή πρόληψη της καρδιακής νόσου (HERS)¹¹. Από τότε αρκετές μικρότερες τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της HERS, χωρίς όμως να αλλάξει τίποτε το ουσιαστικό ως

προς την αξιολόγηση της ορμονικής θεραπείας, έως τον Ιούλιο του 2002, που δημοσιεύθηκε η WHI, μία μεγάλη, τυχαιοποιημένη διπλή μελέτη¹².

ΜΕΛΕΤΕΣ HERS-I¹¹ ΚΑΙ HERS-II¹³

Στη μελέτη HERS-I (η μελέτη HERS-II αποτελεί συνέχεια της HERS-I με παρακολούθηση των γυναικών για 2,7 επιπλέον χρόνια) πήραν μέρος 2.763 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 67 ετών, που έλαβαν αγωγή για 4,7 χρόνια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου δεν άσκησε δευτερογενή πρόληψη, αντίθετα δε τον πρώτο χρόνο παρατηρήθηκε επιδείνωση. Τα αποτελέσματα της HERS-II επιβεβαίωσαν εκείνα της HERS-I.

ΜΕΛΕΤΗ WHI

Πρόκειται για τη μεγαλύτερη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (16.608 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέση ηλικία 67 χρόνια), στην οποία εκτιμήθηκε η δράση της ορμονικής θεραπείας σε πληθώρα καταληκτικών σημείων. Ύστερα από 42 μήνες η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, καθώς θεωρήθηκε ότι το σύνολο των δυσμενών επιπτώσεων στο καρδιαγγειακό και στο μαστό ξεπερνούσε τα οφέλη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι δύο αυτές μελέτες, κυρίως η WHI, κλόνισαν κυριολεκτικά το οικοδόμημα της ορμονικής θεραπείας και δημιούργησαν μια αρνητική στάση στις γυναίκες και έντονο σκεπτικισμό στην ιατρική κοινότητα. Θα πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές είχαν μία σειρά από αδύνατα σημεία στο σχεδιασμό τους: μεγάλη ηλικία των γυναικών (το 67% άνω των 60 στην WHI), υψηλή συχνότητα παραγόντων κινδύνου στις γυναίκες, υψηλό ποσοστό εθελουσίας απόσυρσης από την μελέτη (40% στην WHI). Χαρακτηριστικό είναι ότι, όταν οι γυναίκες χωρίστηκαν σε ηλικιακές ομάδες, οι γυναίκες της ομάδας των 50 ετών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά 50-75% λιγότερες από ό,τι οι γυναίκες των δεκαετιών των 60 και 70.

Το δεύτερο πλήγμα για την ορμονική θεραπεία δόθηκε το 2003, με τη δημοσίευση της Million Women Study (MWS) στο Lancet. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να ερευνηθεί σε μη επιλεγμένο πληθυσμό η επίδραση διαφόρων τύπων (ET, EPT, Tibolone) ορμονικής θεραπείας, στη συχνότητα και στη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού¹⁴. Το θέμα ορμονική θεραπεία και καρκίνος μαστού είχε ήδη ερευνηθεί. Οι σχετικές, όμως, μελέτες ήταν μικρές και χαμηλού ειδικού βάρους και είχε ήδη επισημανθεί μία μικρή, μη σημαντική αύξηση της συχνότητας καρκινογένεσης στο μαστό. Η MWS είναι η μεγαλύτερη μελέτη που έχει ποτέ δημοσιευθεί πάνω σε αυτό το θέμα. Πρόκειται για cohort μελέτη, που περιέλαβε 1.084.110 Βρετανίδες, ηλικίας 50-64 ετών, στο

χρονικό διάστημα 1996-2001. Οι μισές περίπου από τις γυναίκες είχαν πάρει ή έπαιρναν ορμονική θεραπεία. Διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έπαιρναν ορμονική θεραπεία (RR 1,30 για τα οιστρογόνα, 2,00 για συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου, 1,45 για τη τιμπολόνη). Ο κίνδυνος αυτός μεγάλωνε αυξανομένης της διάρκειας χορήγησης της θεραπείας.

Η MWS, αν και μικρότερου ειδικού βάρους από την WHI, θορύβησε ιδιαίτερα τον γυναικείο πληθυσμό μια και η λέξη «καρκίνος» προκαλεί φόβο και ανησυχία. Επίσης, δεδομένου ότι ο καρκίνος είναι θέμα που έλκει, έστω και αρνητικά, την προσοχή του κοινού, δόθηκε από τον ημερήσιο τύπο και τα τηλεοπτικά μέσα ιδιαίτερη δημοσιότητα. Χαρακτηριστικοί ήταν οι τίτλοι μεγάλων εφημερίδων και τα σχόλια τηλεοπτικών παρουσιαστών, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί εικόνα πανικού στους αναγνώστες και θεατές, οι δε γιατροί να χαρακτηριστούν με βαρύτερα επίθετα που θα ταίριαζαν μόνο σε παραβάτες του ποινικού δικαίου.

Όμως, η MWS είναι μια μελέτη με κολοσσιαίο μεν αριθμό γυναικών, μελέτη παρατήρησης δε (χαμηλού ειδικού βάρους). Επιπλέον, η μελέτη συμπεριέλαβε γυναίκες που ανήκαν σε ομάδα που υπόκειται σε screening έλεγχο για καρκίνο του μαστού, στοιχείο που την καθιστά ακόμη πιο ευάλωτη σε αυστηρή κριτική¹⁵. Ακόμη, δεδομένου ότι ο μέσος χρόνος ανάμεσα στην είσοδο των γυναικών στη μελέτη και στη διάγνωση διηθητικού καρκίνου του μαστού ήταν 1,2 χρόνια, μπορεί να στηριχθεί η άποψη ότι σε αρκετές ίσως περιπτώσεις ο καρκίνος προϋπήρχε και απλώς δεν είχε διαγνωσθεί κατά την είσοδο της γυναίκας στη μελέτη¹⁶. Τέλος, το κύριο πρόβλημα με μεγάλες μελέτες, όπως η HERS, η WHI και η MWS, είναι το κενό μεταξύ του σχεδιασμού της μελέτης και της δημοσιοποίησης των αποτελεσμάτων. Οι μακροπρόθεσμες μελέτες, όπως οι ανωτέρω, αντανακλούν το state-of-the-art την περίοδο του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου. Πόσο συχνά, σήμερα, όμως ο γιατρός συνταγογραφεί ορμονική θεραπεία σε γυναίκες 65 ή 70 χρόνων; Πόσο συχνά σήμερα ο γιατρός συνταγογραφεί ορμονική θεραπεία σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο¹⁷; Το γεγονός είναι, πάντως, ότι η χορήγηση ορμονικής θεραπείας, μετά τη δημοσίευση των παραπάνω εργασιών, ελαττώθηκε σημαντικά^{18,19}.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Σήμερα, μετά τον άκρατο ενθουσιασμό της δεκαετίας του 1990 και τον έντονο σκεπτικισμό των αρχών της δεκαετίας του 2000, ποια είναι η θέση της ορμονικής θεραπείας στην εμμηνόπαυση; Πρέπει να χορηγείται; Με ποιες ενδείξεις; Για πόσο διάστημα; Σε ποια δοσολογία; Υπάρχει όντως κίνδυνος καρκινογένεσης στο μαστό;

Η απάντηση θα μπορούσε να είναι η εξής, όπως διαφαίνεται από τις θέσεις αυθεντιών επί του θέματος: να στην ορμονική θεραπεία για αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται (πάντως όχι μεγαλύτερο των 4-5 ετών), στην ελάχιστη δυνατή δοσολογία, μόνο σε γυναίκες που έχουν ανάγκη και αφού ελεγχθούν για πιθανές αντενδείξεις. Φυσικά, σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητη η ενημέρωση της γυναίκας για τα υπέρ και τα κατά. Πιστεύεται ότι μόνο με αυτή την στρατηγική θα επέλθει μια ισορροπία στο θέμα αυτό, ενώ η γυναίκα θα μπορεί να απολαμβάνει τα ευεργετικά αποτελέσματα της ορμονικής θεραπείας, χωρίς συγχρόνως να διακυβεύεται η υγεία της.

Summary

Vavilis D, Athanatos D, Dampala K, Bontis JN
Hormonal therapy in menopause: its role today
Helen Obstet Gynecol 19(2):151-154, 2007

Hormone replacement therapy for the postmenopausal women was a common pharmacological approach for several decades. Although in the beginning there was much enthusiasm concerning the possible advantages from its use, several studies showed that the indications for HT were less than it was thought and also that there was a higher risk for cancer. Today HT has its role in the treatment of postmenopausal women from the vasomotor symptoms and is considered safe when one uses it according to guidelines.

Key words: hormone therapy, HT, review, prevention, menopause.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson RA. *Feminine Forever*. Evans M & Lippincott JB, New York, 1966.
2. Campel S, Whitehead M. Estrogen therapy and the postmenopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 4:31-47.
3. Furuholm M, Karlgreen E, Carlstrom K. The effect of estrogen therapy on somatic and physical symptoms in post menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:655-661.
4. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, McDonald EB, Anderson JB, Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen: evidence for an increased bone mass after delayed onset of estrogen treatment. *Lancet* 1976; 1:1038-1041.
5. Naessen T, Persson I, Ljunghall S, Bergstrom R. Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1992; 2:225-231.

6. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiology evidence. *Prev Med* 1991; 20:47-56.
7. Stampfer MJ, Colditz EA, Willet DC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *New Engl J Med* 1991; 325:756-762.
8. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-432.
9. Torteson AN, Weinstein MC. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991; 5:943-959.
10. Βαβίλης Δ, Θεοδορίδης Θ, Σιδηροπούλου Α, Κοσκούρας Ι. Η εμπειρία της Ελληνίδας από την κλιμακτήριο. Μια μελέτη στο χώρο της Θεσσαλονίκης. *Ελλην Μαιευτ Γυναικολ* 1991, 4(2):105-110.
11. Hsia J, Simon JA, Lin F et al. Peripheral arterial disease in randomised trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102:2228-2232.
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Jama* 2002; 288:321-333.
13. 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.
14. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362:417-427.
15. Olsson H. What can we learn from the Million Women Study (editorial). *Maturitas* 2003; 46:87-89.
16. Palacios S. The Million Women Study should not change HRT prescription. *Maturitas* 2003; 46:97-98.
17. Pines A. The Million Women Study: what is missing? *Maturitas* 2003; 46:103-104.
18. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004; 140:184-188.
19. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DJ et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1042-1050.