

Hormonsko nadomestno zdravljenje: dileme preteklosti, izzivi sedanjosti

Hormone Replacement Therapy: Dilemmas of the Past, Challenges of the Present

Andrej Cokan, Maja Pakiž

Povzetek: Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je eno najbolj učinkovitih, a tudi kontroverznih področij menopavzalne medicine. Zgodovina HNZ je zaznamovana z vzponi in padci: po začetnem navdušenju zaradi lajšanja simptomov in preventivnih učinkov, je študija WHI leta 2002 pokazala povečano tveganje za srčno-žilne dogodke, možgansko kap, vensko tromboembolijo in raka dojke, kar je povzročilo dramatičen upad predpisovanja. Kasnejše analize so pokazale, da koristi in tveganja močno zavisijo od starosti ob začetku zdravljenja in časa od menopavze – koncept »okna priložnosti«. Pri ženskah <60 let ali <10 let po menopavzi HNZ učinkovito lajša vazomotorne simptome, preprečuje osteoporozo in izboljšuje kakovost življenja, ob minimalnem absolutnem tveganju. Današnji izzivi vključujejo individualizacijo zdravljenja, izbiro ustrezne formulacije in poti aplikacije ter prilagoditev trajanja glede na simptome in dejavnike tveganja. HNZ ostaja učinkovito orodje, če se uporablja pri pravih bolnicah ob pravem času in na pravi način.

Ključne besede: hormonsko nadomestno zdravljenje, menopavza, varnost in učinkovitost

Key words: hormone replacement therapy, menopause, safety, efficiency

Uvod

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je eno najpomembnejših, a tudi nekoliko kontroverznih področij menopavzalne medicine. Njegova zgodovina se je začela v šestdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bilo menopavzo mogoče prvič razumeti kot stanje hormonskega pomanjkanja, ki ga je mogoče »popraviti«. Tedaj je v ospredje prihajal koncept iz Wilsonove knjige *Feminine forever*, da lahko estrogeni ženskam omogočijo, da ohranijo mladost, vitalnost in zdravje tudi po menopavzi. Sledila so desetletja, v katerih je uporaba HNZ strmo naraščala, ob tem pa so se kopičila tudi prva opozorila o morebitnih tveganjih, denimo večjem pojavu raka endometrija pri uporabi estrogenov v monoterapiji ali pa raka dojke. Kombinacija z gestageni je kmalu omogočila ponovno širitev uporabe, ki je v devetdesetih letih dosegla vrh.

Prelomno obdobje se je začelo z objavo rezultatov velikih randomiziranih raziskav, najprej študije HERS leta 1998, nato pa predvsem raziskave Women's Health Initiative (WHI), leta 2002. Medijski odmev prvih rezultatov WHI je bil dramatičen: HNZ je bilo predstavljeno kot zdravljenje, pri katerem tveganja presegajo koristi. Sledil je strm upad predpisovanja, mnoge bolnice so terapijo opustile, zdravniki pa so postali previdni ali celo zadržani.

V naslednjih letih so dodatne analize WHI in nove študije pokazale pomembno razliko: učinki HNZ so bistveno odvisni od starosti ob začetku zdravljenja in od časovne oddaljenosti od menopavze. Pojavila se je tako imenovana hipoteza »okna priložnosti« (angl. *window of opportunity*), ki poudarja, da lahko zgodnja uvedba HNZ pri mlajših ženskah (<60 let oziroma <10 let po menopavzi) prinese koristi, vključno z zaščito pred srčno-žilnimi boleznimi, ob minimalnem povečanju tveganja.

Kljub novim dokazom se je negativna percepcija v javnosti in deloma tudi med zdravniki ohranila. Danes se zato srečujemo z dvojnimi izzivi: po eni strani moramo kritično ovrednotiti pretekle zmote in pretirane generalizacije, po drugi pa jasno opredeliti mesto HNZ v sodobni medicini. Namen tega

prispevka je zato osvetliti dileme preteklosti, predstaviti današnje izzive in nakazati možne poti v prihodnost hormonskega nadomestnega zdravljenja.

Prelomne raziskave

Pred letom 1998 so opazovalne raziskave, kot je bila *Nurses' Health Study*, kazale, da HNZ zmanjša tveganje za srčno-žilne bolezni in umrljivost. To je ustvarilo prepričanje, da ima HNZ poleg lajšanja klimakteričnih simptomov tudi pomembno preventivno vlogo.

Prvi resni izziv tej paradigmi je prinesla študija HERS, ki je vključevala 2.763 žensk po menopavzi s koronarno boleznijo. Uporaba kombinacije konjugiranih estrogenov in medroksiprogesterona ni zmanjšala srčno-žilnih dogodkov, v prvem letu pa je bilo teh celo več kot v placebo skupini. HERS je tako omajala domnevo o zaščitni vlogi HNZ pri sekundarni preventivi.

Raziskave WHI so temeljito preučevale učinke HNZ pri postmenopavzalnih ženskah. V dveh randomiziranih, kontroliranih študijah je sodelovalo skupno več kot 27.000 žensk, starih med 50 in 79 let, s povprečno starostjo približno 63 let. Preučevali so kombinirano terapijo estrogen–progestin pri ženskah z ohranjeno maternico ter estrogensko monoterapijo pri ženskah po histerektomiji. Rezultati so pokazali kompleksno sliko koristi in tveganj: kombinirana terapija je bila povezana s povečanim tveganjem za koronarno bolezen srca, možgansko kap, vensko tromboembolijo in invazivni rak dojke, hkrati pa z zmanjšanim tveganjem za kolorektalni rak in osteoporotične zlome kolka. Pri monoterapiji z estrogenom je bilo tveganje za možgansko kap povečano, za zlome kolka pa zmanjšano, medtem ko ni bilo pomembnega vpliva na koronarno bolezen. Dolgoročno spremljanje je pokazalo, da se večina tveganj in koristi po prenehanju terapije zmanjša, vendar je povečano tveganje za raka dojke pri kombinirani terapiji vztrajalo tudi po koncu intervencijske faze. Skupni zaključek WHI raziskav je bil, da hormonska terapija ni primerna za primarno preprečevanje kroničnih bolezni, vendar lahko ostane ustrezna za obvladovanje menopavzalnih simptomov pri skrbno izbranih ženskah.

Kasnejše meta-analize so potrdile, da je bilo tveganje najbolj izrazito pri starejših ženskah, katerih povprečna starost vključenih raziskav je bila nad 60 let. Te analize so pokazale, da so lahko ženske z izrazitimi menopavzalnimi simptomi uporabljale kratkotrajno, nizkodozno HNZ za lajšanje simptomov z majhnim absolutnim tveganjem za škodljive učinke, kadar niso imele specifičnih kontraindikacij. Hkrati pa so ugotovitve potrdile, da zdravljenje ni bilo primerno za ženske z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni, vensko tromboembolijo ali nekatere vrste raka, zlasti raka dojke. Analize so prav tako pokazale, da je bila uporaba estrogena brez progestina pri ženskah z maternico povezana z dokazanim povečanjem tveganja za raka endometrija. Nadalje so zaključile, da HNZ ni bila primerna za primarno ali sekundarno preprečevanje kardiovaskularnih bolezni, demence ali poslabšanja kognitivne funkcije, za preprečevanje osteoporoze pa se je priporočala le pri ženskah z visokim tveganjem, kadar druge, ne-estrogenske terapije niso bile ustrezne. Podatki o dolgoročni uporabi HNZ pri perimenopavzalnih ženskah ali ženskah, mlajših od 50 let, so bili omejeni, vendar so nakazovali, da je bilo absolutno tveganje pri mlajših menopavzalnih ženskah razmeroma nizko.

Objava rezultatov WHI je povzročila dramatičen upad predpisovanja HNZ po vsem svetu. Podatki iz ZDA (NHANES) kažejo, da je uporaba padla iz 27 % leta 1999 na manj kot 5 % v letu 2020, kar je imelo poleg kliničnih tudi ekonomske posledice.

Današnji izzivi hormonskega nadomestnega zdravljenja

Dvajset let po objavi prvih rezultatov WHI se HNZ ponovno uveljavlja kot pomembna možnost pri zdravljenju menopavzalnih simptomov. Kljub številnim novim dokazom pa je njegova uporaba v vsakodnevni praksi še vedno zaznamovana z dilemami, previdnostjo in pogosto tudi napačnimi interpretacijami podatkov. Današnji izzivi se zato nanašajo predvsem na pravilno razumevanje dokazov, premagovanje negativne percepcije ter individualizacijo zdravljenja.

Zaradi negativne percepcije HNZ po objavi raziskav WHI se je vzporedno močno razvil trg alternativnih pripravkov za lajšanje perimenopavzalnih težav, pogosto podprt z vplivno, a strokovno sporno literaturo in intenzivno promocijo na družbenih omrežjih. Med njimi so posebej izpostavljeni tako imenovani bioidentični hormoni. Izraz se nanaša na molekule, ki so kemično identične endogenim spolnim hormonom (npr. 17- β -estradiol, progesteron), v praksi pa se izraz večinoma uporablja za sestavljene (angl. compound), večhormonske pripravke (estradiol, estriol, progesteron, testosteron, DHEA, ipd.).

Njihova uporaba je v zadnjih letih izrazito narasla; ocene kažejo 26–33 milijonov receptov letno in letno prodajo 1,3–1,6 milijard USD. Kljub priljubljenosti ne obstajajo robustne randomizirane študije, ki bi potrdile varnost ali učinkovitost v primerjavi z odobrenimi HNZ pripravki, zato strokovna združenja odsvetujejo njihovo rutinsko uporabo. Poročila laboratorijskih analiz so pokazala veliko variabilnost vsebine in potence, nepričakovane farmakokinetične profile (posebej pri kombiniranih formulacijah) ter pomanjkljivo označevanje in nadzor kakovosti. Epidemiološki podatki so nakazali tudi sočasno povečanje uporabe teh pripravkov in incidence raka endometrija po letu 2002, kar predstavlja opozorilni signal, čeprav vzročna povezava ni bila dokončno dokazana.

Mlajše ženske in tveganja HNZ

Pomembno je poudariti, da večina žensk poišče pomoč zaradi menopavznih simptomov v poznih 40. in 50. letih, medtem ko so bile udeleženke raziskav WHI v povprečju precej starejše. Zato so bile absolutne ocene tveganja, izračunane na podlagi podatkov iz WHI, za mlajše ženske pogosto precenjene. Analize podatkov za starostno skupino 50–59 let so pokazale ugodnejši profil tveganja in koristi v primerjavi s starejšimi ženskami.

Pri kombinirani terapiji estrogen–progestin se je v petih letih uporabe pojavilo le nekaj dodatnih primerov koronarnih dogodkov, raka dojke, možganske kapi in pljučne embolije na 1000 žensk, hkrati pa se je zmanjšalo tveganje za kolorektalni rak, zlome kolka in celo celokupno umrljivost. Pri estrogenski monoterapiji je bila slika še ugodnejša: beležili so manj primerov koronarne bolezni srca, raka dojke, možganske kapi in celo manj smrti vseh vzrokov, čeprav je bilo tveganje za pljučno embolijo nekoliko večje.

Glavni razlog za razliko v absolutnem tveganju med mlajšimi in starejšimi ženskami je nižja izhodiščna pojavnost srčno-žilnih bolezni, venske tromboembolije in raka dojke pri mlajši populaciji. To potrjuje, da je starost ob začetku zdravljenja eden ključnih dejavnikov pri odločanju za uvedbo HNZ, in dodatno podpira koncept »okna priložnosti«.

Kdo je primeren kandidat za HNZ?

Trenutne smernice in podatki podpirajo uvedbo HNZ pri simptomatskih ženskah, mlajših od 60 let ali <10 let po menopavzi, brez kontraindikacij. Te ženske imajo najugodnejše razmerje med koristmi in tveganji: dokazano lajšanje vazomotornih simptomov, preprečevanje izgube kostne mase in osteoporotičnih zlomov, izboljšanje kakovosti življenja. Podatki kažejo, da je pri tej skupini absolutno povečanje srčno-žilnih dogodkov in raka dojke minimalno (npr. pri kombinirani terapiji 2–3 dodatni primeri koronarne bolezni, 3 dodatni primeri raka dojke na 1000 žensk/5 let), medtem ko je smrtnost vseh vzrokov celo nižja.

Pri katerih skupinah je HNZ kontraindiciran ali odsvetovan?

- Ženske z aktivnim ali prebolelim hormonsko odvisno malignomom (potreben je natančen posvet, uvedba je odvisna od vrste malignoma).
- Aktivna ali predhodna venska tromboembolija, možganska kap ali znana trombofilija.
- Napredovala jetrna bolezen, nenadzorovana hipertenzija.
- Ženske >60 let ali >10 let po menopavzi – pri njih so tveganja večja (npr. višja incidenca arterijske hipertenzije, možganske kapi, demence), koristi pa manj izrazite.

Ključni izzivi v praksi

- Individualizacija: izbira prave pacientke, pravega preparata (npr. transdermalni estrogen zmanjšuje tveganje za VTE v primerjavi z oralnim; izbira pravega progestina).
- Trajanje zdravljenja: zdravljenje naj bo individualizirano, odločitev o zdravljenju pa se vsaj enkrat letno ponovno oceni glede na simptome, anamnezo in želje bolnice. Starost sama po sebi ni razlog za prekinitev zdravljenja. Pri ženskah, ki začnejo zdravljenje <10 let po menopavzi, je daljša uporaba lahko primerna pri trdovratnih simptomih ali za preprečevanje osteoporoze. Pri kombinirani terapiji tveganje za raka dojke narašča z dolžino trajanja, zato je potrebno ustrezno svetovanje. Pri starejših bolnicah se priporoča transdermalni estrogen in nižji odmerki. Ob prekinitvi se simptomi lahko povrnejo, hkrati pa se pospeši izguba kostne mase; pri izoliranem genitourinarnem sindromu je primerna lokalna terapija.
- Komunikacija: pomembno je razložiti bolnicam, da je pri mlajših, zdravih ženskah absolutno tveganje zelo nizko, kar omogoča informirano odločanje.
- Neenakosti v dostopu: številne ženske, ki bi imele koristi, do HNZ še vedno ne pridejo zaradi strahu bolnic in neodločnosti zdravnikov, kar ostaja pomemben izziv sodobne prakse.

Zaključek

Zgodovina HNZ je zaznamovana z izrazitimi vzponi in padci. Najprej je šlo za učinkovito terapijo, ki je ženskam hitro in vidno lajšala menopavzalne simptome, a so se zaradi nepoznavanja stranskih učinkov pojavile resne omejitve. Dodajanje gestagenov je omogočilo ponovno širšo uporabo, ki pa se je nenadoma prekinila po objavi raziskave WHI. Posledice te napačno interpretirane raziskave so bile dramatične – številne simptomatske ženske so ostale brez učinkovite terapije, uporaba HNZ pa je globalno upadla na neupravičeno nizke ravni.

V zadnjih dveh desetletjih se je pokazalo, da sta starost in čas od menopavze ključna dejavnika pri razmerju med koristmi in tveganji. Pri ženskah, mlajših od 60 let ali <10 let po menopavzi, HNZ učinkovito lajša simptome, preprečuje osteoporozo in izboljšuje kakovost življenja, ob nizkem absolutnem tveganju.

Današnji izzivi vključujejo individualizacijo zdravljenja, izbiro ustrezne formulacije in poti aplikacije ter prilagoditev trajanja glede na simptome in dejavnike tveganja. Prihodnost HNZ je v personalizirani medicini, ki bo temeljila na natančnejši oceni individualnega tveganja in multidisciplinarnem pristopu. HNZ ostaja učinkovito orodje, če ga uporabljamo pri pravih bolnicah, ob pravem času in na pravilen način.

Literatura:

1. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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(3):321-33.
3. Žegura Andrić B. Hormonsko nadomestno zdravljenje po menopavzi in srčno-žilne bolezni. 2009.
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med*. 1991;325(11):756-62.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(14):1701-12.
6. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1): Cd004143.
7. Pinkerton JV, Constantine GD. Compounded non-FDA-approved menopausal hormone therapy prescriptions have increased: results of a pharmacy survey. *Menopause*. 2016;23(4):359-67.
8. Stuenkel CA, Manson JE. Compounded Bioidentical Hormone Therapy: The National Academies Weigh In. *JAMA Intern Med*. 2021;181(3):370-1.
9. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(2):237-43.
10. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
11. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610.