

Estrogeenihoito

SBU - Statens beredning for utvärdering av medicinsk metodik

Rapport nr 131: Behandling med östrogen

Tukholma, marraskuu 1996

Raportin yhteenvedon toimittanut suomeksi: Risto Roine, FinOHTA

15.1.1997

Naisilla tapahtuu 45-50 vuoden iässä hormonaalinen muutos, jonka seurauksena naissukupuushormonien tuotto ja hedelmällisyys asteittain vähenevät loppuakseen myöhemmin kokonaan. Viimeinen kuukautisvuoto (ns. menopaussi) on tärkeä tapahtuma tässä ketjussa.

Monet - sekä lääkärit että maallikot - ovat ehdottaneet, että kuukautisten loppumisen jälkeen naisia pitäisi hoitaa estrogeenivalmisteilla. Viime vuosikymmenien aikana on tehty useita tutkimuksia, jotka osoittavat tällaisesta hoidosta olevan sekä hyötyä että haittaa.

Tämänhetkinen tietämys asiasta voidaan tiivistää seuraavasti:

Kuukautisten loppumiseen liittyvät vaivat

Vaihdevuosiin liittyvät yleisoireet

Seitsemänkymmentäviisi prosenttia kaikista naisista kärsii useiden kuukautisten loppumista seuraavien vuosien aikana erilaisista oireista kuten hikoilusta, lämmöntunteesta ja kuumista aalloista. Osalla oireet ovat varsin lieviä, mutta voivat joillakin naisilla olla erittäin kiusallisia. Oireet häviävät itsekseen vuosien kuluessa, mutta voivat osalla naisista kestää yli kymmenen vuotta. Joillakin naisilla esiintyy oireita suhteellisen tasaisesti, toisilla ne taas voivat esiintyä kohtauksittain ilman, että on löydetty mitään kohtauksia laukaisevaa tekijää.

Emättimeen ja virtsateihin paikallistuvat oireet

Kuukautisten loppumisen jälkeen mahdolliset virtsateihin ja emättimeen paikallistuvat oireet muodostavat oman sairauskokonaisuutensa, jota kutsutaan urogenitaaliseksi estrogeenipuutosyndroomaksi. Emättimeen paikallistuvia oireita ovat kuivuudentunne, kirvely, kutina, yhdyntään liittyvät kivut, pinnalliset verenvuodot ja valkovuoto. Virtsateiden oireita ovat virtsaamiseen liittyvä kirvely, tiheästi toistuva pakonomainen virtsaamistarve, toistuvat virtsatieulehdukset ja virtsanpidätyskyvyn heikkeneminen. Näitä oireita voi kuukautisten loppumiseen liittyen esiintyä jopa puolella naisista ja ne ovat tavallisimpia muutaman vuoden kuluttua kuukautisten loppumisesta. Jos oireita ei hoideta, ne jäävät pysyviksi.

Kuukautisten loppumiseen liittyvä lisääntynyt sairusriski

Sydän- ja verisuonitaudit

Sydäninfarkti ja aivohalvaus ovat keski-ikäisen ja sitä vanhemman ruotsalaisväestön hallitsevat sairastuvuus- ja kuolleisuussyyt. Tämä koskee sekä miehiä että naisia. Naiset sairastuvat kuitenkin keskimäärin kymmenen vuotta myöhemmin kuin miehet. Tästä johtuen naisten sairastuvuus kyseisiin tauteihin on aina vaihdevuosi-ikään asti suhteellisen matala, mutta lisääntyy sen jälkeen nopeasti. Tämän on tulkittu viittaavan siihen, että estrogeeni suojaa verisuonistoa kalkkeutumiselta. Veren estrogeenipitoisuudella ja vaaralla sairastua sydän- tai verisuonitauteihin ei kuitenkaan ole suoraa yhteyttä.

Estrogeenilla voisi kuitenkin olla suora verisuonistoa suojaava vaikutus, sillä se vaikuttaa kolesterolin kuljetukseen veressä. Toinen mahdollinen selitys eroille sydäntautisairastuvuudessa ennen ja jälkeen kuukautisten loppumisen on veren hyytymistäipumuksessa ja sen myötä veritulppien muodostumisessa todettu ero. Estrogeenin yhteys sydän- ja verisuonitauteihin on hyvin monitahoinen ja vaatii lisätutkimuksia.

Luun haurastuminen ja lisääntynyt luunmurtumariski

Myös luusto muuttuu kuukautisten loppumisen jälkeen. Luusto on koko ihmisen eliniän ajan jatkuvan muutoksen kourissa: luun hajoamista seuraa uuden luun muodostuminen luuston eri soluelementtien tarkasti säädellyn yhteistoiminnan tuloksena. Estrogeeni vaikuttaa näihin soluihin sekä suoraan että epäsuorasti. Estrogeenin puute johtaa luumassan vähenemiseen, huonontuneeseen luun uudismuodostukseen ja luun kestävyuden vähenemiseen. Luumassan väheneminen kuukautisten loppumisen jälkeisten vuosien aikana johtaa lisääntyneeseen luunmurtumien vaaraan jo kohtuullisen rasituksen seurauksena. Reisiluun kaulan ja selkänikamien murtumat ovat yleisempiä vanhoilla naisilla kuin miehillä. Tämä on yhteydessä estrogeenin tuoton asteittaiseen vähenemiseen vanhoilla naisilla. Iän lisääntyessä luunmurtumien vaara lisääntyy.

Oireenmukainen estrogeenihoito

Vaihdevuosiin liittyvien oireiden hoito

Kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet, että erilaiset estrogeenit, joko yhdistettynä samanaikaiseen progestiinihoitoon tai ilman sitä, tehoavat oireisiin hyvin ja lievittävät välittömästi vaivoja. Oireet jatkuvat useimmissa tapauksissa muutaman vuoden, joskus jopa kymmenen vuotta.

Virtsa- ja sukuelimiin liittyvien oireiden hoito

Matala-annoksinen estrogeenihoito tuottaa hyviä tuloksia emättimen tai virtsateiden oireiden hoidossa. Hoito voidaan antaa paikallisesti. Estrogeenihoito näyttää myös vähentävän uusiutuvien virtsatiehusten vaaraa. Se on paikallaan myös muiden virtsateistä johtuvien oireiden, kuten tiheän pakonomaisen virtsaamistarpeen sekä pakko- ja sekamuotoisen virtsanpidätyskyvyn heikkenemisen hoidossa. Ponnistukseen liittyvän virtsanpidätyskyvyn heikkenemisen hoidossa estrogeenihoidon hyödyllisyyttä ei kuitenkaan ole riittävän hyvin osoitettu. Tieteellinen todistusaineisto on virtsateiden oireiden hoidon suhteen rajallisempi kuin emättimen oireiden hoidossa.

Vaihdevuosiin liittyvien yleisoireiden ja urogenitaalisen estrogeenipuutosyndrooman hoidossa

estrogeenihoitoa annetaan vain oireisille naisille, ei ennaltaehkäisevässä tarkoituksessa.

Ennaltaehkäisevä estrogeenihoito

Estrogeenihoito sydänsairauksien ehkäisyssä

Useat tutkimukset ovat pyrkineet selvittämään estrogeenihoiton merkitystä sydäninfarktien ehkäisyssä. Monet tutkimuksista ovat koskeneet naisia, jotka ovat ilmoittaneet käyttäneensä estrogeenivalmisteita säännöllisesti jonkin aikaa kuukautisten loppumisen jälkeen. Näitä on verrattu naisiin, jotka eivät ole saaneet estrogeenihoitoa. Estrogeenihoitoa saaneilla on useissa näistä tutkimuksista ollut vähemmän sydäninfarkteja ja sydäntautikuolleisuus on ollut pienempi kuin kontrolliryhmissä.

Useissa näistä tutkimuksista on kuitenkin merkittäviä ongelmia tieteellisen laadun suhteen. Osa on retrospektiivisiä, eli toisin sanoen on tutkittu jälkeenpäin kuinka monet naiset ovat käyttäneet estrogeenivalmisteita. Usein on epäselvää millaisista annoksista tai mistä valmisteesta on ollut kyse. Myös useista etenevistä (prospektiivisistä) tutkimuksista puuttuu tieto estrogeenin määrästä tai laadusta, samoin kuin siitä, kuinka kauan hoito on jatkunut. Monet haastatelluista ovat olleet vanhemmanpuoleisia, kalifornialaisissa eläkeläiskylissä asuvia naisia. He muodostavat väestötöksen, jonka sairastuvuus eroaa monella tavoin naisten keskivertosairastuvuudesta.

Myös niissä tutkimuksissa, jotka perustuvat sepelvaltimoissa varjoainekuvauksen avulla todettuihin muutoksiin, on merkittäviä puutteita. Tämä koskee sekä röntgenkuvien tulkintaa että potilaiden valintaa. Myös kuvaus siitä kuinka hormonivalmisteet on potilaille annettu sekä tiedot annoksesta ja hoitoajasta ovat puutteellisia.

Kaikkien näiden tutkimusten perusteella voi tehdä johtopäätöksen, että estrogeenilla on tietty sydäninfarktiin johtavilta valtimomuutoksilta suojaava vaikutus. Tämän hetkisen tietämyksen perusteella on kuitenkin mahdotonta sanoa kuinka suuri suotuisa vaikutus on.

Naisilla, joilla vaihdevuodet ovat alkaneet munasarjojen poistamisen takia, on tavallista suurempi vaara sairastua sepelvaltimotautiin. Vaara suurenee, jos toimenpide tehdään nuorella iällä. Näiden naisten hoitaminen estrogeenilla on hyvin tärkeää.

Aivohalvaukselta suojaavaa vaikutusta ei hormonihoidolla ole voitu tutkimuksissa osoittaa olevan.

Estrogeenihoito luun haurastumisen ehkäisyssä

Estrogeenihoito, joka aloitetaan pian kuukautisten loppumisen jälkeen voi auttaa luumassaa säilymään ennallaan useiden vuosien ajan. Kontrolloiduissa tutkimuksissa on osoitettu, että tällaisella hoidolla on suotuisa vaikutus vanhempiinkin naisiin aina 75 vuoteen asti.

Jo kohtuullisen rasituksen seurauksena syntyvien luunmurtumien ehkäisystä estrogeenilla on vain yksittäisiä, suhteellisen lyhytaikaisia eteneviä tutkimuksia. Keskiannoksinen estrogeeni vähentää kaikenlaisten luunmurtumien vaaraa. Jos estrogeenihoito jostain syystä keskeytetään, näyttää sen vaikutus luustoon häviävän kuitenkin melko nopeasti.

Estrogeenihoitoon vaikuttavista vanhimmissa ikäryhmissä ei tähän mennessä ole tehty tutkimuksia. Lonkkamurtuman saaneiden naisten keski-ikä on hieman yli 80 vuotta. Vaikka luukudos reagoisikin estrogeenihoitoon tässä iässä samalla lailla kuin nuoremmalla iällä, voivat hoidon muut vaikutukset ja sivuvaikutukset olla erilaisia. Muunmuassa annettujen ohjeiden seuraamisella on merkitystä.

Saatavilla olevat estrogeenivalmisteet

Estrogeenivalmisteita on saatavilla eri muodoissa ja eri vahvuisina. Matala-annoksinen hoito tai hoito vähemmän tehokkailla valmisteilla riittää emättimen ja virtsateiden oireiden hoitoon. Matalalla annoksella ei kuitenkaan ole vaikutusta sydämeen, verisuonistoon tai luustoon. Se ei vaikuta myöskään aineenvaihduntaan. Sydän-, verisuoni- tai luustovaikutukset edellyttävät isompia estrogeeniannoksia tai tehokkaampia valmisteita.

Estrioli on matalatehoinen estrogeenivalmiste. Sitä käytetään usein emättimen tai virtsateiden oireiden hoidossa. Vaihdevuosiin liittyvien vaivojen hoidossa käytetään Ruotsissa tavallisimmin estradiolia, joka on vaikutukseltaan kohtalainen, luonnollinen estrogeenivalmiste. Tähän asti estrogeeni on tavallisimmin annosteltu tabletteina, mutta se voidaan annostella myös laastarin avulla, geelinä tai paikallisesti emättimeen. Viimeksimainitut annostelumuodot vaikuttavat suuremmin kohteeseen ja rasittavat merkittävästi vähemmän maksaa, mikä vähentää sivuvaikutusten vaaraa.

Jos estrogeeneja annetaan pitkän aikaa, täytyy hoitoon liittää progestiini kohdun runko-osan syövän vaaran torjumiseksi. Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmä voi aiheuttaa gynekologisia vuotoja ja sivuvaikutuksena rintojen pingotusta tai mielialamuutoksia. Tämä voi johtaa siihen, ettei lääkettä käytetä ohjeiden mukaan, toisin sanoen hoitomyöntyvyys huononee.

Estrogeenihoitoon liittyvät vaarat

Sukuhormonit vaikuttavat rintarauhaseen ja kohdun limakalvoon (endometrium). Kasvu, kypsyminen ja toiminta ovat kaikki pääosin hormonaalisen säätelyn, erityisesti estrogeenin ja progesteronin alaisia. Tämän vuoksi estrogeenihoitoon rinta- ja kohtusyövän vaaraa mahdollisesti lisäävä vaikutus on ollut tutkimuksen kohteena.

Rintasyöpä

Epidemiologisissa, vaihdevuosien aikaisen estrogeenihoitoon aiheuttamaa rintasyöpävaaraa käsittelevissä tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia. Tulosten kriittinen tarkastelu osoittaa, että kuukautisten loppumisen jälkeinen estrogeenihoito lisää rintasyövän vaaraa vain, jos hoito on kestänyt kauan eli enemmän kuin 6-10 vuotta. Vaara lisääntyy hoitoajan pituuden myötä, mutta ei koskaan kasva erityisen suureksi. Rintasyövän ja estrogeenihoitoon yhteys on selvin hoidon kestäessä tai silloin kun hoidon loppumisesta ei ole kulunut pitkää aikaa. Progestiinin lisääminen hoitoon ei näytä vaaraa vähentävän. Joidenkin tutkimusten mukaan syöpämuodoilla, jotka ilmaantuvat estrogeenihoitoon jälkeen, on suotuisampi ennuste kuin kasvaimilla, joilla ei ole yhteyttä hormonihoidon.

Kohdun runko-osan syöpä

Useat eri estrogeenivalmisteet lisäävät kohdun runko-osan syövän vaaraa, jos hoitoon ei lisätä

progestiinia. Vaara määräytyy estrogeeniannoksen ja hoidon pituuden mukaan ja se lisääntyy merkittävästi vasta hoidon jatkuttua kahdesta neljään vuotta. Vaara kasvaa asteittain noin kymmenkertaiseksi kymmenen vuoden hoidon jälkeen. Kohdun runko-osan syövän vaara vähenee hoidon loputtua, mutta tietty vaaran lisäys näyttää pitkälläkin aikavälillä säilyvän.

Syövän vaara näyttää kasvavan ainoastaan silloin, kun hoitona annetaan pelkästään estrogeeniä. Progestiinin lisääminen hoitoon ehkäisee kohdun limakalvon kasvua ja vähentää tai ehkäisee syöpävaaraa.

Muut kielteiset vaikutukset

Korkea-annoksinen tai tehokkailla estrogeenivalmisteilla tapahtuva hoito, jota ennen annettiin muunmuassa ehkäisytablettien muodossa, lisää sydän- ja verenkiertoperäisten komplikaatioiden vaaraa. Tämän seurauksena on mahdollista, että monille naisille, joilla on vaihdevuosiin liittyviä yleisöireita tai virtsateiden tai emättimen oireita, ei ole tarjottu tai he eivät ole halunneet estrogeenihoitoa. Tieteellinen kirjallisuus ei tue tällaista varovaisuutta, kun on kyse keski- tai matala-annoksisesta estrogeenihoidosta.

Ei ole myöskään näyttöä siitä, että naiset, joilla on sepelvaltimotauti - esimerkiksi raskautukseen liittyvä rintakipuoire tai sairastettu sydäninfarkti - voisivat huonommin nykyisin suositeltavin annoksin toteutetun estrogeenihoidon aikana. On olemassa tietoa, joka viittaa estrogeenihoidon hyödyllisyyteen tällaisessa tilanteessa, mutta lisätutkimukset asian suhteen ovat tarpeen. Vasta kun parhaillaan meneillään olevat, ennaltaehkäisyä koskevat tutkimukset valmistuvat, on mahdollista tehdä varmempia johtopäätöksiä.

Hoitomyyntyvyys

Hoidon vaikutusten arvioinnissa on tärkeä tietää, kuinka potilaat seuraavat annettuja ohjeita. Valitettavasti kuukautisten loppumisen jälkeiseen estrogeenihoitoon liittyvä hoitomyyntyvyys on huonosti tutkittu alue. Sen vuoksi on vaikea tehdä varmoja johtopäätöksiä siitä, kuinka halukkaita oireettomat naiset ovat jatkamaan hoitoa useiden vuosien ajan silloinkaan, kun hoito aiheuttaa suhteellisen vähän sivuvaikutuksia. On tärkeää, että tätä tutkitaan erityisesti estrogeeni-progestiini yhdistelmähoidon suhteen.

Terveystaloustiede

Tieteellisen kirjallisuuden perusteella ei voi tehdä selkeitä johtopäätöksiä kuukautisten loppumisen jälkeisen hormonihoidon kustannus-hyötysuhteesta. Tämä johtuu pääosin siitä, että tutkimukset käsittelevät erilaisia potilasryhmiä ja vaaratekijöitä sekä siitä, että hoidon tuottamaa kliinistä hyötyä ei ole pystytty varmuudella arvioimaan. Sen vuoksi hoidon kustannusvaikuttavuudesta eri potilasryhmien kohdalla ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä.

Estrogeenihoidon kustannukset ovat kuitenkin tällä hetkellä kohtuulliset, joten hoidon uskoisi olevan kustannustehokasta vaikka hyödyt olisivat rajalliset. Uusia ja monimutkaisempia hoitomuotoja, kuten uusia estrogeeni-vaikutuksen omaavia lääkkeitä, tulee kuitenkin tutkia niiden kustannus-hyötysuhteen arvioimiseksi erityisesti siksi, että uudet valmisteet tulevat todennäköisesti olemaan kalliimpia käyttää.

Johtopäätökset

Tämänhetkisen tietämyksen perusteella voidaan tehdä seuraavat johtopäätökset:

- Keskitehoisilla estrogeenivalmisteilla toteutettu hoito tehoaa hyvin vaihdevuosiin liittyviin vaivoihin kuten kuumiin aaltoihin ja hikoiluun.
- Estrogeenihoito auttaa tehokkaasti emättimen ja virtsateiden oireisiin. Tällaisten oireiden hoidossa riittää matalatehoinen valmiste.
- Yleinen suositus oireettomien naisten hoitamiseksi kuukautisten loppumisen jälkeen ennaltaehkäisevässä tarkoituksessa ei ole tieteellisesti perusteltu.
- Estrogeenihoito tuottaa monia hyötyjä, mutta myös tiettyjä haittoja. Naisen täytyy itse - saatuaan riittävästi tietoa - ottaa kantaa mahdolliseen hoitoon.
- Naisille, joilla kuukautiset ovat loppuneet aikaisin tai joilta on poistettu munasarjat, tulee tarjota estrogeenihoitoa.
- Naisille, joilla on lisääntynyt luuston haurastumisen vaara, täytyy antaa tietoa mahdollisuudesta hormonihoitoon.
- Tällä hetkellä on käynnissä tutkimuksia, jotka selvittävät voidaanko estrogeenihoitoa antaa naisille, joilla on ollut rinta- tai kohdun runko-osan syöpä.
- On tärkeää, että suurelle yleisölle ja terveydenhuoltohenkilöstölle kerrotaan jatkuvasti siitä uudesta tietämyksestä, jota naissukuhormonien vaikutuksesta vaihdevuosi-iässä vähitellen saadaan.
- Tieteellisen tiedon kriittinen tarkastelu on osoittanut, että tietämyksessämme on monia aukkoja. Uusiin vaihdevuosien estrogeenihoitoon laajaa aluetta selvittäviin tutkimuksiin on sen tähden selvä tarve.

Projektiryhmä:

Kerstin Andersson, lääketieteen tohtori, Östra sjukhuset, Göteborg

Helena Dahlgreen, SBU, Stockholm

Olof Johnell, professori, Malmö Allmänna sjukhus, Malmö

Bengt Jönsson, professori, Handelshögskolan, Stockholm

Peter Henriksson, dosentti, Södertälje sjukhus, Södertälje

Gunilla Lamnevik, SBU, Stockholm (projektiyhteyshenkilö)

Sverker Ljunghall, professori, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Kerstin Nilsson, lääketieteen tohtori, Regionssjukhuset, Örebro

Ingemar Persson, dosentti, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bo von Schoultz, professori, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Gösta Tibblin, professori, Akademiska sjukhuset, Uppsala (puheenjohtaja)

Lars Werkö, professori, SBU, Stockholm

Niklas Zethraeus, ekonomi, Handelshögsskolan, Stockholm

Tieteellinen tarkistus:

Cecilia Björkelund, dosentti, Vasa sjukhus, Göteborg

Lars Holmberg, ylilääkäri, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gunilla Myrberg, lääketiedetoimittaja, Stockholm

Göran Rybo, dosentti, Läkargruppen Avenyn, Göteborg

Eva Swahn, ylilääkäri, Universitetssjukhuset, Linköping

[Copyright](#) © 1997 FinOHTA / STAKES. All rights reserved.