

ELINA HEMMINKI

LKT, kansanterveystieteen
dosentti
tutkimusprofessori, emerita, THL

SIDONNAISUUDET

Elina Hemminki: Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 8/2018

Vaihdevuosisoireiden hoitoa ei pidä laajentaa

Lääkeinfo-palstalla Lääkärilehdessä 3/2018 dosentit Hanna Savolainen-Peltonen ja Tomi Mikkola rohkaisevat kollegoja käyttämään hormonihoitoja vaihdevuosisoireiden lievittämiseen (1). He kirjoittavat, että terveellä alle 60-vuotiaalla naisella hormonihoito tuo enemmän terveyshyötyjä kuin haittoja. He varoittavat liian lyhyistä hoidoista. Kirjoittajat hyväksyvät kritiikittä aikahypoteesin, hormonihoiton haitat ja sen, että tehon puute sairauksien estossa liittyy myöhäiseen aloitukseen.

Yhdysvaltain Preventive Services Task Forcen suositus hormonihoitojen ehkäisevästä käytöstä vaihdevuosisissa päivitettiin joulukuussa 2017 (2). Suositus perustuu systemaattiseen katsaukseen kokeellisista tutkimuksista. Loppupäätelmänä Task Force toteaa, kuten aiemminkin, että on ainakin heikkoa näyttöä sille, että hoito on tehontonta ja haitat voittavat hyödyt (3). Aikaisin aloitetusta hoidosta todetaan, että näyttö hyödyistä ja haitoista on riittämätön.

Lääkeinfo-palstan artikkelissa todetaan, että hormonihoito vähentää ateroskleroosin etenemistä, sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä, kuolleisuutta dementiaan, kokonaiskuolleisuutta, osteoporoosia sekä riskiä sairastua diabetekseen ja paksusuolisyöpään. Task Force toteaa hyödyksi näytetyn vain kolme viimeksi mainittua (paksusuolisyövän väheneminen vain yhdis-

telmähoidolla). Muut luetellut hyödyt Task Force listaa haittoina. Invasiivisen rintasyövän lisääntyminen yhdistelmähoitossa todetaan vähättelemättä sitä. Kokonaiskuolleisuudessa ei esitetä eroa. Lisäksi hoitojen haittoina luetaan sappirakon sairauksien ja virtsan pidätyskvyttömyyden lisääntyminen.

Miten suomalaiset asiantuntijat ovat tulleet näin erilaiseen päätelmään vaihdevuosisien hormonihoitojen sairausvaikutuksista kuin Task Force? Savolainen-Peltosen ja Mikkolan kirjoitus ei ole kuitenkaan poikkeuksellinen. Hormonihoitoja on WHI-tutkimuksen julkaisemisen ja hormonihoitouden kokeman kolauksen jälkeen yritetty elvyttää monilla tahoilla ja suurella rahalla (4–7).

Erityisesti hyötyjen arvioinnissa ei-kokeellisia seurantutkimuksia heikentävät hoitoon hakeutumiseen ja hoidon lopettamiseen liittyvät valikoitumisvinoumat; ei-kokeelliset tutkimukset eivät voi korvata kokeellisen tutkimuksen näyttöä. Nykytiedon valossa vaihdevuosisien hormonihoito tulisi rajoittaa oireiden mahdollisimman lyhytaikaiseen hoitoon ja vain naisille, joilla oireet huomattavasti laskevat elämänlaatua. ●

Vaihdevuosisoireiden hoito on hyödyllistä

Kiitämme professori Elina Hemminkiä mielenkiinnosta Lääkärilehden pyytämää Lääkeinfo-palstan artikkeliamme kohtaan (1). Kirjoittaja pitää näkemystämme ristiriitaisena, vaikka se on linjassa useiden kansainvälisten suositusten kanssa (2,3), ja perustelee näkökantansa Yh-

dysvaltain Preventive Services Task Forcen (USPSTF) suosituksella.

USPSTF:n suosituksen ulkopuolelle on rajattu ne naiset, jotka käyttävät hormonihoitoa vaihdevuosisoireiden hoitoon, mikä taas oli artikkelimme ensisijainen aihe. Suositus pohjau-

HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN

LT, dosentti
kliininen opettaja, HYKS
Naistenklinikka ja Helsingin
yliopisto

TOMI MIKKOLA

LT, dosentti
osastonylilääkäri, HYKS
Naistenklinikka

SIDONNAISUUDET

Hanna Savolainen-Peltonen: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) luentopalkkiot (Mylan), matka-, majoitus- tai kokouskulut (MSD, Mylan).
Tomi Mikkola: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) apurahat (Contura, maksettu laitokselle), luentopalkkiot (Astellas, Mylan).

KIRJALLISUUSSUUNNITTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 8/2018

RAULI MÄKELÄ
LL
Espoo

SIDONNAISUUDET

Rauli Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia.

tuu Women's Health Initiative (WHI) -tutkimukseen (4), sillä se on suurin satunnaistettu lumekontrolloitu hormonihoitotutkimus, joka selvitti hoidon merkitystä kroonisten sairauksien ennaltaehkäisyssä.

Yhdysvaltalainen WHI-tutkimuspopulaatio poikkesi kuitenkin merkittävästi niistä suomalaisista naisista, jotka käyttivät hormonihoitoa: WHI-naisten keski-ikä oli 63 vuotta (75 % tutkitavista oli yli 60-vuotiaita), 35 %:lla BMI oli yli 30 kg/m², ja suurimmalla osalla ei ollut vaihdevuosioireita. Women's Health Initiative Memory -tutkimukseen, jossa selvitettiin hormonihoiton vaikutusta dementiaan kehittymiseen, valittiin vain 65-vuotiaita tai sitä vanhempia naisia. Näissä WHI-tutkimuksissa käytettiin ainoastaan suun kautta annosteltavia konjugoituja estrogeenejä sisältäviä hormonihoitoja, joiden on osoitettu mm. olevan tromboogeenisempiä kuin luonnollinen estradioli (5), jota Suomessa käytettävät valmisteet sisältävät. Lisäksi estradiolia, toisin kuin konjugoituja estrogeenejä, voidaan antaa ihon kautta. Ihon kautta annosteltavaan hoitoon ei liity esim. laskimotukosriskiä, ja myös sappikivitaudin riski on pienempi.

On erikoista, jos yli 16 vuotta sitten julkaistuja WHI-tuloksia ei saisi arvioida kriittisesti uu-

delleen. Mikään yksittäinen tutkimus, oli se sitten kokeellinen tai ei-kokeellinen, ei pysty antamaan kaikkia lopullisia vastauksia tai tekemään uusia tutkimuksia tarpeettomiksi. Myös WHI-tutkijat ovat itse rehellisesti tunnustaneet monet virhelähteensä ja siten arvioineet alkupe-
räistä WHI-dataa uudelleen (6). Nämä uusinta-analyytit (7), kuten useat laadukkaat kokeelliset tutkimuksetkin (8,9), tukevat mm. ikkunateoriaa, jonka mukaan estrogeenin verisuonivaikutukset ovat sidoksissa hormonihoiton aloituskäynnin. Tätä tukevat myös omat tutkimuksemme lähes 500 000 suomalaisen hormonihoiton käyttäjän sydän- ja verisuonikuolleisuudesta (10–12).

Myös WHI:n päätutkija varoittaa USPSTF:n suosituksen virheellisestä tulkinnasta ja on pikemminkin huolissaan siitä, että vaihdevuosi-
oireista kärsivät naiset eivät saa asianmukaista hoitoa (13). Yhdymme tähän huoleen, ja artikkelimme tarkoituksena onkin antaa hormonihoiton hyödyistä ja haitoista uusinta tutkimukseen, ei mielipiteisiin, perustuvaa tietoa, jota näitä potilaita hoitavat klinikot voivat hyödyntää. ●

Statiinihoitoa myös kritisoidaan rajusti

Lääkärilehden 4/2018 pääkirjoitus (1) dyslipidemioiden hoidosta herätti suurta hämmästyystä yksipuolisuudellaan. Kirjoittajat Mikko Syväne ja Timo Strandberg antavat ymmärtää, että vuosikautia opetettu teoria kolesterolin sekä sydän- ja verisuonitautien yhteydestä on betonoitua faktaa ja että statiinihoidon hyödyllisyyttä epäilevät ovat "salaliittoteorioiden" harhoissa. Pääkirjoituksessa ei ole mainintoja esille tuotua ajatusmallia kritisoivista mielipiteistä.

Tuskin olen ainoa Lääkärilehden lukija, jolle on tullut selväksi, että tätä meille vuosikymmeniä opetettua teoriaa vastaan on näkynyt rajua kritiikkiä paitsi tiedotusvälineissä, myös lääketieteellisissä lehdissä laatuilehtiä myöten.

Nina Teicholz kysyi artikkelissaan BMJ:ssä, perustuvatko viralliset ravintosuositukset lainkaan tieteellisiin tosiasioihin (2). Russel J. de Souza ym. BMJ:ssä julkaistussa meta-analyyssissä ravinnon rasvoihin kohdistuneista tutkimuksista ei löydetty mitään yhteyttä ruoan tyydyttyneiden rasvojen ja verisuonitautien välillä (3). Samaan päätyi A. Astrup ruuan maitorasvoja analysoidessaan (4), joten meidän ei todellakaan tarvitse holhota ketään varoittamalla voin syönnistä. Lise Bathum työryhmineen toteasi yli 100 000 henkilöä kattavassa väestötutkimuksessaan, että yli 50-vuotiailla veren korkealla kolesterolipitoisuudella oli kuolleisuutta vähentävä vaikutus (5). Kardiologi Robert du Broff

toi artikkelissaan esille vakavia epäilyjä kolesteroliteoriasta ja statiinien tehosta (6). Hän kävi myös läpi 44 satunnaistettua ja sokkotettua tutkimusta, joissa veren kolesterolia oli hoidollisesti alennettu, tutkimuksista 26:ssa statiineilla. Missään tutkimuksessa ei kokonaiskuolleisuus vähentynyt ja vain vähemmistössä tuli apua sydän- ja verisuonitapahtumiin (7).

Maryanne Demasi kysyi suoraan, onko meitä johdettu harhaan statiinitutkimuksien todistusaineistoa esiteltäessä (8). Sama kirjoittaja julisti yhdessä professori RH. Lustigin ja kardiologi A. Malthoran kanssa kolesteroliteorian kuolleeksi ja kolmikko näkee insuliiniresistenssin tärkeimmäksi sydän- verisuonitaudeille altistavaksi tekijäksi (8). ●

MIKKO SYVÄNNE

LT, kardiologian erikoislääkäri, sisätautiopin dosentti, professori h.c.

TIMO STRANDBERG

LKT, sisätautien ja geriatrian erikoislääkäri, professori Helsingin ja Oulun yliopistot, HYKS

SIDONNAISUUDET

Mikko Syväne:
Dyslipidemian Käypä hoito -suositusten kokoava kirjoittaja.
Konsultointipalkkiot (Amgen, Lundbeck, Medaffcon, Orion, Pfizer), luontopalkkiot (Amgen, MSD, Novartis, Novo Nordisk), korvaus käsikirjoituksen valmistelusta (Boehringer Ingelheim, Recalledmed, Suomen Diabetesliitto), osakkeet ja optiot (RemoteA Oy), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Novo Nordisk)
Timo Strandberg:
Dyslipidemian Käypä hoito -suositusryhmän puheenjohtaja.
Konsultointipalkkiot (mm. Amgen, AstraZeneca, MSD, Novo Nordisk Pharma, Orion, Pfizer, Servier), tutkimusyhteistyö (Amgen, MSD, Pfizer, Novo Nordisk, IMI, Suomen Akatemia, Kela), palkkiot osallistumisesta tutkimuksen toteutukseen (Oxford University), tekijänpalkkiot (WSOY, Duodecim, Suomen Lääkärilehti), osakkeet ja optiot (Orion), matka-, majoitus- ja kokouskulut (EU Geriatric Medicine Society).

Dyslipidemioiden hoidon tieteellinen perusta on vankka

LL Rauli Mäkelä moittii pääkirjoitustamme (1) yksipuoliseksi ja kutsuu todistajikseen tiheällä kammalla valikoidun joukon ns. kolesteroli- ja statiinikriitikkoja mielipidekirjoituksineen. Hänen lähteensä – ja varsinkaan tehdyt päätelmät – eivät pääosin kestä kriittistä tarkastelua.

Journalisti Teicholzin artikkelin keskeiset väitteet Yhdysvaltain ravintosuosituksista on kumottu kahdessaakin BMJ:ssä julkaistussa oikaisussa (2,3). De Souza ym tärkein johtopäätös on sama kuin Käypä hoito -suosituksessa: tyydyttyneen rasvan korvaaminen vähäkuutuisilla hiilihydraateilla ei johda terveyshyötyihin – toisin on kun tyydyttynyt rasva korvataan tyydyttymättömillä rasvoilla ja runsaskuutuisilla hiilihydraattien lähteillä.

DuBroff toteaa aivan oikein, että kaikki dramaattisestikaan lipideihin vaikuttavat tekijät (mm. fibraatit tai nikotiinihappo statiineihin liitettyinä tai CETP:n estäjät useimmissa tutkimuksissa) eivät vähennä sydän- ja verisuonitautitapahtumia eivätkä kuolleisuutta. Statiinitkaan eivät toimi enää terminaalisisissa sairauksissa. Näihin tapauksiin Käypä hoito ei lääkitystä suosittelekaan.

Tutkivan terveystoimittajan Demasin väitteet, myös muusta kuin kolesterolistasta, ovat saaneet vastaansa vahvaa kritiikkiä. Hän kritisoi statiinien suosittelemista pienen valtimotauririskin henkilöille – Käypä hoito suosittelee niitä suu-

ren riskin henkilöille. Hän ja DuBroff myös asettavat keinotekoisesti vastakkain elintapa- ja lääkehoidon. Käypä hoito suosittelee terveellistä ravintoa ja muita elintapoja kaikille ja toteaa nimenomaan, että pienen riskin henkilöille tämä riittää; primaaripreventiossa tulee harkita lääkahoitoa vasta, jos elintapahoito osoittautuu riittämättömäksi.

Bathum ym. pohtivat löydöksiään asianmukaisen kriittisesti tutkimusasetelmansa valossa ja toteavat (omista tuloksistaan huolimatta) näytön hyperlipidemian ja valtimotaudin kausaalista yhteydestä olevan ”musertava” (overwhelming). Lisäksi heidän tutkimuksessaan yli 50-vuotiailla statiinihoitoon liittyi loonjäämishyöty.

Mitä Käypä hoito -suositukseen tulee, Mäkelän kritiikki osuu siis pahasti ohi maalin. Kaikilla aloilla on toisinajattelijansa. Tieteellinen kritiikki ja terveystieteellinen keskustelu ovat tervetulleita. Kolesteroli- ja statiinikritikoilta vain näyttävät eväät loppuvan, kun vakuuttavat tutkimustulokset leimataan väärennöksiksi. ●

KIRJALLISUUTTA

- 1 Syväne M, Strandberg T. Dyslipidemioiden hoidon tieteellinen perusta on entistä vankempi. *Lääkäril* 2018;73:183.
- 2 Corrections. The scientific report guiding the US dietary guidelines: is it scientific? *BMJ* 2015;351:h5686. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5686>
- 3 Corrections. The scientific report guiding the US dietary guidelines: is it scientific? Letter from 180+ scientists requesting a retraction. *BMJ* 2016;355:i6061. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6061>

KIRJALLISUUSLUETTELO
ELINA HEMMINKI

KIRJALLISUUTTA

- 1 Savolainen-Peltonen H, Mikkola T. Vaihdevuosisen hormonihoidon vaikutukset. *Lääkäril* 2018;73:143–5.
- 2 Gartlehner G, Patel SV, Feltner C ym. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;318:2234–49.
- 3 Lewis CE, Wellons MF. Menopausal hormone therapy for primary prevention of chronic disease. *JAMA* 2017;318:2187–9.
- 4 Tatsioni A, Siontis GCM, Ioannidis JPA. Partisan perspectives in the medical literature: a study of high frequency editorialists favoring hormone replacement therapy. *J Gen Intern Med* 2010;25:914–9.
- 5 Hemminki E. Opposition to unpopular research results – Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy* 2004;69:283–91.
- 6 Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the women's health initiative: an analysis of published articles. *PLoS Med* 2011;8:e1000425.
- 7 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Med* 2010;7:e1000335.

KIRJALLISUUSLUETTELO
HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN

KIRJALLISUUTTA

- 1 Savolainen-Peltonen H, Mikkola T. Vaihdevuosisen hormonihoidon vaikutukset. *Lääkäril* 2018;73:143–5.
- 2 Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A ym. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3975–11.
- 3 The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728–53.
- 4 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL ym. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- 5 Smith NL, Blondon M, Wiggins KL ym. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174:25–31.
- 6 Langer RD, Manson JE, Allison MA. Have we come full circle – or moved forward? The Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012;15:206–12.
- 7 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE ym. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
- 8 Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW ym. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31.
- 9 Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL ym. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- 10 Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P ym. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2014;124:947–53.
- 11 Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P ym. Cardiac death risk in relation to the age at initiation or the progestin component of hormone therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2794–801.
- 12 Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P ym. Lower death risk for vascular dementia than for Alzheimer's disease with postmenopausal hormone therapy users. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;110:2870–7.
- 13 Manson JA. Hormone therapy and chronic conditions: let's get rational. *Medscape* 4.1.2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/890522>

KIRJALLISUUSLUETTELO
RAULI MÄKELÄ

KIRJALLISUUTTA

- 1 Syväne M, Strandberg T. Dyslipidemioiden hoidon tieteellinen perusta on entistä vankempi. *Lääkäril* 2018;73:183.
- 2 Teicholz N. The scientific report guiding the US dietary guidelines: is it scientific? *BMJ* 2015;351:h4962.
- 3 de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A ym. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
- 4 Astrup A. A changing view on saturated fatty acids and dairy: from enemy to friend. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1407–8.
- 5 Bathum L, Christensen RD, Pedersen LE ym. Association of lipoprotein levels with mortality in subjects aged 50+ without previous diabetes or cardiovascular disease: A population based register study. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:172–18.
- 6 du Broff R. Does IMPROVE –IT prove it? *Preventive Med* 2016;85:32–5.
- 7 du Broff R. Cholesterol paradox: a correlate does not a surrogate make. *Evid Based Med* 2017;22:15–9.
- 8 Demasi M. Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative view. *Br J Sports Med*, verkossa ensin 21.1.2018. doi: 10.1136/bjsports-2017-098497
- 9 Demasi M, Lustig RH, Malthora A. The cholesterol and calorie hypotheses are both dead - it is time to focus on the real culprit: insulin resistance. *Clinical Pharmacist*, 14.7.2017. www.pharmaceutical-journal.com/20203046.article