Hormonihoidon hyödyt ja haitat

Tomi Mikkola
HYKS Naistenklinikka

Hormonikorvaushoito lisää rintasyöpäriskiä: Hormoneista naisille enemmän haittaa kuin hyötyä

HS 7/2002

USA listasi estrogeenin syövälle altistavaksi

HS 7/2002

Naisten hormonikorvaushoito … terveysriskiksi

HS 7/2002

Hormonikorvaushoito tehotonta

3/2003

Luukato kiihtyy hormonihoidon jälkeen

Vaihdevuosien hormonihoito lisää halvauksia ja dementiaa

HS 5/2003

5/2003

Erityisesti yhdistelmähoito lisää syöpäriskiä ja kuolemantapauksia

HS 8/2003

Hormonihoito voi aiheuttaa ja pahentaa virtsanpidätyskyvyttömyyttä

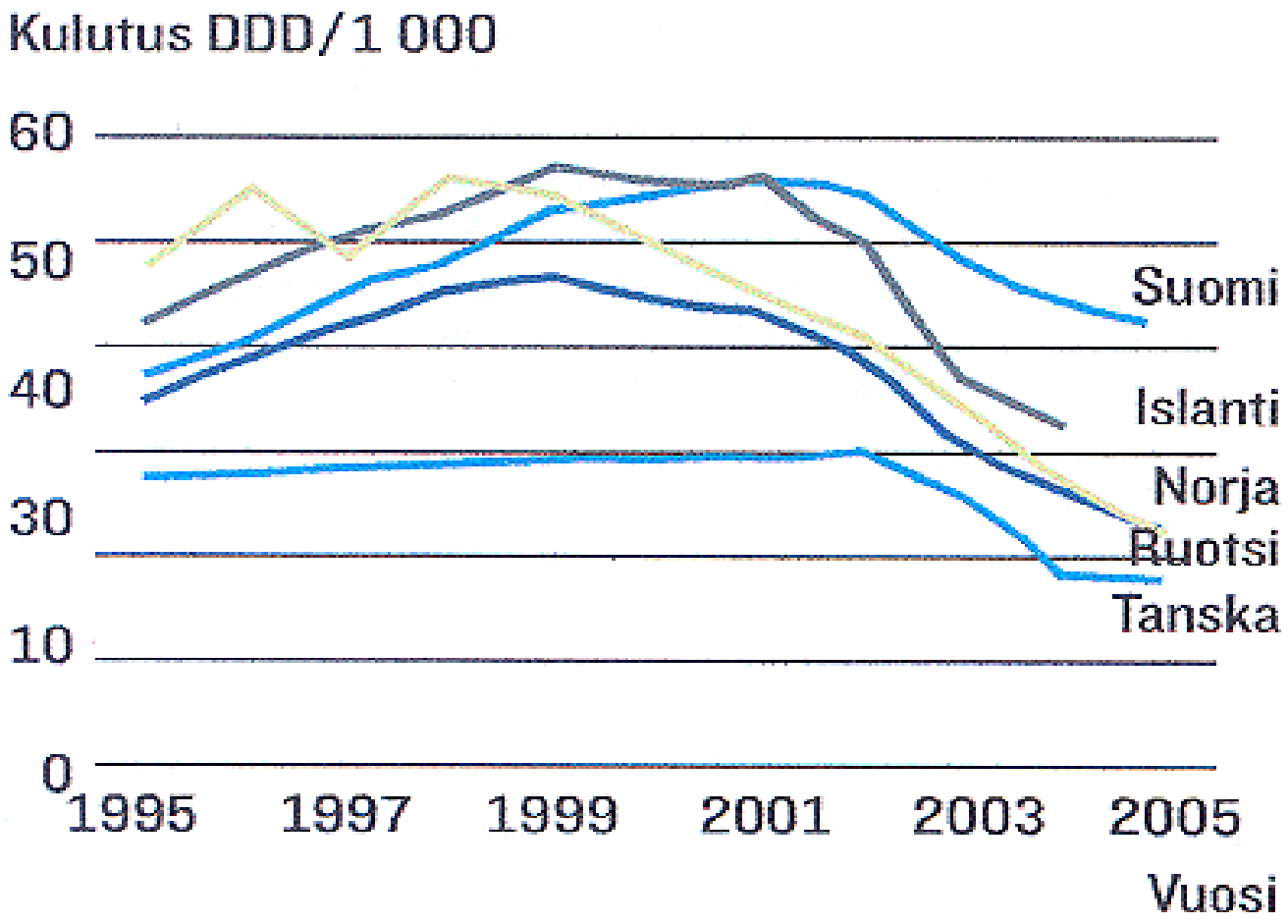
Yle 3/2005

Hormonikiista puhkesi taas:

Suomalaisnaiset käyttävät liikaa hormoneja

Mediuutiset 4/2008

Vaihdevuosien hormonihoidon käyttö pohjoismaissa



Hemminki E. Lääkärilehti 2008

Oikea informaatio tärkeää

- Vaihdevuosien hormonihoidon (HT) ensisijainen indikaatio on hankalien vaihdevuosioireiden hoito
- Viimevuosien kohun/julkisuuden myötä naiset (lääkärit?) pelkäävät HT:a
- Miten käyttäjä (lääkäri!) voi arvioida edut/haitat?
  - kaikilla lääkehoidoilla on etuja/haittoja - onko tämä suhde poikkeuksellisen huono HT:lla?

Vaihdevuosien hormonihoito (HT)

Hyödyt:

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

Haitat:

- Rintasyöpä
- Laskimotukos
- Aivohalvaus
- Munasarjasyöpä

Hormonihoidon hyödyt

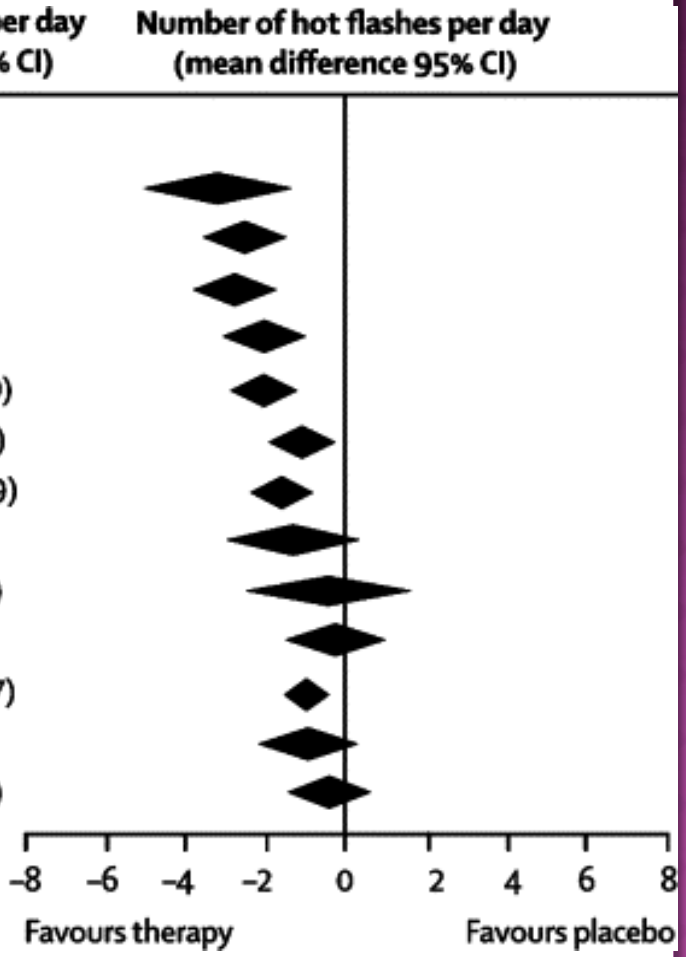
Hikoiluoireet

- Kuumat aallot, hikoilupuuskat, sydämentykytys
  - esiintyy 60%-80%:lla
  - tarkka etiologia tuntematon
- Estrogeeni (tai johdos) ainoa tehokas hoito
  - vaihtoehtojen, kuten soijan, luontaistuotteiden tai masennuslääkkeiden teho useimmissa tutkimuksissa heikko/placebon 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
- HT käyttö jälleen indisoitu luun suojaksi

Kiel et al. N Engl J Med 1987
Komulainen et al. J Clin Endocrinol Metab 1999
Randell et al. Clin Endocrinol 2001
JCEM 2010; 95 (Suppl): 57-66

Luusto ja estrogeeniannos

- Estrogeenin luuvaikutus annosriippuvainen:
  Estradioli yli 2v, lumekontrolloitu tutk.
  (Wells et al, Endocr Rev 2002; 23: 529)

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

- 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
  - sydän- ja verisuonisairauksiin kuolee enemmän naisia kuin miehiä
  - sepelvaltimotautiin kuolee 30% naisista
- Riskitekijät tulisi todeta ja hoitaa
  - Elämäntavat, RR, lipidit
- ”Edelleen on perusteltua ajatella, että hormonihoito, mikäli se aloitetaan terveelle naisille alle 10 vuotta menopaussin jälkeen, suojaa sydäntapahtumilta”

Konsensuslausma 2004

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

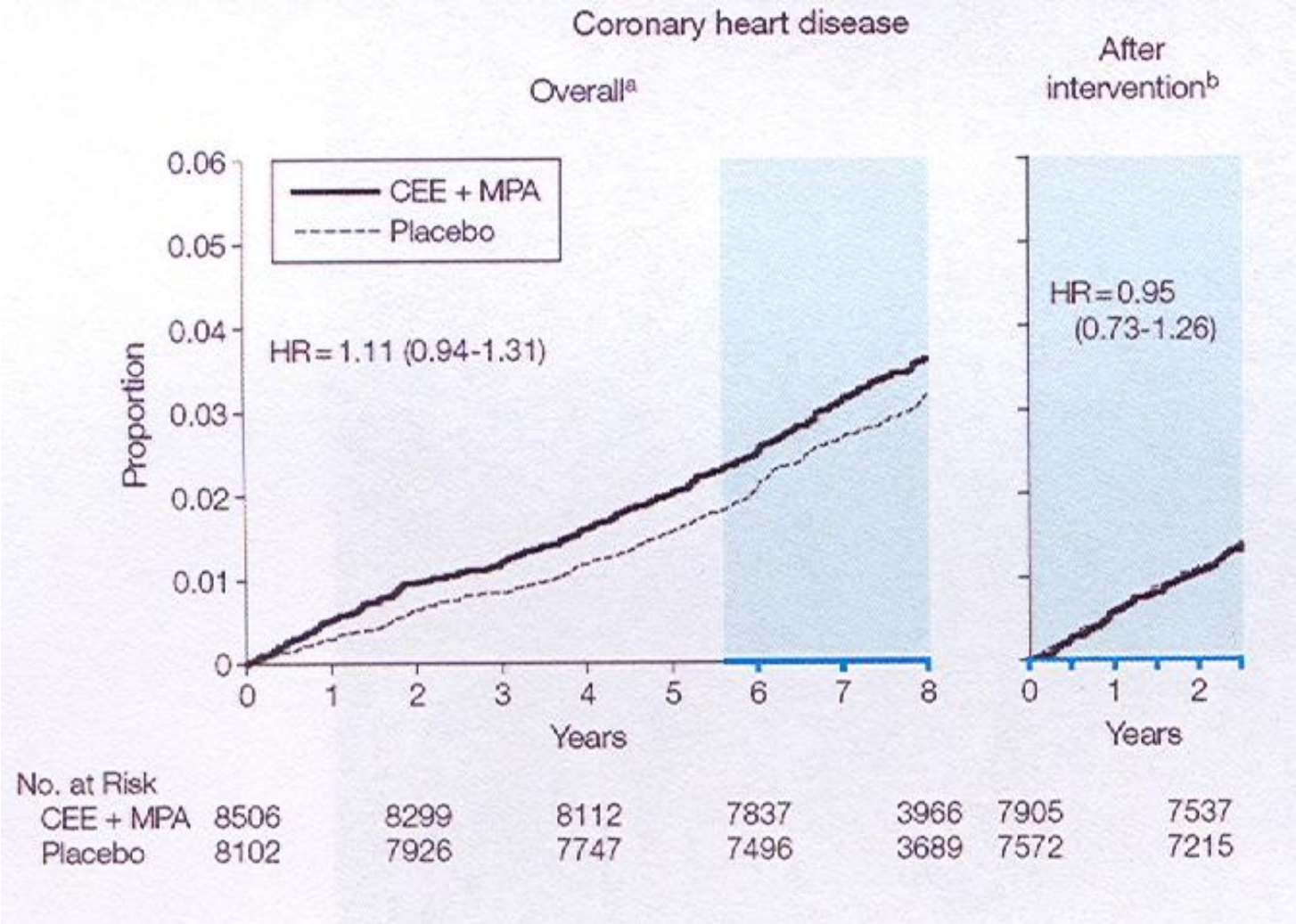
WHI tutkimukset - sydäntapahtumat aloitusajankohdan mukaan

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 – sydäntapahtumat tutkimuksen aikana ja sen jälkeen



Heiss *et al.* JAMA 2008

WHI - estrogeeni ja sepelvaltimoiden kalkkeutuminen 50-59 vuotiailla

- Estrogeeniosion alatutkimus
  - 1064 naista 50–59 vuotiaiden ikäryhmästä; ikä keskimäärin 55 vuotta
- Sepelvaltimoiden kalkkeutuminen
  - sydämen CT tutkimus
  - 0=ei kalkkia; 1–9=todettavissa; 10–100=vähän; 101–300=kohtalaisesti; yli 300=paljon
- Estrogeenihoitoa saaneille sepelvaltimoiden kalkkeutumista 42% vähemmän lumeeseen verrattuna (P=0.03)

Manson JE *et al.* N Engl J Med 2007;356:2591–602

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

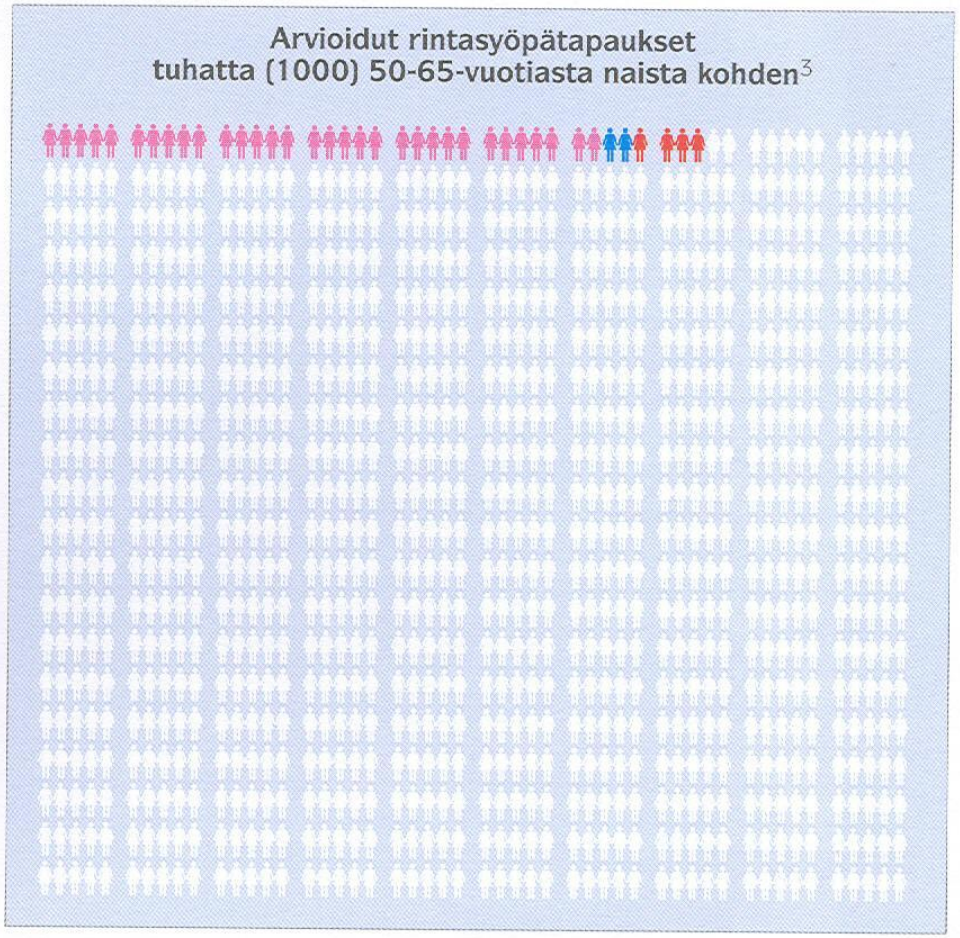
	Syöpätatapauksia				
Käytön kesto	Käyttäjiä	Havaittuja	Odotettuja	SIR	LV
Systeeminen estrogeeni					
≥ 6 kk < 5 v	28 380	340	363	0,93	0,80–1,04
≥ 5 v[1]	26 904	345	239	1,44	1,29–1,59

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

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
- 50-vuotiaista naisista tulpan saa vuoden aikana 1 / 1000, estrogeenihoidolla 2-3 / 1000
- Riski suurin hoidon alussa
- Ikä lisää tukosriskiä!
  - 40 vs. 60 vuotias nainen – tukosvaara lisääntyy 10-kertaisesti

Laskimotukosriski ja HT

- Peroraalinen estrogeenihoito aktivoi veren hyytymisjärjestelmää -> syvien laskimotukosten riski kasvaa
- Peroraalinen estrogeeni vaikuttaa fibrinolyysitekijöiden maksasynteesiin
- Transdermaalinen estrogeeni – maksavaikutus puuttuu

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)

ESTHER study, Canonico et al., Circulation 2007

Aivohalvaus

- Sekä pelkkä estrogeeni että estrogeeni+ keltarauhashormoni voivat hieman 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

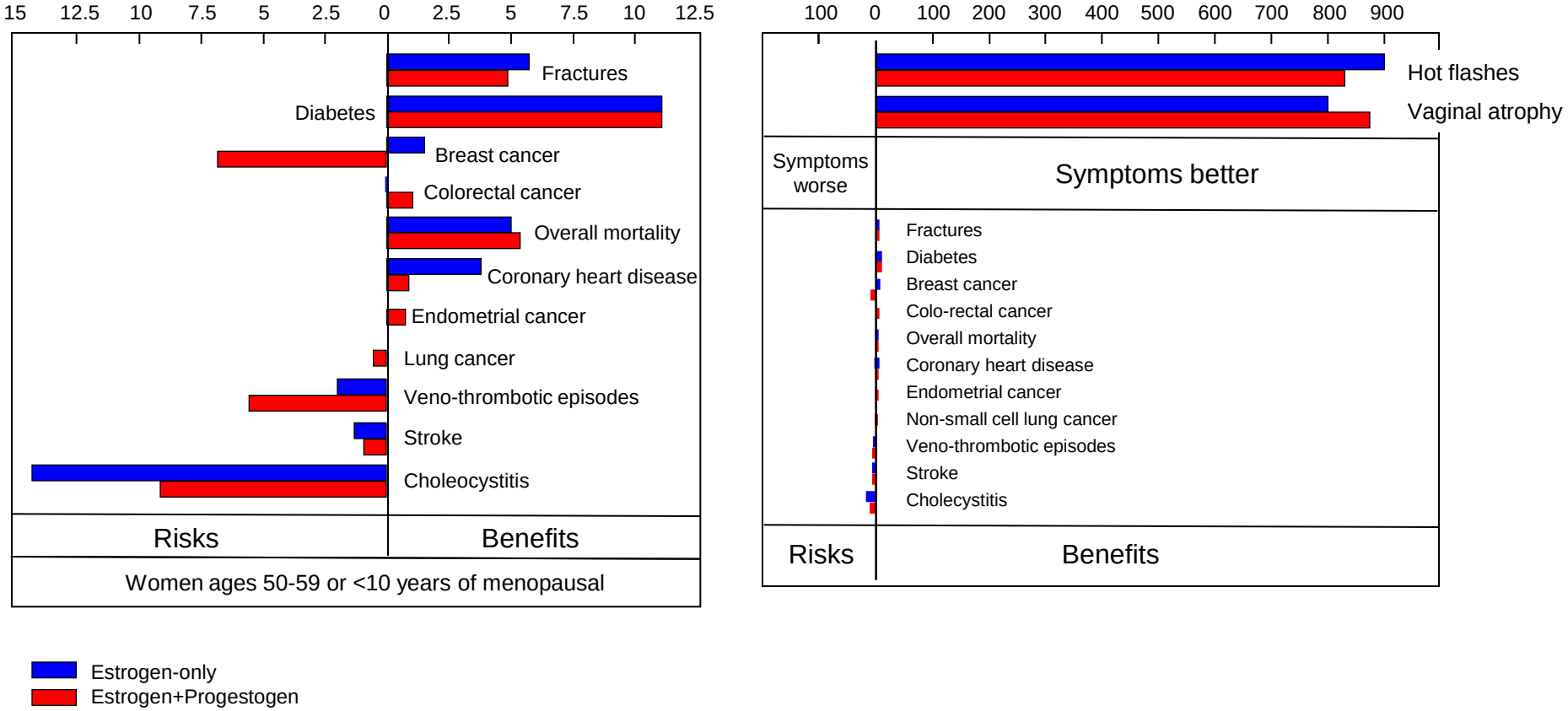
- Hormonihoidolla, kuten kaikilla lääkehoidoilla, etuja ja riskejä
- Edut ja riskit tulee arvioida yksilöllisesti
  - asiantunteva gynekologi arvioi, kuuntelee, keskustelee ja informoi – lääkäri konsultti ja nainen tekee päätöksen
- Hoidon jatko/lopetus arvioidaan vuoden välein gynekologikäynnin yhteydessä

Yhteenveto

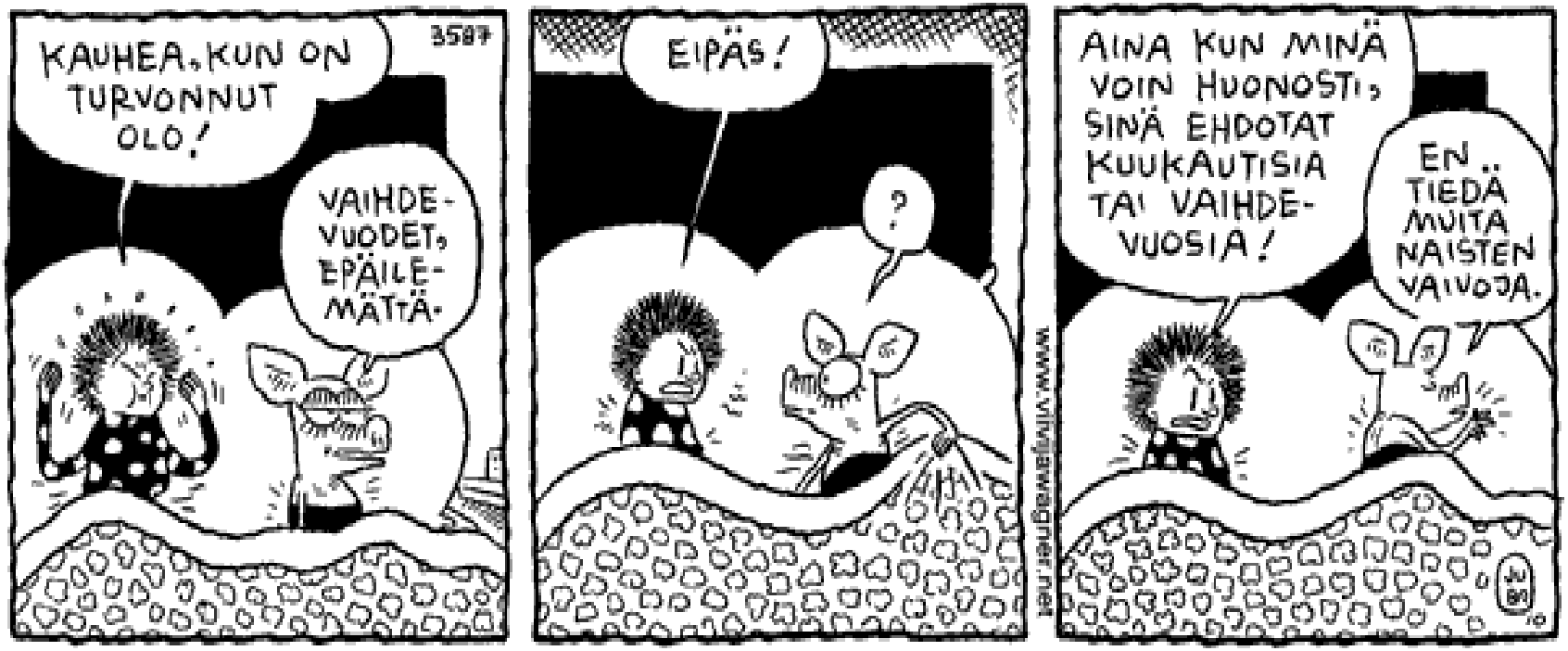
- Antoreitillä yleensä ei merkitystä
  - tärkein tekijä käyttömukavuus
- Ihon kautta annostelulla tiettyjä etuja
  - matalampi VTE riski
  - tasaiset pitoisuudet
  - geelillä portaaton annostelu!
  - laskee TG arvoja
- Oraalisella annostelulla tiettyjä etuja
  - laskee LDL tasoa (nostaa HDL tasoa)
  - useimmat tutkimukset tehty oraalisilla valmisteilla

Vaihdevuosien hormonihoidon edut /haitat

Number of women per 1,000 per 5 years of use



JCEM 2010; 95 (Suppl): 57-66


3587
KAUHEA, KUN ON TURVONNUT OLO!
VAIHDE-VUODET, EPÄILE-MÄTTÄ.
EIPÄS!
?
AINA KUN MINÄ VOIN HUONOSTI, SINÄ EHDOTAT KUUKAUTISIA TAI VAIHDE-VUOSIA!
EN .. TIEDÄ MUITA NAISTEN VAIVOJA.
www.vinniewagner.net

Kiitos!