Hormonikorvaushoidon edut ja haitat

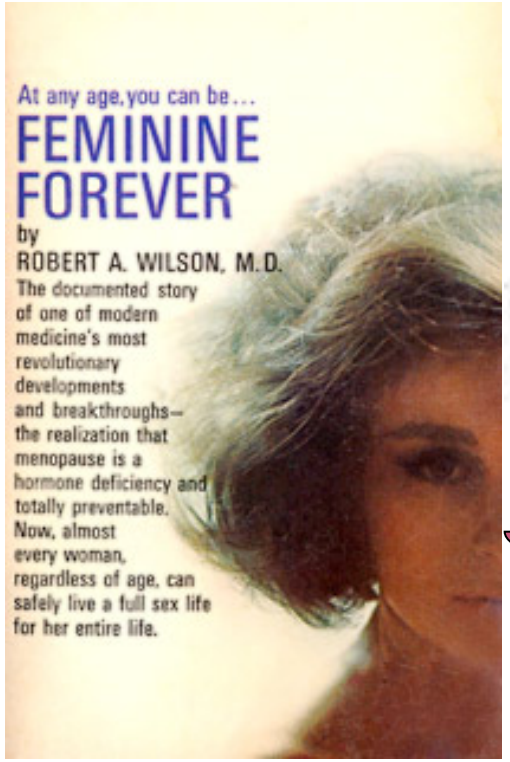
Tomi Mikkola

Dosentti, erikoislääkäri

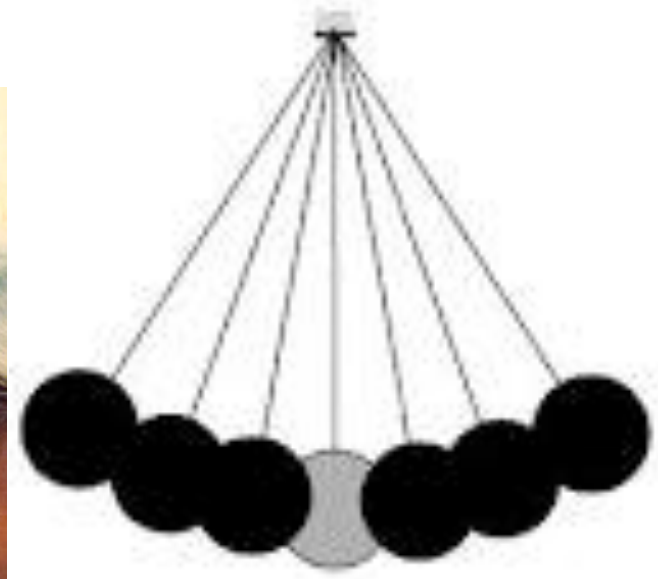
kliininen opettaja

HYKS Naistenklinikka

Hormonihoito - Heilurin liike



80-luku



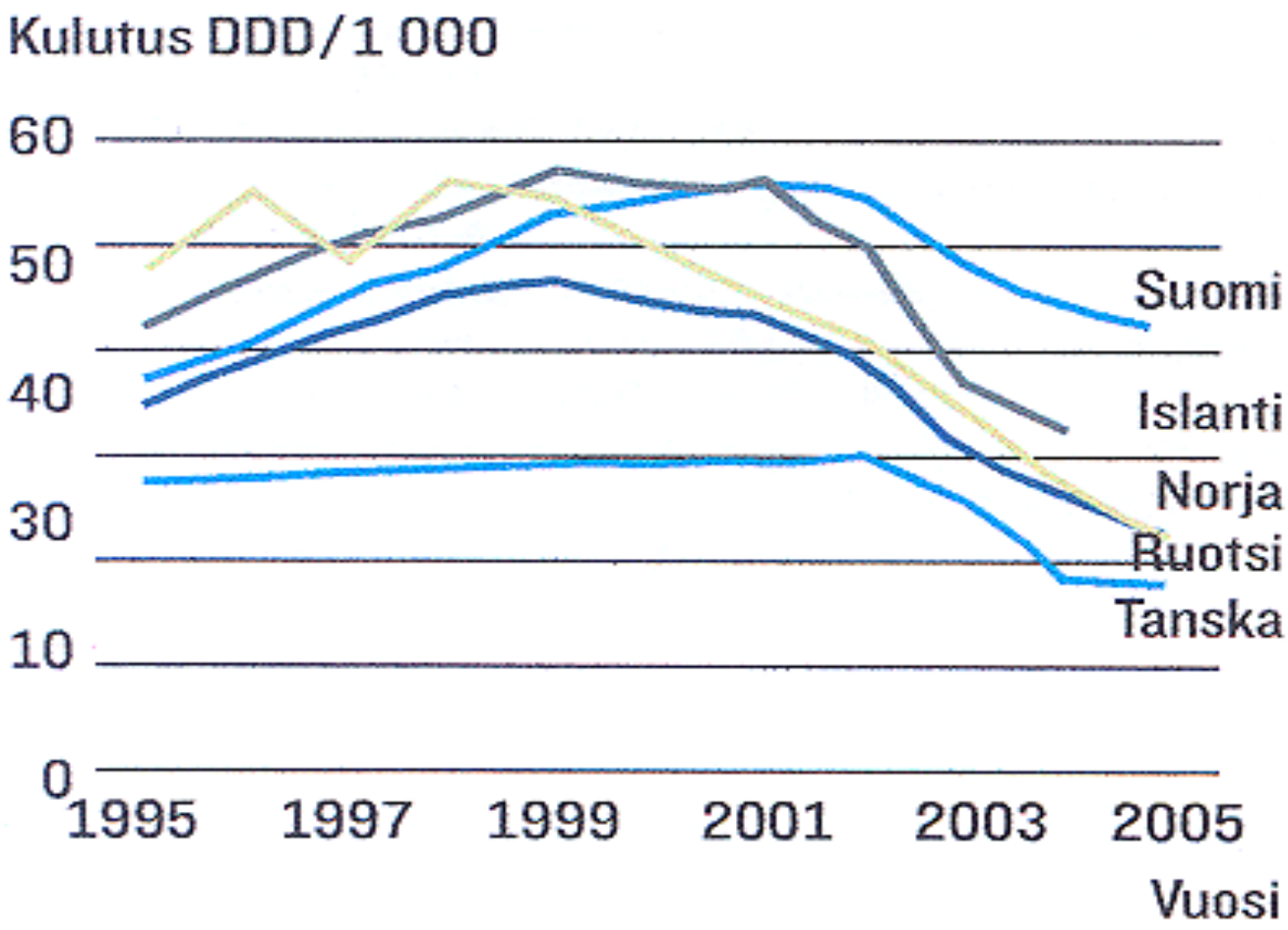
Government Labels Estrogen a Cancer Agent

The government's decision to label steroidal estrogen a carcinogen follows several recent studies showing that the hormone can increase the risk of breast and uterine cancers. Steroidal estrogen can include the estrogen that the body produces.

7/2002

2014 ?

Vaihdevuosien hormonihoidon käyttö pohjoismaissa



Hemminki E. Lääkärilehti 2008

Oikea informaatio tärkeää

- Kohujulkisuuden myötä naiset(/lääkärit) pelkäävät vaihdevuosien hormonihoitoa

- Keskustellaan, mitä odotuksia naisella on
  - Hoidon indikaatio (tavoite) voi olla erilainen
    - vasomotoriset oireet (kuumat aallot)
    - psyykkiset (uniongelmat, masennus)
    - osteoporoosin hoito
    - muut

- Miten arvioida riskit/hyödyt?

Vaihdevuosien hormonihoito

Edut:

- Oireiden hoito
- Luusto
- Sepelvaltimotaudin esto
- Paksu- ja peräsuolisyöpä

Riskit:

- Rintasyöpä
- Laskimotukos
- Aivohalvaus
- Munasarjasyöpä

Hormonihoidon edut

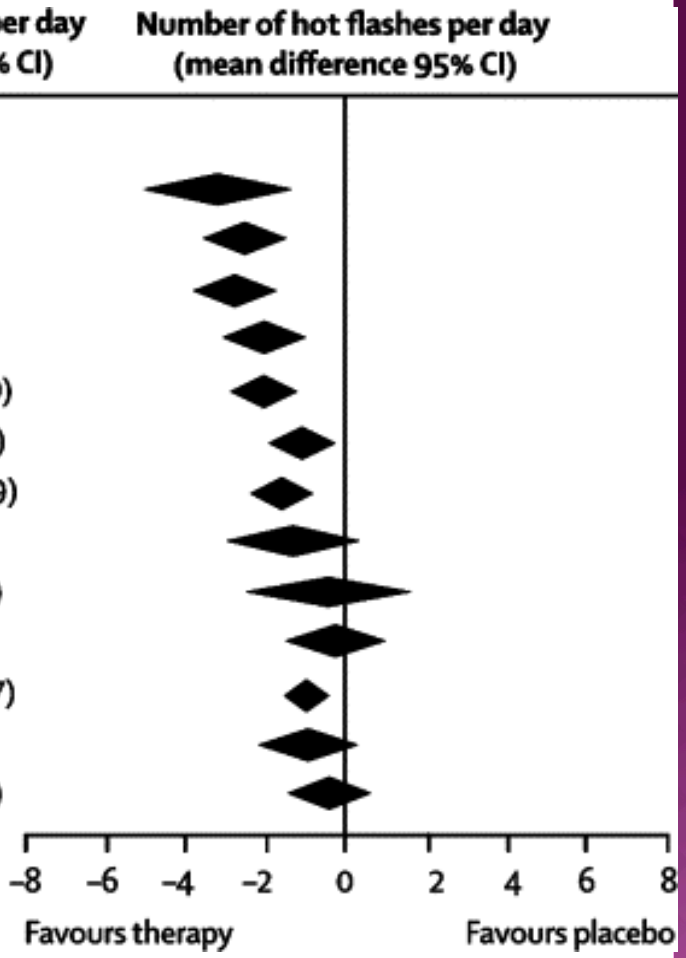
Hikoiluoireet

- Kuumat aallot, hikoilupuuskat, sydämentykytys
  - esiintyy noin 60%:lla
  - tarkka etiologia tuntematon
- Estrogeeni (tai johdos) ainoa tehokas hoito
  - vaihtoehtojen, kuten soijan, luontaistuotteiden tai masennuslääkkeiden teho useimmissa tutkimuksissa heikko/lumeen luokkaa

Stearns et al. Lancet 2002
Nikander, väitöskirja HY 2004
Mikkola Climacteric 2009

Estrogeeni ainoa todella tehokas hoito

	Number of trials	Number of hot flashes per day (mean difference 95% CI)
Oestrogen		
Transdermal oestradiol[50]	6	−3·2 (−5·1 to −1·5)
Oral oestrogen[51]	9	−2·6 (−3·3 to −1·9)
Oestrogen+progestagen[51]	3	−2·8 (−3·8 to −1·8)
Oestrogen alone[51]	6	−2·1 (−2·9 to −1·2)
Gabapentin[52]	2	−2·05 (−2·80 to −1·30)
SSRI/SNRI antidepressants[52]	7	−1·13 (−1·70 to −0·57)
Paroxetine[52]	2	−1·66 (−2·43 to −0·89)
Fluoxetine[52]	2	−1·37 (−3·03 to 0·29)
Venlafaxine[52]	2	−0·49 (−2·40 to 1·41)
Citalopram[52]	1	−0·20 (−1·45 to 1·05)
Clonidine[52]	4	−0·95 (−1·44 to −0·47)
Soy-extract isoflavones[52]	5	−1·15 (−2·33 to 0·03)
Red-clover isoflavones[52]	6	−0·44 (−1·47 to 0·58)



Nelson. Lancet 2008

Luusto

- Vaihdevuosissa estrogeenin puutos aiheuttaa luuntiheyden laskua n. 1-2%/vuosi
- 47-56 vuotiaista suomalaisnaisista 7%:lla luukato ja joka kolmas riskialueella (osteopenia)
- 50%:lla naisista murtuu jokin luu 50-85 ikävuoden välillä
- Luukadosta tulossa kansantauti

Tuppurainen, väitöskirja KY 1995

Luusto ja HT

- Selkeästi ositettu estrogeenin edullinen vaikutus luun tiheyden lisääntymiseen
- Tutkimuksissa hormonihoito vähentää murtumia 30- 50%:lla
- HT:a käyttävillä vähemmän kaatumisia
- Uusimpien suositusten mukaan HT:a voidaan käyttää ensisijaisena osteoporoosin estoon

Randell et al. Clin Endocrinol 2001
Cauley et al. JAMA 2003
Santen et al. J Clin Endocrinol Metab 2010

Luusto ja estrogeeniannos

- Estrogeenin luuvaikutus annosriippuvainen: Estradioli yli 2v, lumekontrolloitu tutk.

BMD:n kasvu	estradioli 1.0mg	> 1.0mg
Nikamat	+3.9%	+8.0%
Lonkka	+2.0%	+4.7%

(Wells et al, Endocr Rev 2002; 23: 529)

- Myös hyvin matala-annoksinen (E2 0.25mg, 14ug) lisää luuntiheyttä (murtumat?)

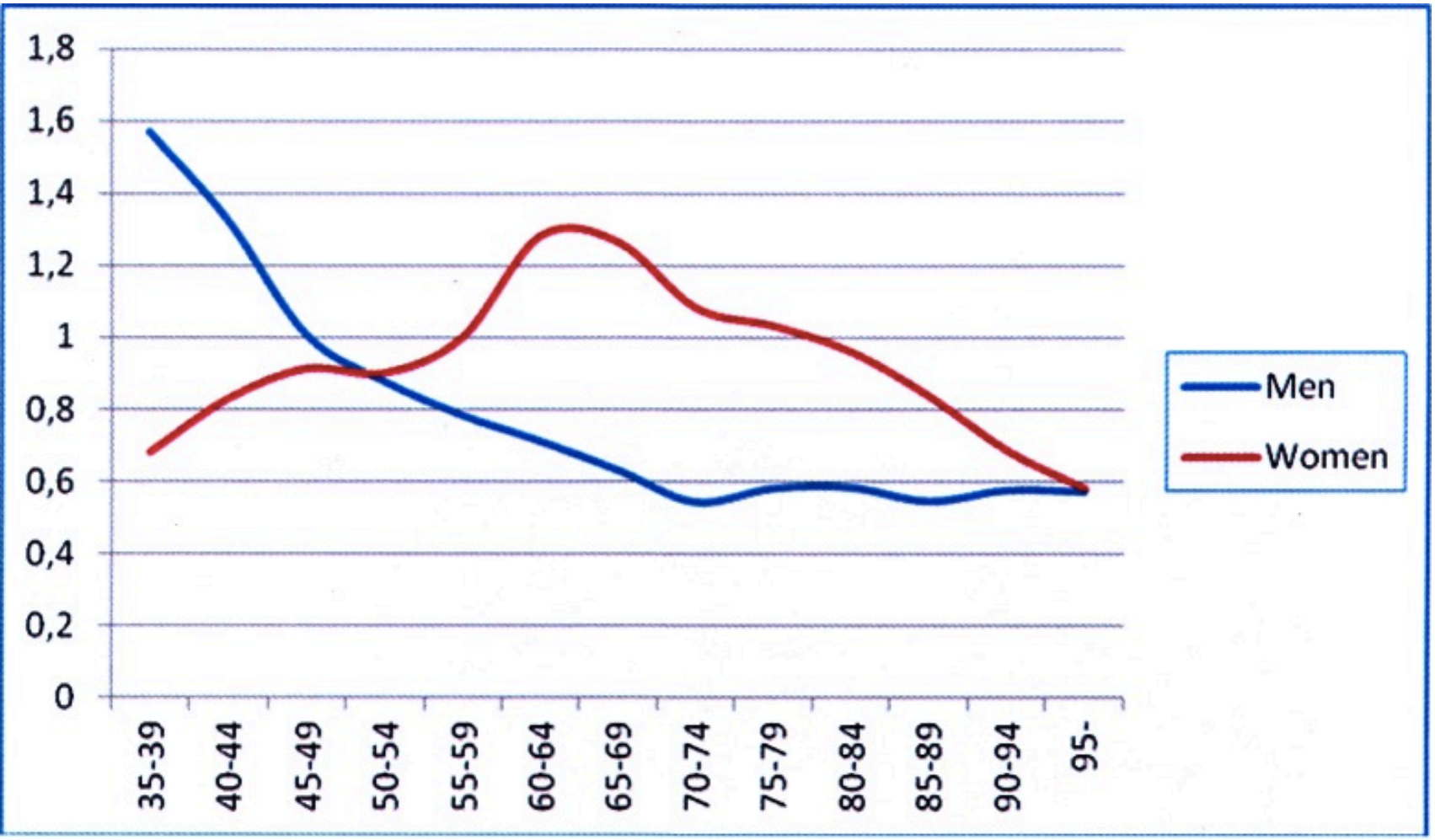
(Prestwood et al, JAMA 2003; 290: 1042;Ettinger et al, Obstet Gynecol 2004; 104: 443)

- HT:n päättymisen jälkeen luuta suojaava hyöty häviää n. 5 vuoden kuluessa

Sepelvaltimotauti

- Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittävin sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja
  - fertiili-ikäiset naiset suojassa sepelvaltimotaudilta – kuolleisuus lisääntyy 60+ iässä
  - sepelvaltimotautiin kuolee 30% naisista
- Riskitekijät tulisi todeta ja hoitaa
  - Elämäntavat, RR, lipidit
- Alkuperäisten WHI-tulosten mukaan HT (E+P) lisäsi sydäntapahtumien riskiä

Finland 1986-2009 - Total of 1 080 910 deaths



Male and female mortality for cardiovascular diseases in a given 5 year-period expressed as percentage increase from the mortality during preceding 5 years of age.

Mikkola et al. Plos One 2013

The Nurses' Health Study

- HT ja kaikki sydäntapahtumat
  - RR=0.61 (CI 0.52-0.71)
- HT aloitus <4 vuotta menopaussista:
  - RR=0.66 (CI 0.54–0.80) estrogen only
  - RR=0.72 (CI 0.56–0.92) estrogen + progestin
- HT aloitus 10+ vuotta menopaussista :
  - RR=0.87 (CI 0.69–1.10) estrogen only
  - RR=0.90 (CI 0.62–1.29) estrogen + progestin

Grodstein F *et al.* Ann Intern Med 2000;133:933-41
Grodstein F *et al.* J Womens Health 2006;15:35-44

WHI tutkimukset - sydäntapahtumat aloitusajankohdan mukaan

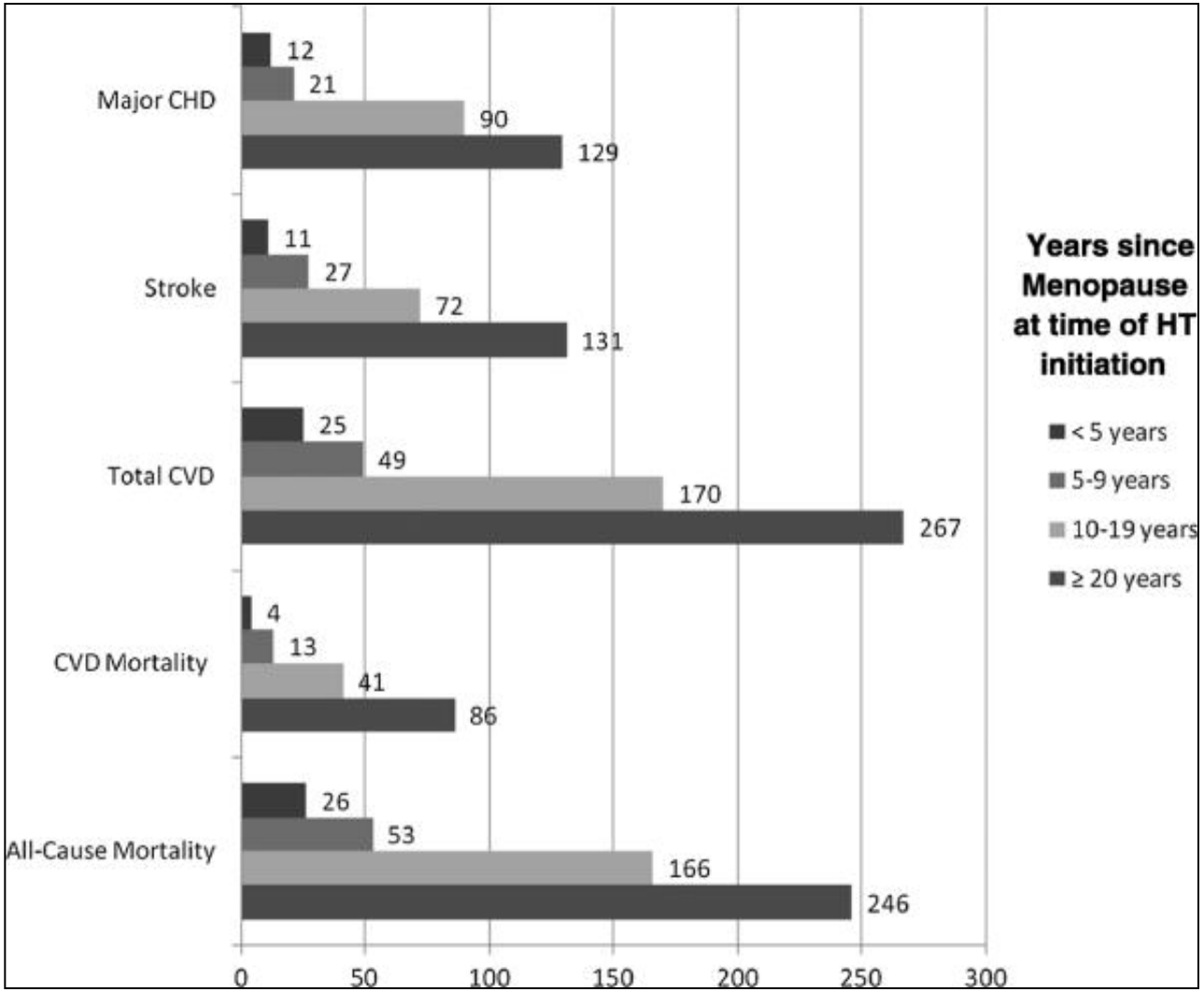
Vuotta menopaussista	HR sydäntapahtumille
<10	0.76 (CI 0.50–1.16)
10–19	1.10 (CI 0.84–1.45)
>20	1.28 (CI 1.03–1.58)

P for trend=0.02

Rossouw JE *et al*. JAMA 2007;297:1465-77

WHI – OS Results

cases per 10 000 during the first 5 years follow-up



Shufelt et al. Menopause 2014

Hormonihoidon riskit

Rintasyöpä

- v 2001 rintasyövän ilmaantuvuus 50-59-vuotiaille 275 tapausta / 100 000 naista
- Joka kymmenes suomalainen nainen sairastuu rintasyöpään elämänsä aikana
- Kuolleisuus vähentynyt
  - 14.4 / 100 000 naista (2007)
  - 5-vuotisennuste – elossa 89%
- Useita riskitekijöitä

Rintasyöpä ja hormonihoito

- Pieni riskin lisääntyminen tiedetty pitkään
- HT lisää rintasyövän riskiä
  - RR 1.35 (>5 vuoden käyttö) (Lancet 1997)
  - mutta kuolleisuus ei ole lisääntynyt
- 1000:sta 50-vuotiaasta yhdistelmä (E+P) hormonihoitoa saavasta naisesta 34:lle kehittyy rintasyöpä 10 vuoden kuluessa, ilman hormonihoitoa 26:lle tuhannesta, siis ”ylimääräisiä” tapauksia 8 / 1000 naista / 10v

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002

Rintasyöpä ja hormonihoito

- Suomalaisilla naisilla HT:n käyttö 5-10v aiheutti ”ylimääräisiä” tapauksia ≈ 4 / 1000 naista

	Syöpätatapauksia				
Käytön kesto	Käyttäjiä	Havaittuja	Odotettuja	SIR	LV
Systeeminen estrogeeni					
≥ 6 kk < 5 v	28 380	340	363	0,93	0,80–1,04
≥ 5 v[1]	26 904	345	239	1,44	1,29–1,59

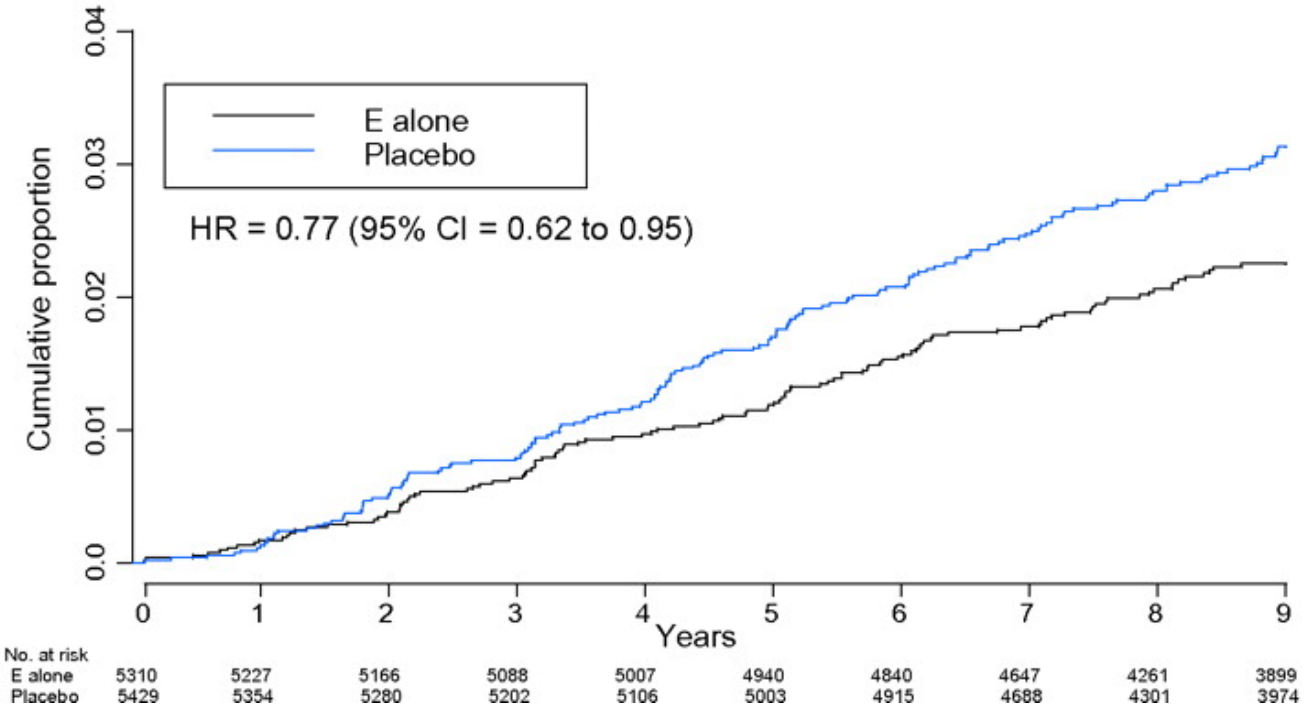
Yhdistelmähoito	Syöpätapauksia				
Käytön kesto	(Käyttäjiä)	Havaittuja	Odotettuja	SIR	LV
≥ 6 kk < 3 v[1]	(50 033)	1 024	976	1,05	0,97–1,11
≥ 3 kk < 5 v[1]	(30 583)	547	418	1,31	1,20–1,42
≥ 5 v < 10 v[2]	(32 466)	472	273	1,72	1,58–1,89
≥ 10 v[2]	(23 131)	299	146	2,07	1,84–2,30

Lyytinen. Väitöskirka HY, 2009
Lyytinen ja Ylikorkala. Duodecim 2011

WHI – CEE ja rintasyöpä

seuranta-aika 11.8v (CEE 5.9v)

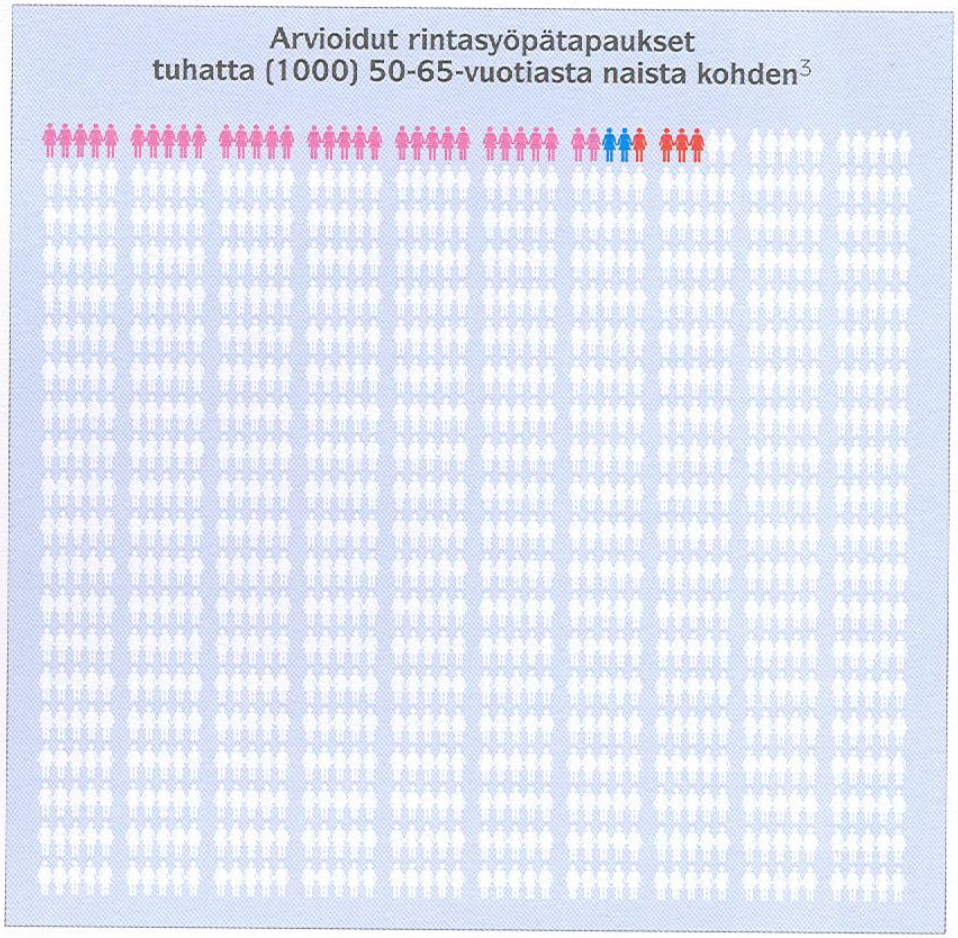
Kaplan-Meier Estimate



Anderson et al. *Lancet Oncol.* 2012

HT:n haitat: Rintasyöpä

Miten suuri on arvioitu rintasyövän riski hormonihoitojen yhteydessä?



Muut syövät

- Kohdunrungon syöpä
  - ei lisäänny jos keltarauhashormoni mukana, jatkuva yhdistelmähoito jopa pienentää riskiä
- Kohdunkaulan syöpä
  - ei yhteyttä
- Munasarjasyöpä
  - tutkimustulokset ristiriitaisia, pelkkä estrogeeni ehkä aavistuksen lisää (1/1000 naista/10 vuotta)
- Paksu- ja peräsuolisyöpä
  - yhdistelmähoidolla 20-40% riskin lasku eli 1-2 tapausta vähemmän/1000 naista/10 vuotta, pelkkä estrogeeni?

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002
WHI Steering Committee. JAMA 2004
Auranen et al. Int J Gynecol Cancer 2005

Laskimotukosriski

- Hormonihoidon aloitus lisää laskimotukoksen riskiä 2-4-kertaiseksi
- Riski suurin hoidon alussa
- Ikä lisää tukosriskiä!
  - 40 vs. 60 vuotias nainen – tukosvaara lisääntyy 10-kertaisesti

Laskimotukosriski ja HT

- HT lisää riskiä n. 3-kertaiseksi
- Absoluuttinen riski lisääntyy vähän

  WHI: Laskimotulppa

HRT	lume
26	13

/10 000 naisvuotta

- Riskin lisääntyminen hoidon alussa

Laskimotukosriski ja HT

- Monikeskus-, tapaus-verrokkitutkimus, 1999-05
- 45-70-v postmenopausaalisia naisia
- 271 VTE – 610 kontrollia

	OR
Oraalinen estrogeeni	4.2 (1.5-11.6)
Transderm. estrogeeni	0.9 (0.4-2.1)

- Transdermaalinen estrogeeni ei lisää laskimotukosriskiä

ESTHER study, Canonico et al., Circulation 2007

Tremollieres *et al*. Maturitas 2011

Aivohalvaus

- Sekä pelkkä estrogeeni että estrogeeni+ keltarauhashormoni voivat lisätä aivohalvausvaaraa, erityisesti iäkkäillä
- ”pieniannoksinen hormonihoito ei lisää, voi jopa vähentää aivohalvausvaaraa ”

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002
WHI Steering Committee. JAMA 2004
Grodstein et al. Ann Intern Med 2000

Yhteenveto

- Hormonihoidolla, kuten kaikilla lääkehoidoilla, etuja ja riskejä
- Edut ja riskit tulee arvioida yksilöllisesti
  - asiantunteva lääkäri arvioi, kuuntelee, keskustelee ja informoi – lääkäri konsultti ja nainen tekee päätöksen
- Absoluuttisten numeroiden käyttö helpottaa potilasta ymmärtämään riskit

Yhteenveto

Taulukko. Vaihdevuosioireiden hoitoon käytetyn hormonihoidon muut terveysvaikutukset

lukuarvot/10 000 naisvuotta kohden	
Hyödyt – vähemmän tapauksia	**Haitat – enemmän tapauksia**
Luunmurtumat estrogeenihoito **-56** yhdistelmähoito **-44**	Rintasyöpä estrogeenihoito **+4-6 (?)** (alle 5 vuoden käytöllä ei riskin lisäystä) yhdistelmähoito **+6-8**
Sydäntapahtumat estrogeenihoito **-5** yhdistelmähoito **-7**	Munasarjasyöpä estrogeeni- ja yhdistelmähoito **+1-2**
Suolistosyöpä yhdistelmähoito **-6**	Aivoinfarkti estrogeeni- ja yhdistelmähoito **+9** (alle 60-vuotiailla ei riskin lisäystä)
Diabetes yhdistelmähoito **-15**	Laskimotukos estrogeenihoito **+4** yhdistelmähoito **+10** (Ihon kautta annosteluun ei liity riskin lisäystä)

Mikkola, SLL 2012