

Hanna Savolainen-Peltonen ja Pauliina Tuomikoski

## Uutta tietoa vaihdevuosisien hormonihoidosta

Satunnaistettu lumekontrolloitu Women's Health Initiative (WHI) -tutkimus suunniteltiin arvioimaan vaihdevuosisien hormonihoidon vaikutuksia kroonisten sairauksien ehkäisyssä. Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, sillä ensimmäiset tulokset viittasivat siihen, että vaihdevuosisien hormonihoidolla olisi enemmän terveyshaittoja kuin -hyötyjä (1). Erityistä huolta herättivät suurentunut rintasyövän sekä mahdollinen sydän- ja verisuonitautien riski. Rintasyöpäriski oli ennestään tiedossa, mutta epidemiologisten tutkimusten pohjalta hormonihoidon oli uskottu suojaavan valtimonkovettumistaudilta. WHI-tutkimustulosten herättämä kohu aiheutti hormonihoidon käytön romahdamisen niin Yhdysvalloissa kuin Euroopassakin.

Viime vuosina WHI -tutkimuksen tuloksia on analysoitu uudelleen, ja on saatu rauhoittavaa lisätietoa. Sydän- ja verisuoniterveyden kannalta merkitykselliseksi on todettu hormonihoidon aloitusikä (2). Terveelle naiselle kymmenen vuoden kuluessa vaihdevuosista aloitettava hormonihoito näyttää suojaavan verisuonia, mitä tukevat useat viimeaikaiset tutkimustulokset (3–5). WHI-tutkimusta onkin kritisoitu siitä, että tutkimusasetelma ei vastannut tilannetta, jossa hormonihoidon aloitusta yleensä harkitaan – juuri vaihdevuodet saavuttaneen, oireisen naisen hoitoa. WHI-tutkimuksen osallistajat olivat jo selvästi vaihdevuodet ohittaneita naisia (keski-ikä 63,3 vuotta), ja heillä oli sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Suurimmalla osalla ei esiintynyt vaihdevuosioireita.

Uudessa WHI-julkaisussa keskitytään kokonaiskuolleisuuteen ja tautikohtaisiin kuolemansyihin (6). Tutkittavista 16 608 naista oli käyt-

tänyt konjugoitunutta estrogeenia 0,625 mg ja medroksiprogesteroniasetaattia 5 mg sisältävää yhdistelmähoitoa päivittäin keskimäärin 5,6 vuotta. Pelkkää estrogeenihoitoa 0,625 mg päivittäin 7,2 vuoden ajan puolestaan sai 10 739 naista. Kokonaisu seuranta-aikaa kertyi molemmissa ryhmissä keskimäärin 18 vuotta. Vain 4 % raportoi käyttäneensä hormonihoitoa intervention jälkeen. Yli 98 %:n kuolleisuustiedot olivat saatavilla.

Kumpikaan hormonihoitointerventio ei lisännyt sydän- ja verisuonitauti-, syöpä- tai kokonaiskuolleisuutta. Koko 18 vuoden seuranta-jakson aikana pelkkää estrogeenihoitoa saaneiden kuolleisuus Alzheimerin tautiin ja dementiaan oli merkitsevästi pienempi, riskisuhde lumeryhmään verrattuna oli 0,74. Pelkkää estrogeenihoitoa saaneiden rintasyöpäkuolleisuuskin oli merkitsevästi pienempi (riskisuhde 0,55) kuin lumeryhmässä. Yhdistelmähoiton vaikutus rintasyöpäkuolleisuuteen (riskisuhde 1,44) ei ollut merkitsevä. Samankaltainen ero eri hormonihoitojen välillä on havaittu aiemmin rintasyöpäsairastuvuudessa. WHI-aineistossa suurentunut rintasyöpäriski liittyi vain yhdistelmähoitoon, ei pelkkään estrogeenihoitoon (7).

Kokonaiskuolleisuuden voidaan ajatella kuvaavan hormonihoidon nettovaikutusta pitkäaikaisterveyteen. Aloitusiän merkitys ilmeni kokonaiskuolleisuudessa. Vaikka alle 60-vuotiaiden naisten osuus tutkimuksessa oli pieni, hormonihoitoa käyttävien kokonaiskuolleisuus vaikutti kuitenkin pienentyneen, jos hoito oli aloitettu tyyppillisessä vaihdevuosi-ikässä. Hormonihoidon 50–59-vuotiaana aloittaneiden riski oli merkitsevästi pienempi kuin 70–79-vuoti-

### Merkitykselliseksi on todettu hormonihoidon aloitusikä

aana aloittaneiden (riskisuhde 0,61). Seuranta-jakson aikana suojavaikutus laimeni.

Hormonihoidon neutraali vaikutus kuolleisuuteen on tärkeä tieto, vaikka WHI-tutkimuksen tuloksia ei voida suoraan soveltaa suomalaisiin hormonihoidon käyttäjiin. WHI-tutkimuksessa käytetty konjugoitunutta estrogeenia sisältävä valmiste saattaa nimittäin olla riskiprofililtaan erilainen kuin Suomessa käytettävä luonnollinen estradioli. Konjugoituneen estrogeenin on sydän- ja verisuonivaikutusten kannalta osoitettu olevan trombogeenisempi kuin estradiolin (8). Toisaalta pelkän estradiolin käyttö on yhdistynyt suurentuneeseen rintasyöpäriskiin, vaikkakin riski on selvästi pienempi ja ilmenee myöhemmin kuin yhdistelmähoitossa (9). Suomalaisissa rekisteritutkimuksissa hormonihoidon käyttöön on toisaalta yhdistetty samankaltainen rintasyöpä- ja kokonaiskuolleisuuden pieneneminen kuin WHI-tutkimuksessa (10,11).

Emättimen limakalvojen oheneminen on yleinen vaihdevuodet ohittaneiden naisten oire. Paikallinen estrogeenilääkitys lievittää oireita tehokkaasti, mutta pitkäaikaisturvallisuus huolettaa edelleen. WHI:n seurantatutkimushaarassa seurattiin 45 663 keskimäärin 65-vuotiaista naista, jotka eivät käyttäneet lainkaan systeemistä hormonihoidoa mutta joista 9 % käytti vaginaalista estrogeenia keskimäärin 40 % seurantaajasta (12). Käytetty annos ei ollut tiedossa. Rintasyövän sairastaneet naiset oli suljettu pois analyyseista, mutta noin 20 %:lla tutkittavista oli positiivinen sukuanamneesi rintasyövän riskitekijänä. Tulokset oli kontrolloitu muun muassa iän, painoindeksin, sosioekonomisten tekijöiden, sairaushistorian ja rintasyöpäriskin suhteen.

Paikallisestrogenin noin kahden vuoden käyttämiseen ei 6,4 vuoden seurannassa liit-

tynyt suurentunutta sairauden tai kuoleman riskiä. Paikallisestrogenin käyttäneiden naisten kokonaissairastavuuden riski oli sen sijaan 24 %, sydäninfarktirisiki 48 % ja lonkkamurtumariski 60 % pienempi verrattuna naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet paikallishoitoa. Näitä tuloksia tulkitessa tulee kuitenkin muistaa valikoitumisharhan mahdollisuus.

Paikallisestrogenin neutraali vaikutus rintasyöpäriskiinkin vahvistaa aikaisempaa tutkimustietoa ja toivottavasti lisää luottamusta paikallishoidon turvallisuuteen iäkkäämmillään naisilla (9). Mahdollinen sepelvaltimotaudilta suojaava vaikutus on yhtenevä rekisteripohjaisten seurantatutkimusten tulosten kanssa, joiden mukaan paikallisestrogenin käyttö on liittynyt aivoinfarktirisikin sekä sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden pienentymiseen (13,14). Näissä tutkimuksissa käytettiin 25 µg:n vahvuista estradiolivalmistetta, joten jos suojavaikutus välittyy estrogeenin kautta, nykyisin käytettävän 10 µg:n valmisteen suojavaikutus voi olla pienempi.

Vaikka WHI:n tutkimusasetelmaa ja toteutusta on aiheellisestikin kritisoitu, on tutkimus myös auttanut ymmärtämään aiempaa paremmin vaihdevuosien hormonihoidon hyötyjä ja riskejä sekä selventänyt hoidon aiheita: hormonihoidoa ei aloiteta ensisijaisesti kroonisten sairauksien ehkäisemiseksi. Uusimpien WHI-tulosten valossa hormonihoidon käyttö ei lisää kuolleisuutta, ja tämä on tärkeä tieto sekä hormonihoidon käyttäjille että vaihdevuosisoireisia naisia hoitaville lääkäreille. Hormonihoido on tehokkain apu vaihdevuosisoireisiin, ja sitä voidaan turvallisesti tarjota oireista kärsiville naisille. Hoidon vaikutuksista on tärkeää antaa objektiivista, ajantasaiseen tutkimusnäyttöön perustuvaa tietoa. ■



**HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN,**  
dosentti, kliininen opettaja,  
Naistentautien ja synnytysten  
erikoislääkäri  
HYKS Naistenklinikka ja Helsingin yliopisto



**PAULIINA TUOMIKOSKI,** dosentti,  
Naistentautien ja synnytysten  
erikoislääkäri  
Helsingin yliopisto ja Eiran sairaala

### SIDONNAISUDET

**Hanna Savolainen-Peltonen:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Mylan, Farmasian oppimiskeskus, Tampereen Lääkäripäivät), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Finox Biotech, Mylan, MSD)

**Pauliina Tuomikoski:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Abbott, Farmasian oppimiskeskus, Gedeon Richter, Mylan, Novo Nordisk, Orion, Tampereen Lääkäripäivät), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott, Mylan)

## KIRJALLISUUTTA

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, ym. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, ym. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
6. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, ym. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38.
7. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, ym. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701–12.
8. 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.
9. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354–60.
10. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, ym. Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause* 2016;23:1199–203.
11. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, ym. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015; 22:976–83.
12. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, ym. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11–20.
13. Løkkegaard E, Hougaard Nielsen L, Keiding N. Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies: a national cohort study. *Stroke* 2017;48:2266–9.
14. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, ym. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod* 2016; 31:804–9.