

Pismo uredništvu/Letter to the editor

# VLOGA NADOMESTNEGA HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA PRI PREPREČEVANJU IN ZDRAVLJENJU OSTEOPOROZE

*Tomaž Kocjan, Andreja Kocijančič*

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

## Uvod

V Zdravniškem vestniku so bile nedavno objavljene Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze (1), ki smo jih oblikovali na naši kliniki. Upoštevali smo najnovejše izsledke znanstveno utemeljene medicine o učinkovitosti posameznih zdravil za osteoporozo. Smernice so nastale v aprilu in maju 2002, zato želimo v tem prispevku dodatno opozoriti na nova, pomembna dognanja o nadomestnem hormonskem zdravljenju (NHZ), ki so bila objavljena kasneje.

## NHZ v Smernicah za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze

NHZ smo priporočili za preventivo osteoporoze in za zdravljenje osteoporoze brez vretenčnih zlomov in z njimi. Pri tem smo se oprli na podatke observacijskih študij in metaanaliz manjših randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (RCT), kjer so bili podatki o zlomih sekundarni (2). Iz teh študij sledi, da NHZ zmanjša možnost vretenčnega zloma za ca. 50%. V času do izdelave Smernic namreč ni bilo velike prospektivne RCT z NHZ, kjer bi bil primarni opazovani klinični izid novonastali zlom.

## Kaj smo izvedeli o dolgoročnih učinkih NHZ na kost in druge organske sisteme iz nedavno zaključenih RCT?

V julijski številki revije JAMA so bili objavljeni presenetljivi rezultati dela študije Women's Health Initiative (WHI). Gre za prvo, dovolj veliko, striktno načrtovano RCT, ki je proučevala učinek NHZ v primarni preventivi kardiovaskularnih bolezni, dodatno pa med drugim še vpliv NHZ na incidenco karcinoma dojke in kolona ter na incidenco osteoporotičnih zlomov. Del študije na 16.608 ženskah, ki je primerjal kombinirano NHZ (estrogen in progestin) s placebom, so bili prisiljeni zaključiti predčasno po dobrih petih letih, ker so ugotovili, da takšno zdravljenje prinaša več škode kot koristi. Odločilen povod za prekinitev je bil porast tveganja za invazivni karcinom dojke pri uporabnicah kombiniranega NHZ (relativno tveganje – RR 1,26, interval zaupanja 95%), drugi neželeni učinki pa so bili porast ishemične bolezni srca (RR 1,29), možganske kapi (RR 1,41) in pljučne embolije (RR 2,13). Večina neželenih dogodkov se prične pojavljati že v prvih dveh letih jemanja NHZ, le karcinom dojke šele v četrtem letu. WHI je istočasno tudi prva RCT, ki je potrdila, da jemanje kombiniranega NHZ zmanjša nevarnost za zlom kolka (RR 0,66), pa tudi nevarnost za vretenčne (RR 0,66) in druge nevretenčne (RR 0,77) osteoporotične zlome. Zmanjša se tudi nevarnost za razvoj karcinoma kolona (RR 0,63). Še vedno poteka drugi del WHI na

10.739 histerektomiranih zdravih ženskah, kjer primerjajo estrogensko nadomestno zdravljenje in placebo. Študija bo zaključena leta 2005, rezultatov zaenkrat še ni (3). Predčasni zaključek WHI in njeni rezultati so povzročili v svetu, predvsem pa v ZDA, kjer je odstotek uporabnic NHZ najvišji in dosega 40%, veliko razburjenje. Dejansko je kljub veliki relativni nevarnosti absolutna nevarnost za posamezno žensko sprva zelo majhna in pomeni v letu dni na 10.000 uporabnic NHZ npr. po 8 dodatnih invazivnih karcinomov dojke, možganskih kapi in pljučnih embolij. Ker se z leti število neželenih dogodkov seštevata, postaja uporaba NHZ dolgoročno vse bolj tvegana. Vprašljiva je predvsem preventivna raba, ki naj bi po definiciji varovala zdravje in preprečevala bolezen. WHI trdi, da se dogaja ravno obratno (4). Proučevano zdravilo Prempro®, ki vsebuje 0,625 mg konjugiranega konjskega estrogena (CEE) in 2,5 mg medroksiprogesteron acetata (MPA), je najpogosteje predpisovana oblika kontinuiranega kombiniranega NHZ v ZDA, medtem ko se pri nas ne uporablja. Izsledkov WHI tako ne moremo v celoti prenesti na Slovenijo, saj veljajo le za Prempro®. Ni jasno, ali imajo podobne učinke drugi estrogensko-gestagenski pripravki, ki se od Prempro® razlikujejo po sestavi, odmerku ali načinu aplikacije in jih uporabljamo v Sloveniji. Ker pa je dvom zasejan, smo pričeli dvomiti tudi v varnost nizkih odmerkov teh in drugih estrogensko-gestagenskih pripravkov. Menimo, da ni moč verjeti v njihovo varnost, dokler nimamo trdnih dokazov, da niso škodljivi. WHI ni edina RCT, ki je proučevala NHZ. Na voljo so podatki iz študije Heart and Estrogen/progestagen Replacement Study (HERS/HERS II), ki je proučevala kombinirano NHZ (preparat Prempro®) pri 2763 bolnicah s predhodno ishemično boleznijo srca. Ugotovili so povečanje števila koronarnih dogodkov pri bolnicah, ki so prejele NHZ v prvem letu zdravljenja, ugodnega učinka na število osteoporotičnih zlomov pa presenetljivo niso uspeli dokazati niti po štirih letih zdravljenja (5, 6). Predčasno je bila zaključena tudi norveška študija Estrogen in Venous Thrombembolism Trial (EVTET) na 140 ženskah, ki so že prebolele venske tromboembolizme. Napravljena je bila primerjava NHZ (2 mg estradiol in 1 mg noretisteron acetat) in placeba, primarni klinični izid je bila pljučna embolija (RR 2,92) (7). Ameriška multicentrska študija Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) na 664 ženskah s poprejšnjo možgansko kapjo, ki so prejele 1 mg 17 $\beta$  estradiola ali placebo, je proučevala kot primarni klinični izid možgansko kap (RR 1,10), dodatno pa ugotovila podobno kot WHI ugoden učinek NHZ na zmanjšanje tveganja za zlom kolka (RR 0,60) (8). V reviji Lancet so na podlagi rezultatov omenjenih študij objavili izračunano oceno spremembe za starost specifične incidence pomembnih, potencialno smrtnih dogodkov pri 1000 zdravih ženskah, ki jemljejo NHZ v trajanju pet let. Pri izračunu so teoretično predpostavili, da so vsi dogodki enako pomembni (9).

Razpr. 1. Ocena spremembe v incidenci pomembnih, potencialno usodnih stanj pri 1000 zdravih postmenopavzalnih ženskah, ki prejemajo NHZ v trajanju pet let, na osnovi rezultatov randomiziranih študij (9).

	Ženske, 50-59 let	Ženske, 60-69 let
Povečanje incidence pri 1000 zdravih uporabnicah NHZ v petih letih za:		
- karcinom dojke	3,2	4,0
- možganska kap	1,2	4,0
- pljučna embolija	1,6	4,0
- skupno povečanje	≈ 6 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 170 uporabnic	≈ 12 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 80 uporabnic
Zmanjšanje incidence pri 1000 zdravih uporabnicah NHZ v petih letih za:		
- karcinom kolona	1,2	3,0
- zlom kolka	0,5	2,5
- skupno zmanjšanje	≈ 1,7 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 600 uporabnic	≈ 5,5 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 180 uporabnic
Skupno razmerje	Neto presežek ≈ 4,3 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 230 uporabnic	Neto presežek ≈ 6,5 na 1000 uporabnic ≈ 1 na 150 uporabnic

Iz razpredelnice je jasno razvidno, da ocenjeno povečanje v incidenci karcinoma dojke, možganske kapi in pljučne embolije presega ocenjeno zmanjšanje incidence karcinoma kolona in zlomov kolka. Še zlasti je to očitno pri starejših ženskah v skupini 60 do 69 let, ko postajajo vse pomembnejše kardiovaskularne bolezni.

Dolgotrajno predpisovanje NHZ v smislu preprečevanja ali zdravljenja osteoporoze naj torej vedno temelji na individualni obravnavi bolnice. Potrebna je natančna presoja koristi in tveganja, zlasti v primerjavi z razpoložljivimi zdravili iz drugih farmakoloških skupin (10, 11).

Vemo tudi, da NHZ nima dolgoročnih učinkov na kost. Po ukinitvi teh zdravil je izguba kostne mase ponovno enako hitra kot neposredno po menopavzi, to je približno 2,5% na leto. Zmanjšanje nevarnosti za zlom verjetno izzveni v petih letih po ukinitvi NHZ, ne glede na trajanje zdravljenja (2). Ker je povprečna starost bolnikov pri zlomu kolka 79 let, bi morali NHZ po menopavzi izvajati dolgotrajno ali pa pričeti z NHZ v višji starosti (12). Če povežemo ta že znana dejstva z novimi podatki, je po našem mnenju del Smernic za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze, ki govori o NHZ, treba spremeniti.

## Nova priporočila za predpisovanje NHZ v preventivi in zdravljenju osteoporoze

1. Kratkotrajno (< 5 let) NHZ zaradi vazomotornih simptomov lahko služi tudi za preprečevanje ali zdravljenje osteoporoze brez zlomov in z njimi.
2. Predpisovanje dolgotrajnega (≥ 5 let) NHZ za preprečevanje ali zdravljenje osteoporoze ni upravičeno, saj je na voljo dovolj varnejših alternativ.
3. NHZ ostaja najboljša terapija za preprečevanje osteoporoze pri ženskah z zgodnjo menopavzo pred 45. letom.
4. Po ukinitvi NHZ je treba za nadaljevanje preprečevanja ali zdravljenja osteoporoze uporabiti druga razpoložljiva zdravila, ki so navedena v Smernicah (1).

## Literatura

1. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Zdrav Vestn 2002; 71: 571-3.
2. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002; 359: 2018-26.
3. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
4. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. JAMA 2002; 288: 366-8.
5. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.
6. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. JAMA 2002; 288: 58-66.
7. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost 2000; 84: 961-7.
8. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1243-9.
9. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002; 360: 942-4.
10. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M, Skouby SO. Results from WHI and HERS II - Implications for women and the prescriber of HRT. Maturitas 2002; 42: 255-8.
11. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. JAMA 2002; 288: 872-81.
12. Grady D, Cummings S. Postmenopausal hormone replacement therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? JAMA 2001; 285: 2909-10.