

Eeva-Marja Rutanen · Olavi Ylikorkala

K A P S E L I 3 3



Vaihdevuosien hormonihoito



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES



KELA

Kirjoittajat Eeva-Marja Rutanen
Professori
Naistenklinikka
Helsingin yliopistollinen keskussairaala

Olavi Ylikorkala
Professori
Naistenklinikka
Helsingin yliopistollinen keskussairaala

Asiantuntijat Leena Anttila
Dosentti
Väestöliitto
Turun klinikka

Taina Korhonen
Terveyskeskuslääkäri
Hetan terveysasema
Enontekiö

Kapselin toimitus Erkki Palva, Lääkelaitos
Pekka Koivisto, Kela
Timo Klaukka, Kela
Pirkko Paakkari, Lääkelaitos
Inari Stenberg, Lääkelaitos
Tapani Vuola, Lääkelaitos

Julkaisija Lääkelaitos ja Kela

ISBN 952-5099-71-7
ISSN 0355-242X

Toinen, uusittu painos

Kansi Kari Piippo

Paino PunaMusta Joensuu 2004

VAIHDEVUOSIEN HORMONIHOITO

ALKUSANAT

Suomalaisten tilastojen mukaan noin joka neljäs yli 45-vuotiaista naisista on käyttänyt hormoni­lääkitystä. Vaihdevuosien jälkeisen hormonihoidon vaikutuksista on julkaistu viime vuosina uusia, laajoja tutkimuksia, jotka ovat muuttaneet suhtautumista erityisesti pitkäaikaisiin hoi­toihin. Tämän vuoksi on aiheellista uudistaa vaihdevuosien lääkitystä käsittelevä Kapseli jo vii­si vuotta ensimmäisen painoksen ilmestymisen jälkeen.

Sekä lääkärit että vaihdevuosien hormonihoidon käyttäneet tai harkinneet naiset ovat kaivan­neet selkeää esitystä siitä, mitä näyttöön perustuva tieto tällä hetkellä kertoo hormonihoidon hyödyistä ja haitoista. Tässä Kapselissa esitetään yhteenveto hormonihoidon koskevien tutki­musten tuloksista sekä kerrotaan mitä muita hoitovaihtoehtoja on naisille, jotka haluavat lievi­tyä vaihdevuosioireisiin tai tarvitsevat luukatoa ehkäisevää hoitoa.

Hannes Wahlroos
Ylijohtaja, professori
Läkelaitos

Jorma HUUHTANEN
Pääjohtaja
Kansaneläkelaitos

ESIPUHE

Vaihdevuosien hormonihoitoa on käytetty yli 40 vuotta. Tänä aikana on kertynyt paljon tietoa erilaisista seurantatutkimuksista, joissa on verrattu hormonihoidon käyttäjiä niihin naisiin, jotka eivät ole hoitoa käyttäneet. Tämän tiedon pohjalle perustui suurelta osin ensimmäinen vaihdevuosien lääkehoidon Kapseli, joka julkaistiin vuonna 1998. Siinä vaiheessa laajoja, satunnaistettuja tutkimuksia hormonihoidon tehosta kroonisten sairauksien estossa ei ollut, ja niiden tekemistäkin pidettiin osin mahdottomana.

Hormonihoito on edelleen ensisijainen vaihdevuosisoireiden hoidossa. Näinä viitenä vuotena, jotka edellisen Kapselin julkaisemisesta on kulunut, on julkaistu uusia lumekontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia hormonihoidon tehosta eräiden kroonisten sairauksien estossa oireettomilla naisilla tai jo jotakin kroonista sairautta sairastavilla naisilla. Nämä tutkimukset ovat osin tukeneet aiempaa tietoa mutta osin muuttaneet aiempia käsityksiä hormonihoidon vaikutuksista.

Uusi Kapseli on tarpeen myös siksi, että hormonivalikoima on laajentunut ja uudet lääke-
muodot mahdollistavat yhä yksilöllisemmän hoidon. Myös Euroopan lääkearviointivirasto on julkaissut omat suosituksensa hormonihoidon toteuttamisesta.

Esitämme tässä Kapselissa oman näkemyksemme vaihdevuosista ja niiden oireiden mahdollisesta hoitamisesta hormoneilla tai muilla lääkkeillä. Teksti perustuu tutkimuksella saatuun tietoon ja näyttöön, aina kun sitä on ollut saatavilla. Pyrimme kuitenkin olemaan myös käytännönläheisiä ja soveltamaan sitä tietoa ja osaamista, jota meillä on vaihdevuosien tutkimisesta ja oireiden hoidosta usean vuosikymmenen ajalta. Tärkeimmät (ei kaikki) kirjallisuusviitteet annetaan julkaisun lopussa, ja toivomme, että lukijat innostuisivat syventämään tietojaan niiden avulla.

Maaliskuussa 2004

Eeva-Marja Rutanen

Olavi Ylikorkala

SISÄLTÖ

1	VAIHDEVUOSIEN FYSIOLOGIAA	11
1.1	Määritelmiä	11
1.2	Muutokset munasarjassa	11
1.3	Hormoni- ja kuukautiskierron muutokset perimenopauksissa	12
1.4	Estrogeenin vaikutukset kohdekudoksissa	13
2	VAIHDEVUOSIOIREET JA ELIMELLISET MUUTOKSET VAIHDEVUOSISSA	13
2.1	Välittömät vaihdevuosisoireet	13
2.2	Sydän- ja verisuonisairauksien lisääntyminen	14
2.3	Iho- ja limakalvomuutokset	14
2.4	Luukadon lisääntyminen	14
2.5	Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen	16
2.6	Masentunut mieliala	17
3	HORMONIHOIDOSSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET	17
3.1	Estrogeenit	17
3.2	Progesteroni ja progestiinit	19
3.3	Androgeenit	21
3.4	Tiboloni	21
3.5	Selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat	22
4	HORMONIHOIDON VAIKUTUKSIA	23
4.1	Subjekttiivisten oireiden lievittyminen	23
4.2	Limakalvo- ja ihomuutosten vähentyminen	23
4.3	Vaikutus luuhun	23
4.3.1	Luun vahvistuminen	23
4.3.2	Murtumariskin pienentyminen	24
	Nikamamurtumat	24
	Muut murtumat	25
4.4	Vaikutus kognitiivisiin toimintoihin ja Alzheimerin taudin estoon	25
4.5	Paksusuolisyöpävaaran pieneminen	26
5	HORMONIHOIDO JA SYDÄN- JA VALTIMOSAIRAUDET	27
5.1	Primaaripreventio	28
5.2	Sekundaaripreventio	30
5.2.1	Vaikutus sydän- ja valtimosairauksiin	30
5.2.2	Vaikutus aivovaltimoihin	32
6	HORMONIHOIDON HAITTOJA	33
6.1	Endometriumin syöpä	33
6.2	Rintasyöpä	33
6.3	Munasarjasyöpä	35
6.4	Syvät laskimotukokset ja tromboemboliat	35
6.5	Sappikivitauti	36
6.6	Vuotohäiriöt ja kohtuun kohdistuvat toimenpiteet	36

7	HORMONIHOIDON TOTEUTUS	37
7.1	Hormonihoidon käyttöaiheet	37
	Vaihdevuosisoireiden hoito	37
	Emättimen ja virtsateiden limakalvo-oireiden hoito	38
	Luun vahvistaminen	39
7.2	Anamneesi, tutkimukset ja hoidon yksilöllistäminen	39
7.3	Lääkemuodon valinta	40
	Estrogeeni – suun, ihon vai nenän kautta?	40
	Kun kohtu tallella – progestiini mukaan	41
	Vuodottomat vaihtoehdot	41
	Muut hoidot	42
7.4	Hoidon seuranta	42
	Estradiolimitauksia tarvitaan harvoin	43
	Vuotohäiriöiden tutkiminen	43
7.5	Hoidon kesto ja lopetus	44
7.6	Hormonihoidon ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista	45
8	ERITYISHARKINTAA VAATIVAT POTILASRYHMÄT	45
8.1	Sairastettu rintasyöpä	45
8.2	Hoidettu gynekologinen syöpä	46
8.3	Myooma ja/tai endometrioosi	46
8.4	Sairastettu laskimotukos tai keuhkoembolia	46
8.5	SLE-potilaat	46
8.6	Maksasairaudet	47
8.7	Pitkä immobilisaatio	47
8.8	Diabetes	47
8.9	Verenpainetauti	47
8.10	Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	47
8.11	Multippeliskleroosi	48
8.12	Masennus	48
9	VASOMOTORISTEN OIREIDEN EI-HORMONAALINEN HOITO	49
10	EI-HORMONAALISET LUUTA VAHVISTAVAT HOIDOT	50
10.1	Liikunta ja elintavat	50
10.2	Kalsium	50
10.3	D-vitamiini	50
10.4	Bisfosfonaatit	50
10.5	Kalsitoniini	51
10.6	Parathormoni	51
11	HORMONIVALMISTEIDEN KULUTUS JA KUSTANNUKSET	52
11.1	Kokonaiskulutus 2003	52
	Alueellinen kulutus 2002	52
11.2	Käyttö ja kustannukset Kelan reseptitietojen perusteella 2002	53
	KIRJALLISUUTTA	56

1 VAIHDEVUOSIEN FYSIOLOGIAA

1.1 Määritelmiä

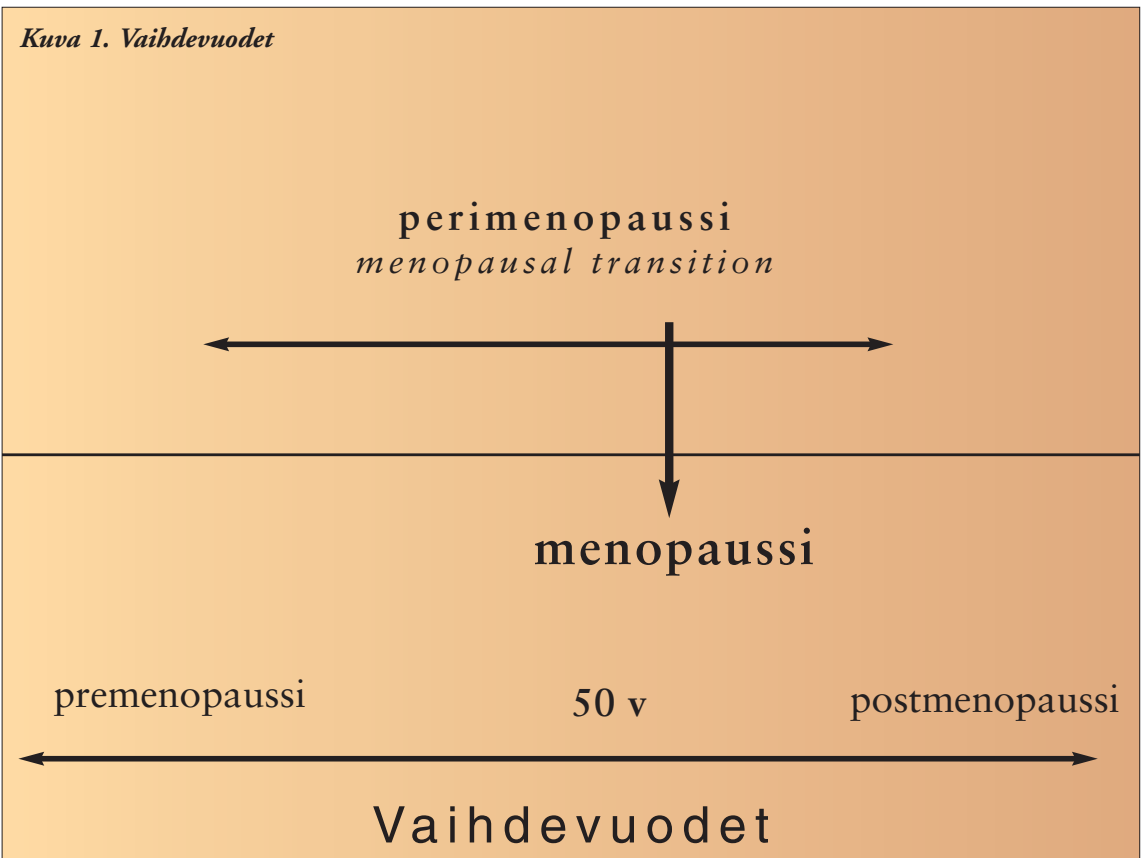
Menopausilla tarkoitetaan viimeisiä naisen oman hormonitoiminnan aikaan saamia kuukautisia. Ajankohta voidaan määrittää tarkasti vasta sen jälkeen, kun kuukautiset ovat olleet poissa 6–12 kuukautta. **Perimenopaus** alkaa siitä, kun ensimmäiset merkit lähestyvistä menopausista ilmenevät, ja jatkuu vähintään vuoden menopausin jälkeen. Englanninkielisessä kirjallisuudessa käytetään perimenopausista nykyisin myös nimitystä *menopausal transition* eli siirtymävaihe. Tätä seuraa **postmenopausaalinen** vaihe. Käsite **vaihdevuodet** (klimakterium) kattaa sekä perimenopausin että postmenopausin (kuva 1).

1.2 Muutokset munasarjassa

Munasarjojen rakenne ja toiminta muuttuvat sikiökaudelta menopausiin. Menarkesta läh-

tien kypsyvät munarakkulat tuottavat estrogeenia, ja munasolun irtoamisen jälkeen syntynyt keltarauhanen tuottaa keltarauhashormonia eli progesteronia. Munarakkulat tuottavat myös inhibiini-nimistä valkuaisainetta, jonka B-muoto jarruttaa aivolisäkkeen FSH:n eritystä. Munarakkuloiden lukumäärä on sikiökauden alussa 7 miljoonaa, syntymän aikoihin 1–2 miljoonaa ja menarkesta noin 400 000. Näistä noin 400 kypsyy ja tuottaa irtoavan munasolun menarkesta ja menopausin välillä. Muut munarakkulat surkastuvat (atresia) ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin seurauksena, joka sikiökaudella on gonadotropiineista riippumatonta ja jatkuu, mutta sukukypsässä iässä osittain myös hormonien säätelyä ja jaksottaista. Hormonien lisäksi lukuisat muut tekijät säätelävät apoptoosia munasarjassa. Munarakkuloiden vähentyminen alkaa kiihtyä noin 35 vuoden iässä, ja menopausissa kehityskelpoiset munarakkulat ovat loppuneet kokonaan, ja jäljellä on vain viallisia ja huonosti toimivia munarakkuloita.

Kuva 1. Vaihdevuodet

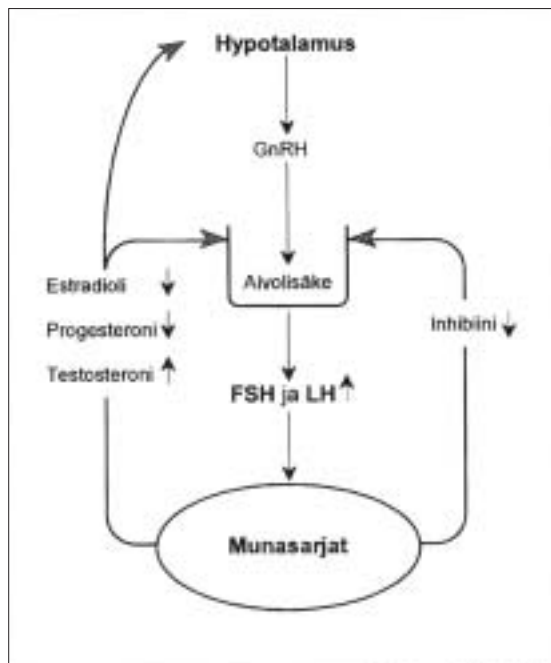


1.3 Hormoni- ja kuukautiskierron muutokset perimenopauksissa

Munarakkuloiden määrän vähentyessä inhibiini-B:n määrä verenkierrossa pienenee ja sen jarruvaikutus aivolisäkkeessä vähenee jo vuosia ennen menopaussia. Tämän seurauksena FSH:n pitoisuus alkaa vähitellen suurenta, vaikka kuukautiset tulevat vielä säännöllisesti. Kun aikaisempaa suurempi määrä FSH:ta stimuloi munasarjaa, munarakkuloitten estrogeenituotanto pysyy varhaisessa perimenopauksissa ennallaan tai voi jopa lisääntyä. Vähitellen estradiolin aikaansaama positiivinen palaute hypotalamus-aivolisäketasolla ei enää toimi eikä ovulaatiota tapahdu (kuva 2). Nämä hormonaaliset muutokset heijastuvat kuukautiskiertoon. Varhaisessa perimenopauksissa kuukautiset ovat yleensä vielä säännölliset, mutta kierto on lyhentynyt ja vuodon määrä vaihtelee. Menopaussia lähestyt-

Kuva 2. Hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja munasarjojen välisen säätelyjärjestelmän muutokset menopauksissa

Lisäntymisissä munasarjojen estradioli ja inhibiini jarruttavat FSH:n ja LH:n eritystä aivolisäkkeestä. Munarakkuloitten määrän vähetessä inhibiini-B:n jarruvaikutus vähenee ja FSH:n erityks lisääntyy. Voimistuneesta FSH:n stimulaatiosta huolimatta estradiolia ei erity, kun munarakkulat loppuvat.



täessä, jolloin myös hypotalamus-aivolisäketason palautejärjestelmään tulee häiriöitä, anovulatoriset kierrot yleistyvät, amenorrea-vaiheet pitenevät ja estradiolin määrä pienee. Sekä gonadotropiinien että estradiolipitoisuuksien suuret vaihtelut ovat tyypillisiä perimenopauksissa. Tämä vaihe voi kestää useita vuosia. Kun munarakkulat loppuvat, munasarjan estrogeenituotanto tyrehtyy, kohdun limakalvo ei enää uusiudu eikä kuukautisia tule.

Suomalaisella naisella keskimääräinen menopausi-ikä on 51 vuotta, mutta yksilölliset vaihtelut ovat suuria (45–55 vuotta). Siihen vaikuttavat jonkin verran myös naisen yleinen terveydentila, sosiaaliluokka, synnyttäneisyys ja mm. tupakointi. Synnyttämättömillä ja tupakoivilla naisilla menopausi on keskimääräistä aiemmin ja monisyntyäjillä myöhemmin. Sädehoito ja sytostaatit voivat aiheuttaa menopausin missä iässä tahansa. Kirurgisesta menopauksista puhutaan silloin, kun naiselta poistetaan lisääntymisissä munasarjat. Kohdunpoisto lopettaa kuukautisvuodot, mutta ei munasarjojen toimintaa eikä siten aiheuta menopausiin liittyviä muutoksia.

Hormonaaliset muutokset jatkuvat menopausin jälkeenkin. Estradiolipitoisuus on loppuksi vain kymmenesosa kuukautiskierron alkuvaiheen estradiolipitoisuudesta. Suurin osa postmenopausaalisen naisen verenkierrossa olevasta estrogeenista on estronia, joka syntyy lisämunuaisen tuottamasta androsteenidionista aromatisaation tuloksena lihas- ja rasvakudoksessa, maksassa, munuaisessa ja hypotalamuksessa. Lihavilla naisilla aromatisaatio on vilkkaampaa, ja estronipitoisuudet ovat suurempia kuin laihoilla. FSH-pitoisuus nousee vielä pari vuotta menopausin jälkeen, jolloin se voi olla jopa 10 kertaa suurempi kuin kuukautiskierron follikkelivaiheessa. LH:nkin pitoisuus nousee, mutta hitaammin ja vähemmän kuin FSH:n pitoisuus. Myös muissa munasarjahormoneissa tapahtuu perimenopauksissa muutoksia. Kun ovulaatio jää tapahtumatta, progesteronia ei synny. Sen sijaan testosteronin tuotanto munasarjassa jopa lisääntyy. Tähän saattaa liittyä munasarjan ydinosan hyperplasiaa. Androsteenidionin tuotanto on vähäisempää kuin ennen menopaussia. Vaikka testosteronipitoi-

suus on suuri munasarjan laskimoveressä, pitoisuus verenkierron ei suurene, vaan päinvastoin kokonaistestosteroni pienenee. Tämän arvellaan johtuvan siitä, että lisämunuaisperäisten testosteronin esiasteiden (DHEA ja DHEAS) tuotanto pienenee. Myös androsteenidionin aromatisoituminen testosteroniksi vähenee menopaussin jälkeen.

1.4 Estrogeenin vaikutukset kohdekudoksissa

Estrogeenin vaikutukset elimistössä välittyvät pääasiassa solun tumassa sijaitsevien estrogeenireseptoreiden kautta. Estrogeenireseptoreita on kahta päätyyppiä, alfa ja beeta, joista jälkimmäinen toimii ainakin osittain edellisen antagonistina. Näitä reseptoreita on paitsi tumassa myös solukalvoissa ja niiden suhteellinen määrä eri kudoksissa vaihtelee. Kun estrogeeni sitoutuu reseptoriinsa, tämä kompleksi kahdentuu ja sitoutuu tumassa oleviin kohdegeeneihinsä aktivoitua tai estäen niiden toiminnan. Estrogeenivaikutus kohdesoluissa riippuu paitsi hormonin määrästä ja vallitsevasta reseptorityypistä, myös hormonin sitoutumisen voimakkuudesta reseptoriin sekä estrogeenireseptorikompleksin ja solun tumassa olevien oheissäätelijöiden yhteisvaikutuksesta kohdegeenien toimintaan. Estrogeenin lisäksi on olemassa muita molekyyliä (selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat ja tiboloni), jotka sitoutuvat estrogeenireseptoriin, mutta sitoutuessaan muuttavat reseptorin rakennetta siten, että sen ja oheissäätelijöiden yhteisvaikutus kudoksesta riippuen voi olla estrogeeninen tai antiestrogeeninen. Estrogeenireseptoreita on kaikkialla elimistössä, mutta erityisen paljon niitä on rintarauhasessa, kohdussa, luussa, aivoissa, sydän- ja verenkiertojärjestelmässä, ruoansulatuskanavassa ja urogenitaalialueen limakalvoilla. Estrogeenin vaikutus ja vastavasti puute ilmenevät näissä kohde-elimissä. Estrogeenireseptoreiden määrää säätelevät erilaiset tekijät, mm. hormonit. Esimerkiksi kohdun limakalvolla estrogeeni itse lisää estrogeenireseptoreita, mutta progesteronin vaikutuksesta ne vähenevät. Reseptorivälitteisten vaikutusten lisäksi estrogeenilla on myös suoria vaikutuksia kohdesoluissa.

2 VAIHDEVUOSIOIREET JA ELIMELLISET MUUTOKSET VAIHDEVUOSISSA

Vaikka munasarjojen toiminnan loppuminen ja vaihdevuodet ovat normaaleja fysiologisia ilmiöitä eivätkä siis sairauksia, niihin voi liittyä monia välittömiä oireita, ja monien kroonisten sairauksien vaara suurenee vaihdevuosien alettua. Näiden oireiden tulisikin aina olla primaarisia syitä pohdittaessa vaihdevuosien hormoni- tai muun lääkehoidon aloittamista.

2.1 Välittömät vaihdevuosioireet

Välittömät vaihdevuosioireet alkavat yleensä kuukautisten epäsäännöllistymisen ja/tai loppumisen aikoihin (taulukko 1). Hikoilua ja kuumotusta ja siihen liittyvää kasvojen punastumista valittaa noin 70–80 %:a naisista. Ns. kuumat aallot alkavat tyypillisesti ylävartalolta ja nousevat kaulalle ja kasvoihin. Kohtausten kesto vaihtelee sekunneista kymmeneen minuutteihin. Niitä ilmenee erityisesti öisin, ja ne rikkovat naisen unirytmien. Heräilemään joutuva nainen alkaa tuntea ärtyneisyyttä, alakuloa, väsymystä ja yleistä saamattomuutta. Muita tavallisia menopaussioireita ovat primaarinen unettomuus, jolloin henkilö ei nukahda, sydämentykytys ja myös nivel-säryt, joita usein epäillään reuman aiheuttamiksi. Myös päänsärkyä, muistin huonontu-

Taulukko 1. Tavallisimpia välittömiä vaihdevuosioireita

Oire	%:lla naisista
Ärtyvyys	80–90
Masentunut mieliala	70–80
Väsymys, kuumat aallot, yöhikoilu	70–80
Painon nousu	60–70
Unettomuus	50–60
Nivel- ja lihaskivut	50–60
Sydämen tykytys	40–50
Itkuherkkyys	40–50
Päänsärky	40–50
Muistin huononeminen	40–50
Ummetus	30–40
Sukupuolinen haluttomuus	20–30

mista ja itkuherkkyyttä valitetaan yleisesti. Hyvin tavallista on myös painonnousu ja jonkinasteinen taipumus ummetukseen, vaikka nämä tuskin liittyvät erityisesti vaihdevuosiin. Ei ole myöskään outoa, ettei väsynyt ja alakuloinen nainen ole kiinnostunut seksistä, ja partnerin kokemat ikäännyttämisliemiot voivat vielä korostaa tätä oiretta. Kolmasosalla naisista vaihdevuosisoireita esiintyy viiden vuoden ajan, ja yli 20 %:lla naisista niitä esiintyy jopa 15 vuoden ajan. Alipainoiset, vähän liikuntaa harrastavat ja tupakoivat naiset oireilevat enemmän kuin muut naiset.

2.2 Sydän- ja verisuonisairauksien lisääntyminen

Monet suuret epidemiologiset tutkimukset ovat toistuvasti osoittaneet, että lisääntymiskäisen naisen vaara sairastua sepelvaltimotautiin on noin viisi kertaa pienempi kuin vastaavan ikäisen miehen. Tiedetään myös hyvin, että naisen sepelvaltimotauti- ja muu valtimosairausvaara kasvaa nopeasti menopaussin jälkeen niin, että noin kymmenen vuoden kuluttua vaihdevuosien alkamisesta naisen sepelvaltimotautivaara on lähes yhtä suuri kuin samanikäisillä miehillä. Sepelvaltimotauti onkin selvästi yleisin naisten krooninen sairaus, sillä siihen sairastuu lopulta lähes puolet länsimaisista naisista, ja kuolee noin 30 % naisista.

Epidemiologit ovat vuosia etsineet vaihdevuosien aiheuttaman sepelvaltimotaudin yleistymisen syitä. Vaaran suurentumista ei selitä vaihdevuosien aikana mahdollisesti tapahtuva elintapojen tai painon muutos. Tutkimustieto viittaa siihen, että estrogeenivaikutus lisääntymisikässä suojaaa sepelvaltimoita, ja sen puutos menopaussin jälkeen lisää näiden ja muiden isojen valtimoiden kovettumisvaaraa. Tätä väitettä tukee myös se, että munasarjojen poisto ennen vaihdevuosi-ikää selvästi lisää naisen vaaraa sairastua sepelvaltimotautiin. Erään tutkimuksen mukaan munasarjojen poisto 15 vuotta ennen luonnollista menopaussi-ikää lisää naisen sepelvaltimotautivaaraa noin 20 %:lla, ja toisessa tutkimuksessa sydäninfarktin vaara oli 7,7-kertainen; pelkkään kohdunpoistoon liittyi vain 1,5-kertainen vaara. Vaihdevuosivaihe ja estrogeenin puutos voivat vioittaa verisuonia

monella eri tavalla. Näistä parhaiten tunnetaan haitalliset lipidimuutokset.

2.3 Iho- ja limakalvomuutokset

Ihossa on estrogeenireseptoreita, mikä todistaa, että iho on yksi estrogeenivaikutuksen kohde-elimistä. On arvioitu, että nainen menettää menopaussin jälkeen noin kolmanneksen ihon tärkeimmästä tukiproteiinista, kollageenista, mutta tämä ei suinkaan johdu vain estrogeenin puutteesta, vaan myös muista muista muista ikäännyttämiseen liittyvistä muutoksista. Iho ohenee ja kuivuu, ja ryppejä ilmaantuu.

Toistuvia virtsatieinfektioita esiintyy jopa 10 %:lla yli 70-vuotiaista (postmenopausaalisista) naisista. Emättimen ja virtsateiden tiedetään sisältävän sekä alfa- että beetaestrogeenireseptoreita, ja siksi limakalvojen atrofioireita pidetään spesifisinä vaihdevuosisoireina.

Iho-oireita kiusallisempia ovat emättimen ja alempien virtsateiden limakalvojen atrofiasta johtuvat oireet. Näitä ovat kirvely, polttelu, rikkimenemisen tunne, kutina, valkovuoto (usein ruskeahko) sekä tihtynyt virtsaamistarve. Virtsanpidätyskyky voi huonontua, koska virtsaputken ja virtsarakon sulkijarakenteiden kollageeni vähenee. Emätin ei kostu seksuaalisen kanssakäymisen aikana normaalisti, ja yhdyntäkipu onkin hyvin tavallinen.

2.4 Luukadon lisääntyminen

Luussa tapahtuu koko ajan rakentumista (osteoblastitoiminta) ja hajoamista (osteoklastitoiminta). Luusolujen tiedetään sisältävän erityisesti beetaestrogeenireseptoreita, joten luu on selvästi yksi estrogeenivaikutuksen kohde-elin. Menopausissa alkava estrogeenin puutos lisää luun hajoamista ilman, että luun rakentuminen pystyisi sitä korvaamaan. Tästä seuraa luukato eli luumassa vähenee tilavuusyksikköä kohden. Tiedetään, että vaihdevuosien alettua luun tiheys vähenee keskimäärin 1–2 % vuodessa, joskin yksilölliset erot ovat suuria. Luukato voi johtaa siihen,

ettei naisen luusto enää kestä normaalia suurempaa rasitusta, ja murtumavaara kasvaa. Murtumariskin ilmaantumisen ajankohta riippuu ensinnäkin henkilön luun tiheydestä vaihdevuosien alkaessa; suuresta luun tiheydestä on vara hukata luuta kauemmin ilman murtumavaaraa, ja toiseksi siitä nopeudesta, millä luumassa pienenee. Luusto on vahvimillaan 25.–35. ikävuosien tienoilla, ja siinä samoin kuin luukadon nopeudessakin on suuria yksilöllisiä vaihteluja. Yleistäen voidaan sanoa, että nainen on voinut menettää jopa 80 % luun mineraalipitoisuudesta 80. ikävuoteen mennessä, kun miehellä vastaava luku on 20 %. Länsimaisella 50-vuotiaalla naisella on 16 %:n todennäköisyys saada rannemurtuma, 25 %:n todennäköisyys saada nikamamurtuma ja 16 %:n todennäköisyys saada reisiluunkaulan murtuma loppuelämänsä aikana. Yleistäen voidaan sanoa, että joka toisella postmenopausaalaisella naisella tulee murtumaan ainakin yksi luu, ja monella voi olla useampikin murtuma loppuelämän aikana. Väestön keski-ikä nouseessa murtumista kärsivien naisten suhteellinen määrä kasvaa. On arvioitu, että jopa puolet naisten kirurgisista sairaalapaikoista käytetään luukadon aiheuttamien murtumien hoitoon.

Luun tiheyttä voidaan mitata monilla tavoilla. Kliiniseen käyttöön on vakiintunut vain kaksiennergisen röntgenabsorptiometri (DXA) käyttö, jolla luun tiheys mitataan tavallisimmin lannenikamista 1–4 ja reisiluunkaulasta (ks. Osteoporoosin hoitosuositus, <http://www.duodecim.fi/kh/>). Kantapäästä ultraäänitutkimuksella tehtävä tiheysmittaus on vain viitteellinen, eikä sen perusteella voi tehdä osteoporoosidiagnoosia tai hoitopäätöstä.

WHO on määritellyt osteopeniaksi (=alentunut luun tiheys) luun tiheyden, joka on vähintään yhtä standardipoikkeamaa (SD) pienempi kuin terveiden 20–29-vuotiaiden valkoihoisten naisten keskimääräinen luun tiheys (ns. T-score) (taulukko 2). Osteoporoosidiagnoosi tehdään, jos luun tiheys on vähintään 2,5 SD:tä pienempi kuin edellä mainitun verrokkiväestön vastaava tiheys. Potilaan luun tiheyttä voidaan verrata myös samanikäiseen vertailuryhmään (ns. Z-score),

Taulukko 2. WHO:n osteoporoosin diagnostiset kriteerit

Normaali

Luun tiheys (BMD) alueella, joka vastaa terveiden 20–29-vuotiaiden (luun huipputiheys) naisten keskimääräistä luun tiheyttä +1 SD

Pieni luun tiheys eli osteopenia

BMD on 1–2,5 SD normaalia pienempi

Osteoporoosi

BMD on 2,5 SD tai enemmän normaalia pienempi

Vaikea osteoporoosi

Osteoporoosin kriteerin lisäksi yksi tai useampi osteoporoottinen murtuma

jolloin diagnostisena rajana pidetään luun tiheyttä, joka on vähintään yhtä SD:tä pienempi kuin ikäverrokeilla.

Luun tiheyden mittaus pitäisi suorittaa ainakin naisille, joilla on ollut yli vuoden pituisia amenorreaksoja fertiili-ikässä, joiden vaihdevuodet ovat alkaneet alle 45-vuotiaana, joilla on ollut jokin murtuma vaihdevuosien alkamisen jälkeen, jotka ovat selvästi lyhentyneet tai joilla on selkärangassa ryhtimuutoksia. Myös osteoporoosin (murtumien) sukutaipumus tai erilaiset krooniset sairaudet (suolistosairaus, hepariinin käyttö, kilpirauhasen toimintahäiriöt, kortisonihoito) edellyttävät luun tiheyden seuraamista vaihdevuosissa tai muutaman vuoden kuluttua niiden alkamisesta. Nykyisen hoitosuosituksen mukaan luun tiheys olisi hyvä mitata jokaiselta naiselta noin 65 vuoden iässä, vaikka osteoporoosin vaaratekijöitä ei olisikaan, varsinkin jos hän ei käytä hormonihoidoa (taulukko 3).

Luun tiheyden mittauksen aiheuttama säderasitus on paljon pienempi kuin tavallisen röntgenkuvan, eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Luun aineenvaihdunnan biokemialliset mittarit (hajaantumis- ja rakentumismittarit) kuvaavat luun aineenvaihdunnan nopeutta, mutta ne eivät ole riittävän herkkiä ja/tai spesifisiä osteoporoosidiagnoosin tekemiseen.

Taulukko 3. Riskitekijöitä ja tilanteita, joissa luun tiheysmittaus on suositeltava

Anamneesissa "helposti tullut" murtuma

*Kyseessä yli 65-vuotias nainen, joka ei käytä estrogeenihoitoa ja jolla on muita riskitekijöitä, kuten lonkkamurtuma äidillä
vähäinen liikunta, pitkittynyt immobilisaatio
runsas tupakointi
vähäinen kalsiumin saanti
hento ruumiinrakenne*

*Tutkittavalla on muita osteoporoosin vaaraa lisääviä sairauksia ja tekijöitä, kuten menopaussi ennen 45 vuoden ikää, ei estrogeenihoitoa
pitkittynyt amenorrea fertiili-iässä
pitkäaikainen (> 6 kk) oraalinen glukokortikoidihoito
primaarinen hyperparatyreoosi
D-vitamiinin puutos
elinsiirto
munuaisten krooninen vajaatoiminta
Cushingin oireyhtymä
ruuansulatuskanavan sairaus, kuten keliakia
haavainen paksusuolitulehdus
Crohnin tauti
mahalaukun poiston jälkitila
vaikea laktoosi-intoleranssi, mikäli nainen ei käytä kalsiumvalmisteita
krooninen maksasairaus
nivelreuma ja sen sukulaissairaudet
lääkehoito
fenytoiini
karbamatsepiini
tyroksiinihoito
pitkäaikainen hepariinilääkitys*

*Osteoporoosin epäily röntgenkuvan perusteella (nikamamuutos tai demineralisoituneen luun vaikutelma)
Pituuden pieneneminen, rintarangan kysoofi*

2.5 Kognitiivisten toimintojen heikkeminen

Kognitiivisten toimintojen (muisti, päättely, keskittyminen, oppiminen) suhdetta naisen veren estrogeenipitoisuuteen on tutkittu paljon. Tulokset ovat ristiriitaisia, ja on vaikea sanoa, että estrogeeni olisi "korvaamaton" tässä suhteessa. Vaihdevuosissa nämä toiminnot heikentyvät tai ainakin hidastuvat, ja tämän nainen kertoo lääkärilleen. Tätä voidaan pitää tiettyyn rajaan saakka fysiologisena, ikääntymisen väistämättömänä seurauksena. Samanlaisia vaikeuksia kokevat myös samankäiset miehet, joten syynä ei voine olla pelkkä estrogeenipuutos.

Alzheimerin tauti on naisilla kaksi kertaa yleisempää kuin miehillä. Se on spesifinen

neurologinen sairaus, jota voi esiintyä myös suvuittain. Tauti voi alkaa jo pian 50. ikävuoden jälkeen, joskin yleensä 65. ikävuoden jälkeen. On arveltu, että Alzheimerin taudin ilmaantuvuus kaksinkertaistuu joka 5-vuotijakso 65. ikävuodesta alkaen ja että jopa 25–50 %:lla yli 85-vuotiaista naisista olisi jonkinasteinen Alzheimerin tauti. Monet tekijät (esimerkiksi vapaat radikaalit, oksidatiivinen rasitus, aivojen tukirakenteen heikkous, hapenpuute, traumat ja hormonin puute) voivat myötävaikuttaa Alzheimerin taudin puhkeamiseen. On myös esitetty, että jopa 30 %:lla Alzheimer-potilaista olisi geneettinen tausta, apolipoproteiini E:n polymorfismi. Monet eläin- ja ihmistutkimukset ovat osoittaneet, että estrogeeni vaikuttaa hyödyllisesti monin tavoin niihin soluihin,

jotka säätelevät muistia ja muita kognitiivisia toimintoja. Estrogeeni säätelee myös apolipoproteiini E:n geeniekspressiota. Siksi estrogeenin puutetta on myös esitetty Alzheimerin taudin osatekijäksi.

2.6 Masentunut mieliala

Masentuneisuudesta näyttää tulleen suomalaisten uusin ”kansantauti”. Se voi olla joskus reaktiivista ja ajan myötä parantuvaa. Vaihdevuosi-ikäisen naisen masentuneen mielialan syytä voivat olla esimerkiksi lasten irtaantuminen kodista tai omaisten sairaudet ja kuolema. Masentuneisuus ja alakuloisuus kuuluvat myös vaihdevuosisoireisiin, ja useimmiten on kyse unihäiriö- ja väsymyskierteestä; väsynyt nainen on alakuloinen ja myös herkästi masentuva. Ei ole pitävää näyttöä siitä, että estrogeenin puute aiheuttaisi spesifisesti masennusta, vaikkakin sitä ilmenee vaihdevuosien ulkopuolellakin hypoestrogenisissä tilanteissa esimerkiksi synnytyksen jälkeen.

3 HORMONIHOIDOSSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET

Vaihdevuosisoireiden hoidon kulmakivi on estrogeeni. USA:ssa käytetään etupäässä kantavan tamman virtsasta eristettyä konjugoitua estrogeenia, joka sisältää useita eri estrogeenijohdoksia. Suomessa vaihdevuosien hormonihoidossa käytetään pääasiassa ns. luonnollisia estrogeeneja. 1970-luvun puolivälissä estrogeenin todettiin lisäävän kohtusyövän vaaraa, jota voitiin vähentää lisäämällä hoitoon progestiini. Vuosien varrella hoidossa käytettävien progestiinijohdosten määrä on lisääntynyt. Sekä estrogeenia että progestiinia on kaupan suun kautta, ihon kautta sekä emättimen kautta annostettavina lääkevalmisteina, ja progestiinia voidaan antaa myös suoraan kohtuonteloon.

Estrogeenin ja progestiinien rinnalle on kehitetty synteettisiä estrogeenireseptoreihin sitoutuvia lääkeaineita, jotka kudoksesta riippuen vaikuttavat joko estrogeenin tavoin tai antiestrogenisesti.

Suuri lääkevalikoima mahdollistaa tänä päivänä hyvinkin yksilöllisen hoitovalinnan. Lääkevalmiste valitaan sen mukaan, mitä hoidolta odotetaan. Vaihdevuosisoireiden ja limakalvo-oireiden hoidossa täsmälääke on estrogeeni. Luukadon estoon hormonaalisia vaihtoehtoja estrogeenin lisäksi ovat estrogeenireseptoriin sitoutuvat tiboloni ja estrogeenireseptorin muuntelijat (SERM-valmisteet).

3.1 Estrogeenit

Vaihdevuosien hormonihoidossa käytettävät estrogeenit muistuttavat naisen omia estrogeeneja, minkä vuoksi ne luokitellaan luonnollisiksi estrogeeneiksi. Tärkein ja myös biologisesti aktiivisin estrogeeni on **estradioli**, jota valmistetaan myös synteettisesti. Suomessa yleisin systeemissä hormonihoidossa käytetty estrogeeni on 17-beeta-estradioli (taulukko 4. Hinnat on laskettu DDD-annoksien perusteella. DDD on kansainvälisesti lääketilastoinnissa käytetty yksikkö, joka perustuu lääkeaineen pääkäyttöaiheen keskimääräiseen aikuisten päiväannokseen). Estradioli on lääkevalmisteissa sellaisenaan tai valeraattina, hemihydraattina, sukkiinaattina tai sulfaattina,

Taulukko 4. Vaihdevuosien hormonihoidossa käytettävät estrogeenivalmisteet 1.10.2003

<i>Kauppanimi</i>	<i>Vahvuus</i>	<i>Lääkemuoto</i>	<i>Myyntiluvan haltija</i>	<i>Hinta/vrk</i>
<i>Climara</i>	<i>50 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Schering</i>	<i>0,5</i>
<i>Climara forte</i>	<i>100 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Schering</i>	<i>0,3</i>
<i>Dermestril</i>	<i>25 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Rottapharm</i>	<i>0,6</i>
<i>Dermestril</i>	<i>50 mikrog/ 24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Rottapharm</i>	<i>0,4</i>
<i>Dermestril-septem</i>	<i>50 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Rottapharm</i>	<i>0,4</i>
<i>Dermestril-septem</i>	<i>75 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Rottapharm</i>	<i>0,3</i>
<i>Estraderm matrix</i>	<i>25 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,7</i>
<i>Estradot</i>	<i>37,5 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,6</i>
<i>Estradot</i>	<i>50 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,5</i>
<i>Estradot</i>	<i>75 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,4</i>
<i>Estradot</i>	<i>100 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,3</i>
<i>Evorel</i>	<i>25 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,7</i>
<i>Evorel</i>	<i>50 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,5</i>
<i>Evorel</i>	<i>75 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,4</i>
<i>Evorel</i>	<i>100 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,3</i>
<i>Femseven</i>	<i>50 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Merck</i>	<i>0,5</i>
<i>Femseven</i>	<i>75 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Merck</i>	<i>0,3</i>
<i>Femseven</i>	<i>100 mikrog/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Merck</i>	<i>0,3</i>
<i>Divigel</i>	<i>0,1 %</i>	<i>geeli</i>	<i>Orion</i>	<i>0,4–0,7</i>
<i>Estrogel</i>	<i>0,6 mg/g</i>	<i>geeli</i>	<i>Leiras</i>	<i>0,2–0,3</i>
<i>Estrena</i>	<i>1 mg/g</i>	<i>geeli</i>	<i>Merck</i>	<i>0,2–0,3</i>
<i>Estrofem</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,6</i>
<i>Estrofem</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,3</i>
<i>Merimono</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,2–0,3</i>
<i>Merimono</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,2</i>
<i>Premarin</i>	<i>0,625 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Wyeth</i>	<i>0,2</i>
<i>Progynova</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Schering</i>	<i>0,2</i>
<i>Progynova</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Schering</i>	<i>0,2</i>
<i>Zumenon</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Solvay</i>	<i>0,2</i>
Estrogeenireseptoriin vaikuttava lääkeaine				
<i>Livial (tiboloni)</i>	<i>2,5 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Organon</i>	<i>0,9</i>

Taulukko 5. Vaihdevuosien limakalvo-oireiden hoidossa käytettäviä estrogeenivalmisteita 1.10.2003

<i>Kauppanimi</i>	<i>Vahvuus</i>	<i>Lääkemuoto</i>	<i>Myyntiluvan haltija</i>	<i>Hinta/vrk</i>
<i>Ovestin</i>	<i>0,5 mg</i>	<i>emätinpuikko</i>	<i>Organon</i>	<i>0,2</i>
<i>Pausanol</i>	<i>0,5 mg</i>	<i>emätinpuikko</i>	<i>Leiras</i>	<i>0,2</i>
<i>Vagifem</i>	<i>25 mikrog</i>	<i>emätinpuikko</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>1,3</i>
<i>Estring</i>	<i>7,5 mikrog/24 t</i>	<i>emätinrenkas</i>	<i>Pharmacia</i>	<i>0,7</i>
<i>Ovestin</i>	<i>1 mg/g</i>	<i>emätinvoide</i>	<i>Organon</i>	<i>0,2</i>
<i>Pausanol</i>	<i>0,1 mg/g</i>	<i>emätinvoide</i>	<i>Leiras</i>	<i>0,2</i>
<i>Ovestin</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Organon</i>	<i>0,4</i>
<i>Ovestin</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Organon</i>	<i>0,3–0,4</i>

joskaan näillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja. Toisen luonnollisen estrogeenin, **estronin** biologinen aktiivisuus on heikko. Kolmas luonnon oma estrogeeni, **estrioli**, on estrogeenin aineenvaihduntatuote, jolla on heikko biologinen aktiivisuus ja lyhyt puoliintumisaika. Estriolia ja estronia käytetään lähinnä limakalvo-oireiden paikallishoidossa (taulukko 5. Hinnat on laskettu DDD-annoksien perusteella).

Estrogeenia voidaan antaa joko suun, ihon, nenän limakalvon tai emättimen kautta. Se imeytyy hyvin kaikilla antotavoilla, mutta farmakokinetiikka ja metabolia riippuvat antoreitistä. Suurin osa (90 %) suun kautta otetusta estradiolista muuttuu suolen limakalvossa ja maksassa estroniksi. Tämä metaboloituu maksassa estronisulfaatiksi ja glukuroneiksi, jotka erittyvät virtsaan. Korkea estrogeenipitoisuus maksassa aiheuttaa muutoksia rasva-aineenvaihdunnassa ja lisää hyytymistekijöiden synteesiä. Ihon kautta estrogeeni imeytyy suoraan verenkiertoon, jolloin vaikutus maksaan jää vähäisemmäksi. Estradioli imeytyy nopeasti suoraan verenkiertoon myös nenäsumutteesta. Tällöin maksimipitoisuus veressä saavutetaan 10–30 minuutissa, ja 8–12 tunnissa pitoisuus palaa postmenopausaaliselle tasolle. Näin 1–2 päivittäisellä nenäsuihkeannoksella hormonin vaikutus verenkierrossa on pulsoiva. Nasaalinen antotapa on osoittautunut yhtä tehokkaaksi kuin suun tai ihon kautta otettu estradioli sekä vasomotoristen että limakalvo-oireiden lieventämisessä. Estradiolinenäsumutteella on myyntilupa Suomessa, mutta valmistetta ei ole tuotu vielä apteekkeihin.

Erilaisen imeytymisen, metabolian, biologisen aktiivisuuden, lääkemuodon ja antoreitin vuoksi lääkevalmisteiden sisältämät hormonimäärät vaihtelevat mikrogrammoista milligrammoihin (taulukot 4 ja 5). Sekä ihon että nenän kautta tapahtuvan estradiolihoidon aikana estroni-estradiolisuhde verenkierrossa on noin 1:1, kun se tablettihoidon aikana on noin 5:1.

3.2 Progesteroni ja progestiinit

Lisääntymisiässä kohdun limakalvo muuttuu syklistesti jokaisessa ovulatorisessa kuukautis-

kierrossa. Estrogeeni saa aikaan kohdun limakalvon paksunemisen ja rauhasen kasvun. **Progesteroni** kumoo estrogeenivaikutuksen, ja limakalvo alkaa erittää erilaisia valkuaisaineita ja sokereita. Jos progesteronivaikutus puuttuu, kohdun limakalvo paksunee estrogeenin vaikutuksesta liiallisesti, ja seurauksena voi olla hyperplasia ja jopa kohdun limakalvon syöpä. Pelkkä estrogeeni lisää kohdun limakalvon syövän vaaraa käyttöajasta riippuen 2–10-kertaisesti estrogeenihoitoa käyttämättömiin verrattuna. Tämä vaara voidaan lähes täysin estää yhdistämällä estrogeenihoitoon progestiini joko jaksottaisesti tai jatkuvasti. Näin on tehtävä aina, kun hormonihoitoa haluavalla naisella on kohtu. Progesteroni ja synteettiset progestiinit vaikuttavat progesteronireseptorin kautta, joita on kaksi muotoa, jotka ovat saman geenin tuotteita. Progesteronireseptoreiden ilmaantuminen kudoksiin edellyttää edeltävää estrogeenivaikutusta.

Synteettiset **progestiinit** ovat joko 17-alfa-hydroksiprogesteroni- tai 19-nortestosteronijohdoksia (taulukot 6 ja 7). Edellisiin kuuluvat medroksiprogesteroniasetaatti (MPA) ja megestroliasetaatti, jälkimmäisiin levonorgestreeli, trimegestoni ja noretisteroniasetaatti (NETA). Myös drospirenoni, joka on aldosteroniantagonisti spironolaktonin johdannainen, on tulossa yhdistelmävalmisteena vaihdevuosisoireiden hoitoon. Hormonihoitossa voidaan käyttää myös luonnollista progesteronia, joka imeytyy hyvin sekä suun kautta että emättimen limakalvoilta, mutta suun kautta se metaboloituu hyvin nopeasti. Luonnollista progesteronia muistuttaa dydrogesteroni. Synteettiset progestiinit, jotka imeytyvät hyvin suolesta, ovat stabiilimpia ja metaboloituvat maksakierrossa hitaasti. Progestiinien imeytyminen ja aineenvaihdunta ihon kautta vaihtelevat suuresti.

Kaikilla 19-nortestosteronijohdoksilla, trimegestonia lukuun ottamatta, on myös androgeenisia ja anabolisia vaikutuksia, kun taas 17-alfa-hydroksiprogesteronijohdoksilla on lievä glukokortikoidivaikutus. 19-nortestosteronijohdosten androgeenivaikutus voi osin eliminoida estrogeenien hyödyllisiä lipidiävaikutuksia. Trimegestoni ja levonorgestreeli ovat voimakkaimpia progestiineja.

Taulukko 6. Vaihdevuosien hormonihoidossa käytettävät progesteroni- ja progестиinivalmisteet 1.10.2003

<i>Kauppanimi</i>	<i>Vahvuus</i>	<i>Lääkemuoto</i>	<i>Lääkeaine</i>	<i>Myyntiluvan haltija</i>
<i>Mirena</i>	<i>20 mikrog/24t</i>	<i>kohdunsis. kierukka</i>	<i>Levonorgestreeli</i>	<i>Schering</i>
<i>Lugesteron</i>	<i>100 mg, 200 mg</i>	<i>kaps</i>	<i>Progesteroni</i>	<i>Leiras</i>
<i>Gestapuran</i>	<i>5 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA*</i>	<i>Lövens</i>
<i>Lutopolar</i>	<i>10 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA</i>	<i>Orion</i>
<i>Megestin</i>	<i>10 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Megestrol</i>	<i>Leiras</i>
<i>Orgametril</i>	<i>5 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Lynesteroli</i>	<i>Organon</i>
<i>Primolut N</i>	<i>5 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Noretisteroni</i>	<i>Schering</i>
<i>Primolut-Nor</i>	<i>10 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA**</i>	<i>Schering</i>
<i>Provera</i>	<i>5 mg, 10 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA</i>	<i>Pharmacia</i>
<i>Terolut</i>	<i>10 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Dydrogesteroni</i>	<i>Solvay</i>

*MPA = medroksiprogesteroniasetaatti **NETA = noretisteroniasetaatti

Taulukko 7. Vaihdevuosien hormonihoidossa käytettävät yhdistelmävalmisteet 1.10.2003

<i>Kauppanimi</i>	<i>Estradiolin määrä</i>	<i>Lääkemuoto</i>	<i>Progестиini ja määrä</i>	<i>Myyntiluvan haltija</i>	<i>Hinta/vrk</i>
Kiinteät yhdistelmävalmisteet					
<i>Estalis</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>NETA 250 mcg*</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,8–0,9</i>
<i>Evorel conti</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>NETA 170 mcg</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,9</i>
<i>Activelle</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 0,5 mg</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,4</i>
<i>Femoston conti</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Dydrogesteroni 5 mg</i>	<i>Solvay</i>	<i>0,4–0,5</i>
<i>Indivina</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA 2,5 mg**</i>	<i>Orion</i>	<i>0,6</i>
<i>Indivina</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA 5 mg</i>	<i>Orion</i>	<i>0,6</i>
<i>Indivina</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA 5 mg</i>	<i>Orion</i>	<i>0,6</i>
<i>Kliogest</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 1 mg</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,3</i>
<i>Merigest</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 0,7 mg</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,3</i>

Sekventiaalivalmisteet

<i>Estalis sekvens</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>NETA 250 mcg</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,7–0,8</i>
<i>Estracomb</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>NETA 250 mcg</i>	<i>Paranova</i>	<i>0,7</i>
<i>Evorel sequi</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>NETA 170 mcg</i>	<i>Janssen-Cilag</i>	<i>0,8</i>
<i>Femseven combi</i>	<i>50 mcg/24t</i>	<i>depotlaastari</i>	<i>Levonorgestreeli 10 mcg</i>	<i>Merck</i>	<i>0,6</i>
<i>Cyclabil</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Levonorgestreeli 0,25 mg</i>	<i>Schering</i>	<i>0,2</i>
<i>Divina</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA 10 mg</i>	<i>Orion</i>	<i>0,2</i>
<i>Divitren</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>MPA 20 mg</i>	<i>Orion</i>	<i>0,3</i>
<i>Femoston</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Dydrogesteroni 10 mg</i>	<i>Solvay</i>	<i>0,3–0,4</i>
<i>Femoston</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Dydrogesteroni 10 mg</i>	<i>Solvay</i>	<i>0,3–0,5</i>
<i>Femoston</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Dydrogesteroni 20 mg</i>	<i>Solvay</i>	<i>0,6–0,7</i>
<i>Mericomb</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 1 mg</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,3</i>
<i>Mericomb mite</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 1 mg</i>	<i>Novartis</i>	<i>0,2–0,3</i>
<i>Novofem</i>	<i>1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 1 mg</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,3</i>
<i>Totelle sekvens</i>	<i>2 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>Trimegestoni 0,5 mg</i>	<i>Wyeth</i>	<i>0,5</i>
<i>Trisekvens</i>	<i>2 + 1 mg</i>	<i>tabl</i>	<i>NETA 1 mg</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>0,3</i>

*NETA = noretisteroniasetaatti **MPA = medroksiprogesteroniasetaatti

MPA:ta, dydrogesteronia ja trimegestonia sisältäviä valmisteita on vain tablettimuodossa. Levonorgestreelia ja NETAa on sekä tabletteina että ihon kautta annostettavissa valmisteissa. Levonorgestreeli voidaan antaa myös suoraan kohtuun kierukassa, joka sopii myös vaihdevuosien hormonihoidon suojaamaan kohtua.

Progestiinin vaikutukset kohdekudoksissa riippuvat progestiinityypin lisäksi käyttöajasta, annoksesta, lääkemuodosta ja antoreitistä. Koska progestiinin ainoa käyttöaihe on kohdun limakalvon suojaaminen liialliselta proliferaatiolta, pyritään hoidossa käyttämään pienintä progestiiniannosta, joka estää tämän.

Kohdun limakalvon proliferaation estymisen merkinä pidetään limakalvon sekretoisista muutosta. Limakalvovaikutuksiltaan levonorgestreeli on voimakas ja luonnollinen progesteroni heikoin progestiini. Ero näkyy hormoniannoksissa (taulukot 6 ja 7. Hinnat on laskettu DDD-annoksien perusteella). On todettu, että jaksottaisessa hoidossa progestiini-vaikutuksen tulee jatkua vähintään 10–12 vuorokautta, jotta se estäisi kohdun limakalvon liiallisen kasvun. Jos vaihdevuosisoireisiin liittyy häiritsevää libidon heikkenemistä, voi kokeilla 19-nortestosteronijohdoksia, joilla on myös androgeeni-vaikutuksia. Rintarauhasen suhteen eri progestiineilla ei ole merkitseviä eroja.

3.3 Androgeenit

Käsitykset androgeenien merkityksestä vaihdevuosien hormonihoidossa ovat ristiriitaisia. Koska munasarjan testosteronieritys kiihtyy menopaussin aikoihin ja toisaalta testosteronin esiasteiden tuotanto lisämunaaisessa sekä aromatisoituminen testosteroniksi vähenee menopaussin jälkeen, saattaisi androgeeneilla olla paikkansa hormonihoidossa varsinkin niillä naisilla, joilta on poistettu munasarjat. Testosteronin on todettu lisäävän naisen sukupuolista halukkuutta ja nautintoa. Testosteronin liittäminen hormonihoidon voisikin olla aiheellista naisilla, jotka valittavat libidonsa ja seksuaalisen nautintonsa vähenemistä. Korkea testosteronipitoisuus näyttää vähentävän myös vasomotorisia oireita postme-

nopaussissa. Lisää tutkimustietoa testosteronihoidon hyödyistä ja haitoista tarvitaan. Kaupan olevat testosteronivalmisteet eivät kuitenkaan ole tarkoitettu vaihdevuosi-ikäisten naisten hoitoon.

3.4 Tiboloni

Tiboloni on syntetinen 19-nortestosteronijohdos, joka suun kautta otettuna hajoo elimistössä kolmeksi yhdisteeksi, joista kahdella on estrogeenin kaltaisia ja yhdellä progestiinisia ja androgeenisia vaikutuksia kohdekudoksesta riippuen. Tibolonin vaikutukset välittyvät estrogeenireseptoreiden ja osaksi progesteroni- ja androgeenireseptoreiden kautta. Androgeeninen vaikutus voi johtua osittain myös SHBG:n pienenemisestä. Kun tämän pitoisuus pienenee, vapaan testosteronin pitoisuus suurenee. Tiboloni vähentää vaihdevuosisoireita, estää osteoporoosia ja vaikuttaa estrogeenin tavoin emättimen limakalvoihin, mutta ei lisää kohdun limakalvon proliferaatiota. Jälkimmäistä pidetään tibolonin progestageenisena ja androgeenisena vaikutuksena. Vuodot jäävät muutamassa kuukaudessa pois. Tiboloni ei myöskään näytä lisäävän rintarauhasen proliferaatiota. Estrogeeni- ja progestiinihoitoihin usein liittyvä rintojen arkuus on lievempää ja mammografian tulkinta helpompaa. Silti ns. Miljoonan naisen tutkimuksessa tibolonin rintarauhasurvallisuus ei varmistunut.

Osaksi estrogeenisena ja osaksi androgeenisena vaikutuksena pidetään mielialan, seksuaalisen aktiivisuuden ja libidon kohentumista tibolonihoidon aikana. Tiboloni myös alentaa veren kolesterolia, triglyseridi- ja lipoproteiini(a)pitoisuuksia sekä insuliiniresistenssiä. Koska myös HDL-pitoisuus pienenee tibolonihoidon aikana, sitä ei suositella potilaille, joilla on perheellinen hyperkolesterolemia eikä potilaille, joilla on sydän- tai verisuonisairaus. Vaikka fibrinogeenipitoisuuden pieneneminen ja plasminogeenin suureneminen voivat pienentää trombottaamista, on tibolonilla estrogeenin kaltainen tromboembolioita lisäävä vaikutus. Hoidon vuodottomuus onnistuu sitä paremmin mitä kauemmin on kulunut menopaussista. Tiboloni lisää varfariinin antikoagulanttivaikutusta, mutta yhteis-

vaikutuksia muiden lääkkeiden tai ruoka-aineiden kanssa ei ole kuvattu. Tiboloni voi aiheuttaa ihon rasvoittumista ja aknea.

3.5 Selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat

Hormonivalmisteiden rinnalle on kehitetty joukko synteettisiä lääkkeitä, joita kutsutaan selektiivisiksi estrogeenireseptorin muuntelijoiksi (SERM). Ne sitoutuvat voimakkaasti estrogeenireseptoreihin, mutta niiden vaikutus on estrogeeninen tai antiestrogeeninen riippuen kohdekudoksesta. Postmenopausaaliselle naiselle sellainen SERM olisi ihanteellinen, jolla olisi voimakas estrogeeni-vaikutus luussa, emättimessä ja mahdollisesti keskushermostossa, mutta antiestrogeeninen vaikutus rintarauhasessa ja kohdussa.

SERMit voidaan jakaa kahteen pääryhmään, trifenyylityleeni johdoksiin ja bentsotiofeeni johdoksiin. Edelliseen kuuluvat mm. tamoksifeeni, toremifeeni ja klomifeeni. Raloksifeeni ja sen johdot puolestaan kuuluvat bentsotiofeeneihin. SERMin vaikutus riippuu myös naisen omasta hormonitasapainosta ja voi olla erilainen pre- ja postmenopausaalisilla naisilla.

Tamoksifeeni ja toremifeeni, joita käytetään pääasiassa estrogeenireseptoriposiitiivisen rintasyövän adjuvanttihoitona, estävät soluproliferaatiota rintarauhasessa ja vähentävät uuden rintasyövän vaaraa ja kuolleisuutta rintasyövän sairastaneilla. Tamoksifeeni vähentää myös primaarikasvainten ilmaantumista naisilla, joilla on korkea rintasyöpärisiki. Luussa tamoksifeeni ja toremifeeni vaikuttavat estrogeenin tavoin lisäten luun tiheyttä postmenopausaalisilla naisilla, mutta vaikutus jää estrogeenia heikommaksi. Premenopausaalisella naisella luun tiheys voi sen sijaan pienentyä tamoksifeenihoidolla. Kohdussa tamoksifeenilla ja todennäköisesti myös toremifeenilla on lievä estrogeeninen vaikutus. Myoomia, adenomyoosia sekä endometriumin hyperplasiaa ja polyyppejä todetaan useammin. Kohdun runko-osan syöpävaara on tamoksifeenia saaneilla postmenopausaalisilla naisilla 2,5–4-kertainen hoitoa

saamattomiin rintasyöpäpotilaisiin verrattuna. Kuumat aallot saattavat lisääntyä sekä toremifeeni- että tamoksifeenihoidon aikana etenkin premenopausaalisilla naisilla. Veren rasvoihin tamoksifeeni vaikuttaa estrogeenin tavoin; kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja lipoproteiini(a) pienenevät. Triglyseridipitoisuus suurenee kuten oraalisen estrogeenihoidon aikana, mutta estrogeeni-vaikutuksesta poiketen HDL-kolesterolin pitoisuus pysyy muuttumattomana tai hieman pienenee. Raloksifeeni ja sen analogit vaikuttavat luussa estrogeenin tavoin jarruttamalla luun resorptiota.

Raloksifeenia käytetään osteoporoosin hoitoon ja ehkäisyyn vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Hoito vähentää merkittävästi nikamamurtumien ilmaantuvuutta, mutta ei lonkkamurtumien ilmaantuvuutta. Kun vaihdevuodet ohittaneen naisen kohdalla päätetään hoidon valinnasta raloksifeenin tai muun hoidon välillä estrogeenihoito mukaan lukien, on syytä huomioida lääkkeiden vaikutukset vaihdevuosien aiheuttamiin oireisiin, kohtuun, rintarauhasudokseen sekä sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin. Raloksifeenihydrokloridi 60 mg:n päiväannoksella vähentää nikamamurtumien ilmaantuvuutta noin 40 %. Raloksifeeni ei vaikuta kohdun limakalvoon, ja se vähentää rintasyövän vaaraa 49–76 %. Se ei kuitenkaan aina sovi välittömistä vaihdevuosioireita kärsivälle naiselle, sillä etenkin kuumat aallot ja emättimen limakalvo-oireet saattavat hoidon aikana pahentua. Raloksifeeni pienentää kokonaiskolesterolia 5–6 % ja LDL-kolesterolia 11 %, mutta ei vaikuta HDL-kolesteroliin eikä triglyserideihin. Sekä seerumin lipoproteiinin(a) että fibrinogeenin pitoisuudet pienenevät. Raloksifeeni ei vaikuta sepelvaltimo- eikä aivoverisuonien sairauksien ilmaantuvuuteen terveillä naisilla, mutta voi pienentää näiden sairauksien vaaraa riskiryhmiin kuuluvilla. Sekä tamoksifeeni että raloksifeeni lisäävät estrogeenin tavoin syvien laskimotukosten vaaraa 3-kertaisesti, mikä merkitsee käytännössä 3 tapausta lisää 10 000 käyttäjää kohti vuodessa.

4 HORMONIHOIDON VAIKUTUKSIA

Kunnollisten satunnaistettujen hormoni- tutkimusten tekeminen vaihdevuosioireisilla naisilla on vaikeaa, koska monet oireet (esim. hikoilu) häviävät niin nopeasti ja niin selvästi estrogeenihoidon aikana, että hoito paljastuu heti niin naiselle kuin tutkijallekin. Myös vuotojen ilmaantuminen paljastaa hoitokoodin, samoin kuin melko spesifiset haittavaikutukset, kuten rintojen arkuus. Jos on tarkoitus tutkia hormoni- hoidon tehoa esimerkiksi sydäninfarktin estämisessä, tutkimusryhmiin tarvittaisiin satoja tuhansia naisia, sillä infarkti on noin 50 vuoden ikäisellä muuten terveellä naisella melko harvinainen sairaus. Näin ollen joudumme edelleen luottamaan, tosin tietyn varauksin, myös klinisiin seurantatutkimuksiin, jotka saattavat kuvata todellista kliinistä tilannetta ja käytäntöä hyvin luotettavasti. Onneksi on myös tehty sekä lyhyitä että todella pitkiä lumekontrolloituja tutkimuksia hormonihoidoista.

4.1 Subjektivisten oireiden lievittyminen

On vakuuttavasti osoitettu, myös lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, että estrogeenihoido poistaa kuumia aaltoja. Vaikutus alkaa näkyä jo 5–7 päivässä, ja se todetaan lähes kaikilla naisilla. Toissijainen oire, unettomuus lievittyy noin 10–14 päivässä. Myös muut välittömät oireet, kuten väsymys, saamattomuus, tykytys, nivelsäryt ja masentuneisuus, alkavat lievitä noin 1–3 viikossa. Oireileva, hormonihoito aloittanut nainen usein toteaa, että elämänlaatu on palautunut ja se näkyy myös työssä. Hikoilu-kuumotusoireen lievittyminen on niin spesifinen estrogeeni- vaikutus, että jos sitä ei tapahdu hoidon aikana, on syytä etsiä hikoilulle muita syitä, kuten esimerkiksi kilpirauhasen liikatoimintaa.

4.2 Limakalvo- ja ihomuutosten vähentyminen

Atrofiset emätinoireet (kirvely, aristus, valkovuoto, yhdyntäkipu) lieviävät muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Limakalvon

vahvistuminen näkyy myös paljain silmin ja Papa-kokeesta, joka kertoo pintakerrossolujen osuuden kasvaneen. Myös alempien virtsateiden mahdolliset oireet (kirvely, tihtenyt virtsaamistarve, pakkoinkontinenssi) alkavat lievitä ensimmäisinä hoitokuukausina. Tämä johtuu siitä, että estrogeeni todella vahvistaa myös virtsateiden limakalvoja ja parantaa niiden puolustus- ja kestävyyskykyä. Rastusinkontinenssiin estrogeenilla on korkeintaan vähäistä vaikutusta. Poikkileikkaustutkimukset osoittavat, että estrogeenihoido estää virtsatulehduksia ja varsinkin niiden uusiutumista; jälkimmäinen teho on osoitettu myös lumekontrolloiduissa tutkimuksissa varsinkin emättimeen annettuna estrogeenilla (emätinpuikko, emätinvoide, emätinrengas).

Estrogeeni vahvistaa ihoa ja vähentää joidenkin lumekontrolloitujen tutkimusten mukaan ihon rypistymistä. Tällä ei ole terveydellistä merkitystä, mutta kauneusarvoja ihannoivat naiset arvostavat tätä vaikutusta. Estrogeeni vahvistaa myös suun ja silmien limakalvoja. Tämä on hyvä muistaa esimerkiksi toistuvista iensairauksista, ”kipeä suu” -oireyhtymästä ja ”kuivista” silmistä kärsivien naisten kohdalla. Monet hammaslääkärit osaavat myös kertoa hormonihoito myönteisistä suuvaikutuksista potilailleen.

4.3 Vaikutus luuhun

Luusoluissa (osteoblastit, osteoklastit) on sekä alfa- että beetaestrogeenireseptoreita. Luu on siis selvästi estrogeeni- vaikutuksen kohde- elin, mikä on myös osoitettu monissa eläin- ja soluviljelytutkimuksissa.

4.3.1 Luun vahvistuminen

Pieni luun tiheys (osteopenia tai osteoporosi) on kiistaton luunmurtumien riskitekijä. Tiedetään esimerkiksi, että jo 10 %:n pienentymä luun tiheydessä lisää murtumariskiä 2–3-kertaiseksi. Koska luun tiheys pienenee keskimäärin 1–2 % vuodessa terveilläkin vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, luun tiheyden muutosta hormonihoito aikana on käytetty murtumariskin ”surrogaattimittarina”. Tällöin voidaan myös tyytyä pienempiin potilasaineistoihin kuin jos primaarinen tutkimuskohde olisi murtuman estäminen; luun-

murtumien absoluuttinen riski on sittenkin aika pieni ainakin ensimmäisenä postmenopausaalisenä vuosikymmenenä.

Useat seuranta- ja tapausverrokkitutkimukset ja myös lumekontrolloidut prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että hormonihoitoa käyttävän naisen luun tiheys on suurempi kuin hormonista pidättäytyneen luun tiheys. Luun tiheys kasvaa selvästi sekä kantavissa (lannenikamat, reisiluun kaula) että muissa luissa (käsivarsi). Luuhyöty ilmenee jo yhden vuoden kuluttua hoidon alusta, mutta se suurenee vielä selvästi toisena hoitovuotena. Hoitovaste on parempi, kun hormonihoito on aloitettu osteoporoosin hoidoksi eli luun tiheyden kasvu on sitä suurempi, mitä pienempi luun tiheys on ennen hoitoa. Pelkkä estrogeeni näyttää parantavan luun tiheyttä yhtä hyvin kuin estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito, joskin on myös esitetty, että progestiini vahvistaisi estrogeenin luuvaikutusta. Estrogeenin annoksella voi olla merkitystä luun tiheyden kasvussa (taulukko 8).

4.3.2 Murtumariskin pienentyminen

Monet luun ulkopuoliset tekijät vaikuttavat murtumariskiin. Näitä ovat esimerkiksi koordinaatiokyvyn heikkous, huimaus ja muut keskushermostoperäiset häiriöt, sydän- ja verisuonisairaudet ja myös elinympäristö. Kaatumisvaara/murtumariski on luonnollisesti suurempi alueella, missä tiet ovat syksyisin ja talvisin vaarallisen liukkaita. Luumassa ja sen muutokset selittävät ehkä puolet murtumista. On myös huomioitava luun laatu. Liian "tiheä" luu joustaa huonommin ja voi murtua helpommin kuin vähemmän tiheä joustavampi luu. Nämä muuttujat on muistettava

Taulukko 8. Luun tiheyden prosenttinen muutos kaksi vuotta kestäneen hormonihoiton aikana

	<i>Pieni annos</i> ¹	<i>Suuri annos</i> ²
<i>Lannenikama</i>	3,9 (2,8–5,1)	8,0 (7,1–8,9)
<i>Reisiluun kaula</i>	2,0 (0,9–3,1)	4,7 (4,2–5,2)
<i>Käsivarsi</i>	3,1 (1,4–4,7)	4,5 (3,5–5,6)

¹ 1,0 mg estradiolia tai 0,3 mg konjugoitua estrogeenia

² > 1,0 mg estradiolia tai ≤ 0,625 mg konjugoitua estrogeenia

tutkittaessa hormonihoiton vaikutusta luun murtumariskiin. Esimerkiksi murtumavaaran pienentyminen hormonihoiton aikana voi johtua, paitsi luun tiheyden kasvusta, myös parantuneesta koordinaatiosta ja siten pienemmästä kaatumisvaarasta. Toisaalta murtumien eston kannalta ei ole väliä sillä, millä mekanismilla hoito murtumia estää.

Nikamamurtumat

Hormonihoiton vaikutuksesta nikamamurtumariskiin on myös tehty meta-analyysi (Wells ym. 2002). Tähän analyysiin hyväksyttiin viisi tutkimusta. Neljässä tutkimuksessa nikamamurtumariski oli pienentynyt 30–60 %:lla naisista, mutta pienimmässä tutkimuksessa (vain 50 naista) riski oli suurentunut. Meta-analyysin mukaan hormonihoito pienensi nikamamurtumariskiiä noin 30 %:lla naisista (riskisuhde 0,7), mutta löydös ei ollut tilastollisesti merkitsevä (luottamusväli 0,4–1,1), koska tapauksia oli melko vähän (taulukko 9).

Taulukko 9. Nikamamurtuman riski hormonihoiton aikana

<i>Luu</i>	<i>Lähde</i>	<i>N</i>	<i>Riskisuhde</i>	<i>Luottamusväli</i>
<i>Nikama</i>	<i>Lufkin ym. 1992</i>	75	0,6	0,3–1,4
	<i>Greenplan ym. 1998</i>	425	0,7	0,1–7,6
	<i>Wimalawansa ym. 1998</i>	72	0,4	0,1–1,8
	<i>Hulley ym. 1998</i>	2 763	0,7	0,3–1,4
	<i>Alexandersen ym. 1999</i>	50	2,8	0,1–65,1
<i>Yhteensä</i>			0,7	0,4–1,1

Taulukko 10. Luun tiheyden prosenttinen muutos hormonihoidtoa saaneilla naisilla verrattuna naisiin, jotka eivät koskaan ole käyttäneet hormonihoidtoa

Riskisuhde ja luottamusväli

<i>Luu</i>	<i>Estol hoito</i>	<i>Kesto (vuosi)</i>	<i>Estrogeeni ja progestiini</i>	<i>Pelkkä estrogeeni</i>	<i>Estrogeeni ±progestiini</i>
<i>Lannenikama</i>	<i>Esto</i>	1	5,1 (4,4–5,8)	3,9 (1,7–6,0)	4,9 (3,7–6,0)
		2	6,9 (5,6–8,2)	6,8 (3,6–9,9)	7,0 (5,5–8,4)
	<i>Hoito</i>	1	7,3 (4,5–0,1)	13,2 (8,0–18,3)	7,7 (4,9–10,5)
		2	5,7 (4,4–6,9)	<i>Ei tietoa</i>	5,7 (4,4–6,9)
<i>Käsivarsi</i>	<i>Esto</i>	1	3,0 (2,2–3,9)	2,9 (1,1–4,6)	3,0 (2,3–3,7)
		2	4,5 (3,7–5,4)	4,7 (3,3–6,2)	4,5 (3,7–5,4)
	<i>Hoito</i>	1	3,3 (0,4–6,2)	<i>Ei tietoa</i>	3,3 (0,4–6,2)
		2	<i>Ei tietoa</i>	<i>Ei tietoa</i>	<i>Ei tietoa</i>
<i>Reisiluun kaula</i>	<i>Esto</i>	1	2,5 (2,3–2,8)	2,8 (1,9–3,8)	2,3 (0,8–3,7)
		2	4,1 (3,3–4,8)	3,0 (1,9–4,2)	4,1 (3,3–4,8)
	<i>Hoito</i>	1	2,3 (0,7–5,4)	5,2 (1,3–9,0)	3,5 (0,7–6,2)
		2	4,7 (3,0–6,4)	<i>Ei tietoa</i>	4,7 (3,0–6,4)

Hormonihoidto lisää nikamatiheyttä osteoporoottisilla naisilla jopa 7–13 %:lla 1–2 vuoden aikana (taulukko 10), mikä selittää suurelta osin murtumasuojan. On syytä olettaa, että aineiston kasvaessa myös tämän tuloksen tilastollinen merkitsevyys paranee.

Muut murtumat

Torgerson ja Bell-Syer (2001) tutkivat meta-analysissillään vähintään 12 kuukautta kestäneen hormonihoidon vaikutusta nikaman ulkopuolisten luiden (lähinnä reisiluun kaula) murtumisriskiin. He löysivät 70 tutkimusta, joista 22 kelpuutettiin analyysiin (taulukko 11). Hormonihoidto pienensi noin 30 %:lla potilaista nikaman ulkopuolisten murtumien riskiä. Suoja oli suurin, kun hormonihoidto oli aloitettu ennen 60 vuoden ikää. Luun murtumariskiin vaikuttavat myös kansalliset ominaisuudet, ja siksi on mielenkiintoista todeta, että Komulaisen ym. tutkimuksessa nikaman ulkopuolinen murtumariski suomalaisilla hormonihoidtoa käyttävillä naisilla oli 50 % (0,3–0,9) pienempi kuin verrokeilla. Valtaosassa tutkimuksista oli käytetty estrogeeniä yhdessä jatkuvan tai jaksoittaisen progestiinin kanssa (18/22), mutta neljässä tutkimuksessa oli annettu pelkkää estrogeeniä.

Myös lumekontrolloidussa WHI-tutkimuksessa hormonihoidto pienensi reisiluun murtumavaaraa (riskisuhde 0,7; 0,5–1,0).

4.4 Vaikutus kognitiivisiin toimintoihin ja Alzheimerin taudin estoon

Estrogeenihoidon tehoa Alzheimerin taudin estossa ei ole tutkittu lumekontrolloidussa, prospektiivisessä tutkimuksessa ja tuskin koskaan tutkitaankaan. Sen sijaan on julkaistu 15 seurantatutkimusta Alzheimerin taudin riskistä hormonihoidon käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjiiin. Hormonihoidon käyttöön liittyi tilastollisesti merkitsevästi pienempi Alzheimerin taudin riski 8/15 tutkimuksessa, ja yhdessäkään se ei ollut merkitsevästi suurentunut. Uusimmassa tutkimuksessa, jossa seurattiin 1 889 naista 74,5 vuoden iästä alkaen kolmen vuoden ajan, Alzheimerin taudin riski oli pienempi (riskisuhde 0,6; luottamusväli 0,4–1,0) yli 10 vuotta hormonihoidtoa käyttäneillä kuin niillä, jotka eivät sitä olleet käyttäneet. Näissä tutkimuksissa on tietysti samat virhemahdollisuudet (= terveempi nainen on aloittanut/käyttänyt hormonia ja/tai mikä tahansa "hoito" näyttää estävän) kuin mitä esitetään sydän- ja valtimosairauksien kohdalla (ks. luku 5). Toisaalta seurantatutki-

Taulukko 11. Muiden murtumien riski hormonihoidon aikana

Lähde	Murtumat/hoidetut			
	Hormonihoito	Vertailuryhmä	Riskisuhde	Luottamusväli
Aitken ym. 1973	0/68	2/66	0,2	0,0–4,0
Mosekilde ym. 2000	27/502	39/504	0,7	0,4–1,1
Weiss ym. 1999	3/129	1/46	1,1	0,1–10,0
Genant ym. 1997	3/303	2/1102	0,5	0,1–13,0
Eiken ym. 1997	1/100	6/51	0,1	0,0–0,7
Cheng ym. 2000	1/40	1/40	1,0	0,1–15,4
Eli Lilly, 2001	12/158	3/152	3,9	1,1–13,4
Bjarnson ja Christiansen, 2000	4/112	1/41	1,5	0,2–12,7
Komulainen ym. 1998	13/232	27/232	0,5	0,3–0,9
Nachtigall ym. 1979	0/84	6/84	0,1	0–1,3
Ravn ym. 1999	5/110	39/502	0,6	0,2–1,5
Pepi-trial, 1996	21/701	6/174	0,9	0,4–2,1
Stevenson ja Lees, 2000	10/466	3/110	0,8	0,2–2,8
Delmas ym. 2000	1/190	2/45	0,3	0,0–2,7
Lindsay ja Tohme, 1990	1/25	2/25	0,5	0,1–5,2
Wimalawansa, 1998	1/18	1/18	1,0	0,1–14,8
Orr–Walker ym. 2000	2/11	1/12	2,2	0,2–20,8
Alexandersen ym. 1999	2/51	6/49	0,3	0,1–1,5
Herrington ym. 2000	13/204	15/105	0,5	0,2–0,9
Hulley ym. 1998	130/1380	138/1383	0,9	0,8–1,2
Recker ym. 1999	7/64	6/64	1,2	0,4–3,3
Mulnard ym. 2000	1/81	0/39	1,5	0,1–35,1
Yhteensä	258/4929	307/2845	0,7	0,6–0,9

mukset kuvaavat kliinistä tilannetta kenties luotettavammin kuin satunnaistettu kliininen tutkimus. Siksi seurantatutkimukset ovat arvokkaita ja jopa luotettavia, kun virhelähteet eliminoidaan epidemiologisin keinoin. Näin ollen monet uskovat, että pitkäkestoinen hormonihoito saattaa pienentää Alzheimerin taudin riskiä tai ainakin lykätä sen puhkeamista. Sen sijaan lumekontrolloitu tutkimus on osoittanut, että hormonihoito ei pysty hidastamaan jo puhjennun Alzheimerin taudin etenemistä. Myöskään lumekontrolloiduissa HERS- ja WHI-tutkimuksissa hor-

monihoito ei parantanut aivotoimintoja, mutta näitä tutkimuksia on arvosteltu siitä, että mahdollinen suojauksen estikkoaika oli ohitettu; hoitohan aloitettiin keskimäärin 63 vuoden ja 67 vuoden iässä.

4.5 Paksusuolisyöpävaaran pieneneminen

Paksu- ja peräsuolen syövät ovat naisten toiseksi yleisimpiä syöpämuotoja länsimaissa. Suomessa niihin sairastuu yhteensä yli 1 000 naista vuodessa, valtaosa heistä yli 70-vuoti-

Taulukko 12. Paksusuolisyövän riski hormonihoidon käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjien

Lähde	Aineisto	Riskisuhde	Luottamusväli
Herbert-Croteau ym. 1998	meta-analyysi: 20 tutkimusta	0,9	0,7–0,9
Nanda ym. 1999	meta-analyysi: 25 tutkimusta	0,7	0,6–0,8
HERS I+II, 2002	satunnaistettu, lume-kontrolloitu	0,8	0,5–1,5
WHI, 2002	satunnaistettu, lume-kontrolloitu	0,6	0,4–0,9

aana. Meta-analyyseinä hormonihoidon on näyttänyt suojaavan paksusuolisyövältä. Myös kuolleisuus tähän syöpään on ollut pienempi hormonin käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjisiin, riskisuhde 0,7; 0,6–0,8 (taulukko 12). Näissä tutkimuksissa piilee, kuten kaikissa hormonihoidon koskeissa epidemiologisissa tutkimuksissa, valikoitumisen vaara. Hormonihoidon käyttävillä naisilla voi olla terveellisemmät elintavat, enemmän kasviksia ja kuituja ravinnossa, enemmän fyysistä aktiivisuutta ja vähemmän ylipainoa. Näillä teijillä on tunnetusti vaikutusta paksusuolisyövän ilmaantumiseen, minkä vuoksi hormonin käyttäjillä on alun perin saattanut olla pienempi riski sairastua paksusuolen syöpään. Toisaalta paksusuolen syöpä on yleisempi ns. ylempään sosiaaliluokan naisilla, jotka haluavat useammin aloittaa hormonihoidon. Näin ollen valikoituminen on voinut vaikuttaa molempiin suuntiin. Satunnaistetussa HERS-tutkimuksessa jatkuvalla yhdistelmähoidolla ei ollut 4,1 vuoden seuranta-aikana tilastollisesti merkittävää vaikutusta paksusuolisyöpään, mutta WHI-tutkimuksessa paksusuolen syöpävaara väheni viiden vuoden seuranta-aikana noin 40 % (riskisuhde 0,6; luottamusväli 0,4–0,9).

Hormonihoidon vaikutuksesta perinnölliseen paksusuolen syövän esiintymiseen ei ole tietoa.

5 HORMONIHOIDO JA SYDÄN- JA VALTIMOSAIRAUDET

Sydän- ja valtimosairaudet aiheuttavat noin kolmasosan länsimaisten naisten kuolleisuudesta. Siksi kaikilla niillä seikoilla, joilla voi olla vaikutusta näiden sairauksien esiintyvyyteen, on jopa kansantaloudellista merkitystä. Hormonihoidolla voi olla hyödyllisiä vaikutuksia. Jälkimmäisistä vaikutuksista voidaan mainita verisuonen ateroskleroosin "inflammatio"-luonne. Tulehdusreaktiolle tyypillisesti ateroskleroosiin kertyy erilaisia vaskulaarisia aineita ja mm. verihiutaleita, ja niin hormonihoidon trombotisuus voi ilmentyä myös ateroskleroosissa, joka "kiilautuu" irti suonen seinästä ja tukkii suonen. Ateroskleroosin inflammatio erittää myös sytokiineja, jotka stimuloivat maksan C-reaktiivisen proteiinin synteesiä (CRP). Näin ollen CRP-pitoisuus (mitattuna herkällä menetelmällä) voi suurenta niillä henkilöillä, joiden suonissa on ateroskleroosia, ja siten riski saada sydäninfarkti kasvaa. Tällainen pitoisuuden nousu on pieni, ollen yleensä al-

Taulukko 13. Mekanismeja, joilla hormonihoidon voi suojata sydäntä ja valtimoita

Suoria

1. Verisuonen seinämän estrogeenireseptorien (alfa, beeta) stimulointi
2. Endoteelisoluvaikutus
 - prostasykliinin synteesi ↑
 - typpioksidin synteesi ↑
 - endoteeliini-1:n synteesi ↓
 - adheesiomolekyylien synteesi ↓
 - tromboksaanisynteesi ↓
3. Verisuonien lihas- ja tukikudosvaikutus

Epäsuoria

1. Suotuisa lipidivaikutus
 - kolesteroli ↓
 - HDL-kolesteroli ↑
 - LDL-kolesteroli ↓
 - Lipoproteiini(a) ↓
2. Homokysteiinipitoisuus ↓
3. Lisääntynyt fibrinolyysi ↑

le 1 mg/l. Maksan lisäksi CRP:tä voi myös erittyä itse ateroomaplakista. Maksan kautta kulkeva oraalinen estrogeeni stimuloi CRP:tä hieman enemmän kuin ihon kautta annettu estrogeeni. Progestiinin merkitystä CRP:hen ei tiedetä. Ei myöskään tiedetä, onko näillä pienillä (alle 1 mg/l) muutoksilla mitään merkitystä ateroomaplakin ja suonitukoksen synnyssä. CRP-teoriaa kiistää tieto, että kroonisesti kohonneisiin CRP-arvoihin (esim. reumainfektiot tai vastaavat) ei liity koronaariturkosriskiä.

5.1 Primaaripreventio

Primaaripreventiolla tarkoitetaan läikehoitoa tai muuta menettelyä, joka estää sydän- ja valtimosairausten kehittymisen aiemmin terveellä ihmisellä. Tässä on siis kyse siitä, suojaako hormonihoido vielä terveen vaihdevuosi-ikäisen naisen sydäntä ja valtimoita.

On esitetty noin 40 seuranta- ja/tai tapaus-verrokkitutkimusta pitkäkestoisen hormonihoidon ja sydän- ja valtimosairausten välisestä suhteesta. Näissä tutkimuksissa luultavasti ne naiset, joilla on ollut eniten hikoilua, ovat itse päättäneet aloittaa hormonihoidon, kun taas verrokkiryhmään ovat jääneet ne naiset, jotka eivät esimerkiksi hikoilun vähäisyyden vuoksi ole hormonihoidoita aloittaneet. Näistä tutkimuksista suurin ja pitkäkestoisin on yhdysvaltalainen sairaanhoitajatutkimus, jossa seurattiin noin 70 000 sairaanhoitajaa vuosien 1976 ja 1996 välillä (taulukko 14). Tässäkin tutkimuksessa, niin kuin valtaosassa muitakin seurantatutkimuksia, hormonihoidon käyttäjien sydäninfarktin

vaara oli yli 40 % pienempi kuin hormonia käyttämättömien vaara. Sen sijaan "suuri" estrogeeniannos lisäsi aivoinsultin vaaraa, mutta "pieni" estrogeeniannos näytti siltä suojaavan (taulukko 14). Tässä tutkimuksessa progestiinilla ei ollut merkitystä näihin riskeihin.

Ei-satunnaistettu seurantatutkimus on julkaistu myös Suomesta. Tässä tutkimuksessa, jossa seurattiin noin 8 000 57–64-vuotiaista naista ja jossa tieto perustui obduktiotulokseen, pitkäkestoiseen hormonihoitoon (n. 8 vuotta) liittyi selviä sydänhyötyjä. Sydänkuoleman riski niillä, jotka eivät olleet koskaan hormonia käyttäneet, oli 21/10 000 naisvuotta, mutta vain 4/10 000 naisvuotta, kun naiset käyttivät hormonia koko seurannan ajan. Vastaavat aivohalvaukskuoleman vaarat olivat 12/10 000 ja 1,5/10 000 naisvuotta hormonihoidon eduksi. Yksikään hormonihoidon käyttäjä ei kokenut ns. äkillistä selittämätöntä sydänkuolemaa (yleensä kammiovärinä tai vastaava), kun tämä riski verrokeilla oli 16/10 000 naisvuotta.

Ei-satunnaistettuja seurantatutkimuksia on puolustettu mm. sanomalla, että ne kuvaavat todellista kliinistä käytäntöä. Siksi ne voisivat antaa oikeita vastauksia varsinkin, jos mahdollisten virhelähteiden vaikutus pystytettiin eliminoimaan. Toisaalta ei-satunnaistettuja tutkimuksia rasittaa valikoitumisen vaara, eli alun perin terveemmät naiset saataisivat aloittaa ja jatkaa hormonihoidoita herkemmin kuin sairaammat kanssasisaret. Tällaista valikoitumista tiedetään tapahtuvan. Toinen virhelähde on hoitomyyntisyys (compliance tai adherence bias). Tiedetään

Taulukko 14. Sydäninfarktin ja aivoinsultin monimuuttuja-analyysin mukainen riskisuhde yhdysvaltalaisilla sairaanhoitajilla (n=70 533), joita seurattiin vuosien 1976 ja 1996 välillä ja jotka käyttivät tai eivät käyttäneet hormonihoidoita (ei-satunnaistettu seurantatutkimus)

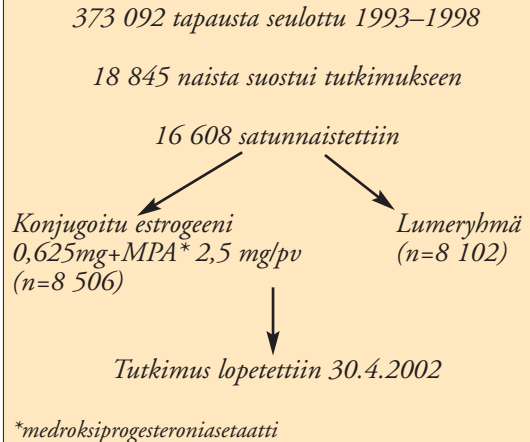
	Sydäninfarkti		Aivoinsulti	
	Riskisuhde	Luottamusväli	Riskisuhde	Luottamusväli
Tämänhetkinen käyttö vs. ei koskaan	0,6	0,5–0,7		
Konjugoitu estrogeeni 0,625 mg/pv	0,5	0,4–0,7	1,4	1,1–1,7
Konjugoitu estrogeeni 0,3 mg/pv	0,6	0,4–0,9	0,5	0,3–1,1

näet, että melkein minkä tahansa sairauden riski näyttää pienentyvän, jos koehenkilö käyttää melkein mitä tahansa (jopa lume-) hoitoa. Näin ollen hormonihoidon aikana todettu pienempi sairastavuus ei johtuisikaan hormonista, vaan tutkimuksellisista harhoista. Varmasti suurin ero hormoni- ja vertailuryhmän välillä on hikoilussa; enemmän hikoilleet ovat halukkaampia aloittamaan hoidon. Emme tiedä, heijastaako hikoilu sydän- ja valtimosairauden vaaraa tai sen häviäminen hoidon aikana mahdollista hormonihoidon antamaa sydän- ja valtimosuojaa, mutta täysin mahdotonta se ei ole. Tämäkin virhelähde kyseenalaistaa seurantatutkimusten ja esimerkiksi WHI-tutkimuksen vertailun.

WHI-tutkimus on ensimmäinen satunnaistettu tutkimus pitkäkestoisen hormonihoidon vaikutuksista eräiden kroonisten sairauksien primaaripreventiossa. Tekijät seuloivat yli 373 000 naista yhdysvaltalaisissa sairaaloissa vuosina 1993–98, ja heistä suostui tutkimukseen noin 19 000 (n. 5 %) (taulukko 15).

Potilaat olivat hoidon alkaessa keskimäärin 63-vuotiaita, ja jopa joka viides oli yli 70-vuotias (taulukko 16). Heillä ei enää ollut hi-

Taulukko 15. Naisten terveystutkimuksen aineisto (WHI)



koilua tai muita vaihdevuosisoireita. Lihavia (= painoindeksi yli 30 kg/m²) oli 34 %, ja verenpainetta alentavaa lääkehoitoa käytti 36 %. Lisäksi 6 % naisista käytti tutkimuksen alkaessa hormonihoidon, ja 20 % oli käyttänyt sitä aiemmin; tutkimuksen tarjoama hormonihoidon ei ollut siten ensimmäinen hormonihoidon noin 25 %:lla naisista. Koehenkilöillä saattoi olla myös diabetes tai he olivat

Taulukko 16. Kliiniset taustatiedot WHI-tutkimuksen potilaista

	Hormonihoito	Lume
<i>Ikä</i>	63,2 vuotta	63,3 vuotta
50–59 vuotiaita	33,4 %	33,1 %
60–69 vuotiaita	45,3 %	45,1 %
70–79 vuotiaita	21,3 %	21,8 %
<i>Aiempi hormonihoidon</i>	19,6 %	19,6 %
<i>Hormonihoito nyt käytössä</i>	6,5 %	6,1 %
<i>Painoindeksi (kg/m²)</i>		
alle 25	30,0 %	30,8 %
25–29	35,3 %	35,2 %
> 30	34,2 %	34,0 %
<i>Tupakointi joskus, nyt</i>	50,4 %	50,0 %
<i>Diabetes</i>	4,4 %	4,4 %
<i>Hoidossa oleva verenpainetauti</i>	35,7 %	36,4 %
<i>Statiinin käyttö</i>	6,9 %	6,8 %
<i>Sydäninfarkti/sepelvaltimotauti</i>	4,4 %	3,8 %
<i>Aivohalvaus</i>	0,7 %	1,0 %
<i>Rintasyövän sukutaipumus</i>	16,0%	15,3%

jo sairastaneet sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Näin ollen WHI-tutkimuksen potilaat eivät edustaneet aiemmin terveitä, vaihdevuodet juuri saavuttaneita oireilevia naisia eli sitä joukkoa, josta kipeimmin olisi lisätietoa tarvittu, vaan selvästi vanhempaa ja osin sairasta naisjoukkoa. Siksi tätä voi vain varauksin pitää primaaripreventiotutkimuksena, eikä aineisto edusta suomalaista kohderyhmää.

Naiset käyttivät siis ns. vuodotonta yhdistelmähoitoa (konjugoitua estrogeenia 0,625 mg/pv ja medroksiprogesteroniasetaattia 2,5 mg/pv), tai samankaltaista lumetta keskimäärin 5,2 vuotta. Hormonihoitoryhmässä sattui enemmän sydän-, aivo-, laskimo- ja rintasyöpätapahtumia, mutta vähemmän paksusuolisyöpää ja reisiluun kaulan murtumia (taulukko 17). Sydäntapahtumien vaara oli suurin (riskisuhde 1,8) ensimmäisenä hoitovuonna, mutta aivoinsulttien vaara oli suurentunut 1.–3. hoitovuotena. Kokonaisuolleisuudessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä.

WHI-tutkimusta on paljon kritisoitu potilasaineiston erikoisuuden (aika iäkkäitä naisia, ei vaihdevuosisoireita), tai "suuren" hormoniannoksen vuoksi. Myös progestiinia (MPA) on syytetty "huonosta" sydän- ja valtimovasteesta varsinkin, kun WHI-tutkimuksen sitä osiota, jossa käytetään vain estrogeenia, ei tarvinnut keskeyttää. Jälkimmäistä kritiikkiä on kuitenkin vaikea hyväksyä sen vuoksi, että aiemmissa ei-satunnaistetuissa seurantatutkimuksissa, joissa hormonihoito näytti suojaavan sydäntä ja valtimoita, on valtaosin käytetty samanlaista estrogeeni-MPA-yhdistelmähoitoa kuin WHI-tutkimuksessa. Kaikesta kritiikistä huolimatta WHI-tutkimus osoittaa, että ainakaan konjugoitun estrogeenin ja MPA:n yhdistelmähoi-

toa ei pidä aloittaa keskimäärin 10–15 vuotta vaihdevuosien alkamisen jälkeen kroonisen sairauden (esimerkiksi sydäninfarktin) estämiseksi; hoidon riskit ovat hyötyjä suuremmat. Myöskään pelkkä konjugoitu estrogeenihoito ei suojannut sydäntä, mutta ei myöskään lisännyt rintasyöpävaaraa – tästä on juuri saatu alustava tieto, ei vielä tieteellistä julkaisua. Valitettavasti WHI-tutkimus ei kerro mitään luonnollisempien ja yksilöllisempien hormonihoitojen tehosta sydän- ja valtimosairauden estossa niillä naisilla, jotka tyypillisesti aloittavat hormonihoiton hikoilun vuoksi noin 50–53-vuotiaana ollessaan vielä sydämen ja valtimoiden puolesta terveitä eikä siitä, mikä olisi ollut luonnollisemman estrogeenihoiton teho tuossa koejärjestyksessä. Suomessa konjugoitun estrogeenin ja MPA:n yhdistelmävalmistetta ei ole käytetty.

Hormonihoito voi joututtaa plakin irtoamista ja suonen tukkeutumista jo kovettumistaudin runtelemassa valtimossa osin hoidon trombogeenisuuden vuoksi. Satunnaisesti pitkäkestoista tutkimusta aiemmin terveillä, juuri vaihdevuodet saavuttaneilla naisilla ei ole tehty. Siksi WHI-tutkimus, heikkouksistaan huolimatta, on tällä hetkellä tutkimuksen "viimeisin" sana hormonihoiton vaikutuksista sydän- ja valtimosairauksien estossa, ja sen mukaan hormonihoito ei sovellu näiden sairauksien primaaripreventioon.

5.2 Sekundaaripreventio

Sekundaaripreventiolla tässä yhteydessä tarkoitetaan hoitoa, joka estää sydäninfarktia tai aivoinsulttia naisilla, joilla on kiistatta valtimotauti tai jotka ovat jo sairastaneet sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

5.2.1 Vaikutus sydän- ja valtimosairauksiin

Lukuisat ei-satunnaistetut seurantatutkimukset ovat toistuvasti näyttäneet, että hormonihoito saattaa olla tehokas myös sydäninfarktin sekundaaripreventiossa. Näissä tutkimuksissa, joissa oli enimmillään jopa 9 000 potilasta, hormonihoito oli aloitettu sepelvaltimotautidiagnoosin, infarktin, pallolaajenuksen tai ohitusleikkauksen jälkeen. Hormonihoito lähes poikkeuksetta suojasi uudelta infarktilta tai sydänkuolemalta.

Taulukko 17. Kroonisten sairauksien ilmaantumiset/10 000 naisvuotta kohden WHI-tutkimuksessa

	Hormonihoito	Lume	Erotus
Sydäntapahtuma	37	30	+7
Aivoinsulti	29	21	+8
Laskimotukos	26	13	+13
Rintasyöpä	38	30	+8
Paksusuolen syöpä	10	16	-6
Reisiluun kaulan murtuma	10	15	-5

Taulukko 18. HERS-tutkimuksen rakenne

Satunnaistaminen, $n=2\ 763$
 Noin 67-vuotiaita naisia, joilla oli joku seuraavista:

- sairastettu infarkti
- ohitusleikkaus
- angiografiassa > 50 % tukos



Konjugoitu estrogeeni
 0,625mg+MPA* 2,5 mg/pv
 (n=1 380)

Lumeryhmä
 (n=1 383)

*medroksiprogesteroniasetaatti

HERS-tutkimus oli ensimmäinen satunnaistettu, lumekontrolloitu prospektiivinen tutkimus hormonihoidon tehosta sydäninfarktin sekundaaripreventiossa (taulukko 18). Naiset olivat hoidon alkaessa keskimäärin 66,7-vuotiaita (44–79 v). Kaikilla oli kiistan sepelvaltimotauti ja monia sepelvaltimotaudin riskitekijöitä, mm. 57 %:lla naisista oli BMI yli 27 kg/m². Potilaat käyttivät monia sydänlääkkeitä, usein monia samanaikaisesti (mini-ASA 78 %, beetasalpaaja 33 %, statiini 46 %, kalsiuminestäjä 55 %, diureetti 28 %, ACE:n estäjä 18 %). Potilaat käyttivät kiinteää konjugoidun estrogeenin (0,625 mg/pv) ja MPA:n (2,5 mg/pv) yhdistelmävalmistetta joka päivä (ns. vuodoton hoito), ja heitä seurattiin keskimäärin 4,1 vuotta.

Hormonihoito ei suojannut sydän- tai valtimosairauden pahenemiselta tai uusiutumiselta (taulukko 19). Ensimmäisenä vuonna hormonihoito lisäsi sydäninfarktin vaaraa (riskisuhde 1,5; luottamusväli 1,0–2,3), mutta se näytti pienentävän sitä 4. ja 5. hoitovuotena (riskisuhde 0,7; luottamusväli 0,4–1,0). HERS-tutkimusta jatkettiin avoimena, siis ei satunnaistettuna tutkimuksena, jossa potilaita seurattiin vielä 2,7 vuotta (HERS II). Tässä sydäninfarktin vaara hormonin käyttäjillä oli 1,0 (luottamusväli 0,8–1,3). Kaiken kaikkiaan, HERS I ja II:ssa yhteensä sydäninfarktin vaara hormonihoidon käyttäjillä oli 1,0 (luottamusväli 0,8–1,2). Näin ollen hormonihoito ei suojannut sydäninfarktilta eikä muilta valtimosairauden seurauksilta tässä riskipopulaatiossa, mutta se ei myöskään niiden riskiä lisännyt. Myöhemmissä analyyseissä todettiin, että statiinihoito suojasi parhaiten sydäninfarktilta sekä hormoni- että lumeryhmässä.

HERS-tutkimusta on moitittu siitä, että käytetty hormoniannos oli suuri näinkin iäkkäille naisille. Myös MPA:n merkitystä on pohdittu, sillä tämän progestiinin verisuoniturvallisuuksi on ajoittain epäilty. On kuitenkin syytä muistaa, että samaa MPA-progestiinia on käytetty aiemmissa ei-satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa hormonihoidoilla osoitettiin olevan tehoa myös infarktin sekundaaripreventiossa. Vielä on mainittava, että naiset käyttivät monia lääkkeitä hormoni- tai lumehoidon lisäksi. Silti on korostet-

Taulukko 19. Sydän- ja valtimosairauksien esiintyminen HERS-I:n aikana

	Hormoniryhmä (n=1 380)	Lume (n=1 383)	Riskisuhde	Luottamusväli
Sepelvaltimotapahtuma	172	176	1,0	0,8–1,2
- kuolema	71	58	1,2	0,9–1,8
- ei-tappava infarkti	118	129	0,9	0,7–1,2
Muut				
- ohitusleikkaus	88	101	0,9	0,7–1,2
- pallolaajennus	164	175	1,0	0,8–1,2
- stenokardia (sairaalahoido)	103	117	0,9	0,7–1,2
- sydämen vajaatoiminta	128	112	1,1	0,9–1,4
- elvytys sydämen pysähdyksen takia	19	13	1,5	0,7–3,0
- muut sydäntapahtumat	3	1	3,0	0,3–29,1
- perifeerinen valtimosairaus	94	108	0,9	0,7–1,2
- aivoinsulti	108	96	1,1	0,9–1,5

tava, että hormonihoitoa ei tule aloittaa naisilla sydäninfarktin tai muun valtimosairauksen sekundaaripreventioon.

5.2.2 Vaikutus aivovaltimoihin

Aivovaltimot muistuttavat monessa suhteessa fysiologialtaan sepelvaltimoita. WHI-tutkimuksessa hormonihoito ei estänyt aivoinsulttien esiintymistä. Myöskään pieniannoksinen estradiolihoito (1,0 mg/pv) ei estänyt (mutta

ei myöskään lisännyt) TIA-kohtausten tai muiden aivoinsulttien uusiutumiseriskiä keskimäärin 2,8 vuotta kestäneessä prospektiivisessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (taulukko 20). Näin ollen hormonihoitoa ei tule käyttää aivoinsulttien sekundaaripreventiossa, mutta toisaalta sitä ei tarvitse myöskään keskeyttää tällaisella potilaalla, jos hän haluaa sitä käyttää esimerkiksi välittömiin vaihdevuosisoireisiin tai luukadon ehkäisyyn.

Taulukko 20. Iskeemisen aivoinsultin jälkeen aloitetun pelkän estrogeenihoidon vaikutus kohtauksen uusiutumiseen lumekontrolloidussa tutkimuksessa

	<i>Estradioli 1,0mg (n=337)</i>	<i>Lume (n=327)</i>	<i>Riskisuhde</i>	<i>Luottamusväli</i>
<i>Ikä</i>	<i>72 vuotta</i>	<i>71 vuotta</i>		
<i>Painoindeksi, kg/m²</i>	<i>28,7</i>	<i>28,5</i>		
<i>Seuraus</i>				
<i>- aivoinsultti</i>	<i>63</i>	<i>56</i>	<i>1,1</i>	<i>0,8–1,6</i>
<i>- ei-tappava insultti</i>	<i>51</i>	<i>52</i>	<i>1,0</i>	<i>0,7–1,4</i>
<i>- kuolema</i>	<i>48</i>	<i>41</i>	<i>1,2</i>	<i>0,8–1,8</i>
<i>- sydäninfarkti</i>	<i>1</i>	<i>5</i>	<i>0,2</i>	<i>0,0–1,7</i>

6 HORMONIHOIDON HAITTOJA

6.1 Endometriumin syöpä

Jo 1970-luvulla kävi selväksi, että pelkän estrogeenin käyttö moninkertaisti kohdun runko-osan syövän vaaran hormoniannoksesta ja käytön pituudesta riippuen. Pienikin annos lisää vaaraa, kun sitä on käytetty tarpeeksi kauan. Hoitoon liitetty progestiini ei poista lisääntyntä vaaraa, ellei progestiinijakso ole riittävän pitkä. Riskisuhde on sitä pienempi, mitä pitempi progestiinijakso on. Riskisuhde oli 3,1, kun progestiinijakso kesti alle 10 päivää kuukaudessa, kun taas endometriumin syöpävaara ei ollut kasvanut alle 5 vuoden hoidon aikana niillä, joilla progestiinijakso kesti 10–21 päivää. Yli 5 vuotta jatkuneessa hoidossa riskisuhde oli 2,5 myös niillä naisilla, joilla progestiinijakso oli 10–14 päivää kuukaudessa. WHI:n tutkimuksessa kohdunrunгон syöpävaara ei ollut lisääntynyt 5 vuoden aikana. Riskisuhde oli 0,8 (0,5–1,5). Pitkäsyklisen yhdistelmähoidon turvallisuudesta ei ole vielä varmuutta. Sitä tulisi käyttää vain erityistapauksissa.

Suomalaistutkimuksessa endometriumin syövän riskisuhde oli 2,0, kun progestiini annettiin kolmen kuukauden välein ja 1,3, kun progestiinijakso toistui kuukausittain. Jatkuva yhdistelmähoito on kohdun kannalta turvallisin, ja sen aikana endometriumin hyperplasia- ja syöpävaara on jopa pienempi kuin hormonia käyttämättömillä verrokeilla. Hormonihoidon lopettaminen ei poista vaaraa, jos hoito on jatkunut yli 5 vuotta. Siksi endometriumia on seurattava vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin, varsinkin jos potilaalla on muita vaaratekijöitä. Myös suun kautta otettu estrioli (1–2 mg/vrk) ilman progestiinia saattaa pitkäaikaiskäytössä (> 5 vuotta) aiheuttaa endometriumin hyperplasiaa ja lisätä syöpävaaraa. Riskisuhde ruotsalaistutkimuksessa oli 3,0 (luottamusväli 2,0–4,4), mutta tulosta ei ole toistettu.

6.2 Rintasyöpä

Tutkimustulokset hormonihoidon vaikutuksesta rintasyövän kehittymiseen ovat olleet 30 vuoden aikana ristiriitaisia, mutta vain ne tutkimukset, jotka ovat osoittaneet rintasyö-

pävaaran suurenevan hormonihoidon aikana, ovat saaneet runsaasti huomiota. Tämänhetkisen tiedon valossa hormonihoidon pitkäaikaiskäyttö lisää jonkin verran rintasyövän vaaraa, joskin päinvastaisia tuloksia on myös tuoreista tutkimuksista (taulukko 21).

Vuonna 1997 ilmestyneessä tutkimuksessa, jossa 51 työstä kerätty 53 000 rintasyöpäpotilaan aineisto analysoitiin uudelleen, rintasyövän vaara suureni hormonin käytön aikana 2,3 % vuodessa, ja suhteellinen vaarakerroin viiden käyttövuoden käytön jälkeen oli 1,4 (luottamusväli 1,2–1,5). Rintasyöpävaara oli suurempi laihoilla naisilla kuin lihavilla naisilla. Kaikissa tutkimuksissa rintasyövän vaara on hävinnyt viidessä vuodessa hoidon lopettamisesta. Tämä merkitsi, että viiden vuoden hormonihoidon (estrogeeni- tai yhdistelmähoito) aikana 15 naista tuhannesta naisesta sai rintasyövän, kun vastaava luku hormonihoidoa käyttämättömien joukossa oli 13/1 000 naista. WHI-tutkimuksessa suhteellinen rintasyöpävaara viiden käyttövuoden jälkeen oli 1,3 (luottamusväli 1,0–1,6); tätä riskiä ei todettu pelkkää estrogeenia käyttäneillä naisilla (esitieto 2004).

Kesällä 2003 julkaistussa Miljoonan naisen tutkimuksessa, jossa yli miljoona 50–64-vuotiasta brittinaista vastasi kolmen vuoden välein tehdyn mammografiaseulan yhteydessä kyselyyn, pelkkää estrogeenihoitoa käyttävien suhteellinen rintasyöpävaara käytön aikana oli keskimäärin 1,3 (1,2–1,4) ja estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon aikana vaara oli keskimäärin 2,0 (1,9–2,1) verrattuna naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormoneja. Vaara suureni käyttöajan myötä, mutta hävisi vuodessa käytön loputtua. Estrogeeni-progestiiniyhdistelmällä näyttää siis olevan epäsuotuisampi vaikutus rintarauhaseen kuin pelkällä estrogeenilla, mutta jaksottaisen ja jatkuvan yhdistelmähoidon vaikutuksista tulokset ovat toistaiseksi ristiriitaisia. Myös tiboloni lisäsi rintasyöpävaaraa keskimäärin kertoimella 1,5 (1,3–1,7). Yllättävää tässä tutkimuksessa oli, että rintasyövän vaara suureni jo kahdessa vuodessa, mikä viittaa siihen, että hormonihoido nopeutti jo aiemmin olleen syövän kasvua ja/tai diagnoosia.

Osin nämä erot, jopa suurempi esiintyvyys, saattavat johtua siitä, että hormonihoidon aikana rintoja tutkitaan säännöllisemmin kuin muutoin tehtäisiin.

Taulukko 21. Rintasyövän vaara hormonihoidon aikana

Lähde	Hoitoaikahoito	Riskisuhde	Luottamusväli
Collaborative Group, 1997	> 5 v. estrogeeni+progестиini	1,4	1,2–1,5
Persson ym. 1999	1–6 v. estrogeeni+progестиini	1,4	0,9–2,3
	> 6 v. estrogeeni+progестиini	1,7	1,1–2,6
Schairer ym. 2000	> 4 v. estrogeeni	1,2	1,0–1,4
	> 4 v. estrogeeni+progестиini	1,4	1,1–1,8
Weiss ym. 2002	> 5 v. estrogeeni	0,8	0,7–1,1
	> 5 v. estrogeeni+progестиini	1,2	0,9–1,5
	> 5 v. estrogeeni+progестиini, jaksott.	1,0	0,7–1,3
	> 5 v. estrogeeni+progестиini, jatkuva	1,4	1,0–1,9
WHI-tutkimus, 2002	5,2 v estrogeeni+progестиini, jatkuva	1,3	1,0–1,6
Miljoonan naisen tutkimus, 2003	1–4 v. estrogeeni	1,3	1,1 – 1,4
	5–9 v. estrogeeni	1,3	1,2 – 1,5
	> 10 v. estrogeeni	1,4	1,2 – 1,5
	1–4 v. estrogeeni+progестиini	1,7	1,6 – 1,9
	5–9 v. estrogeeni+progестиini	2,2	2,0 – 2,3
	>10 v. estrogeeni+progестиini	2,3	2,1 – 2,6

Rintasyöpäkuolleisuus ei ole useimmissa tutkimuksissa lisääntynyt hormonihoitoa saaneilla, ja hoidon aikana todetut rintasyövät ovat olleet yleensä vähemmän aggressiivisia, niihin on liittynyt vähemmän metastaaseja ja niiden ennuste on ollut parempi kuin hormonihoitoa käyttämättömillä naisilla.

Aikaisemmista tutkimuksista poiketen, Miljoonan naisen tutkimuksessa myös rin-

tasyöpäkuolleisuus oli estrogeenihoidon aikana (mutta ei käytön loputtua) hieman suurentunut.

Hormonihoitoa harkitsevalle naiselle kannattaa riskisuhtelukujen ohella/sijaan esittää absoluuttisin luvuin, mitä syöpävaaran lisääntyminen käytännössä merkitsee.

Vaihdevuosi-ikässä (50–70-vuotiaat naiset) rintasyöpätapausten absoluuttiset määrät tuhatta naista kohden hormonihoitoa käyttävillä ja vertailuryhmällä (Collaborative Group, 1997)

5 vuotta		10 vuotta	
Ei hormonihoitoa	Hormonihoito	Ei hormonihoitoa	Hormonihoito
13 / 1 000 naista	15 / 1 000 naista	26 / 1 000 naista	32 / 1 000 naista
	+ 2		+ 6

Taulukko 22. Munasarjasyövän vaara hormonihoidon (HRT) käyttäjillä verrattuna naisiin, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonihoidoa

Lähde ja aineisto	Hoito/kesto	Riskisuhde	Luottamusväli
Hempling ym. 1997, tapaus/verrokki	HRT < 5 v.	0,8	0,5–1,2
	HRT 5–9 v	0,6	0,3–1,1
	HRT > 10 v	0,6	0,3–1,4
Garg ym. 1998, meta-analyysi	HRT >10 v	1,3	1,0–1,6
Negri ym. 1999, meta-analyysi	HRT	1,7	1,3–2,3
Rodriguez ym. 2001, kohortti/kuolleisuus	estrogeeni > 10 v	2,2	1,5–3,2
Riman ym. 2002, tapaus/verrokki	estrogeeni	1,4	1,0–2,0
	HRT jaksottainen	1,5	1,2–2,1
Sit ym. 2002, tapaus/verrokki	estrogeeni	0,2	0,0–0,8

6.3 Munasarjasyöpä

Naisen elinikäinen vaara sairastua munasarjasyöpään on 1,2 %. On olemassa viitteitä, että jotkut munasarjan epiteliaaliset syövät, joita on 80–90 % munasarjasyövästä, olisivat hormoniriippuvaisia. Tämän vuoksi myös vaihdevuosien hormonihoidon ja munasarjasyövän yhteyttä on tutkittu paljon, mutta sekä vanhojen että tuoreiden tutkimusten tulokset ovat niin toisistaan poikkeavia, että yksikantaista johtopäätöstä hormonihoidon vaikutuksesta munasarjasyövän syntyyn ei niiden perusteella voi toistaiseksi tehdä (taulukko 22). Useimmissa töissä on tutkittu vain estrogeenihoidon vaikutusta. Jos lisääntynyt vaara on olemassa, on se todennäköisesti suhteellisen pieni (riskisuhde 1,2–1,7), liittyy pitkäaikaiseen käyttöön ja häviää vähitellen, kun käyttö on loppunut. Tähänastisten tutkimusten perusteella pelkän estrogeenihoidon ja yhdistelmähoiton välillä ei ole eroa munasarjasyövän vaaran suhteen.

6.4 Syvät laskimotukokset ja tromboemboliat

Useat epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hormonihoidon liittyy varsinkin hoidon alkuvaiheessa syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian vaara. Riskisuhteet ovat vaihdelleet välillä 0,9–4,6 estrogee-

nin käytön aikana. Tukosvaaran lisääntyminen varmistui HERS- ja WHI-tutkimuksissa (taulukko 23).

Absoluuttinen vaara jää kuitenkin pieneksi, vain 12–20/10 000 naisvuotta, sillä hormonihoidon käyttämättömien naisten joukossa tromboosivaara on pieni, 5–10/10 000 naisvuotta. Esimerkiksi raskauden aikana vastaava riski nousee jopa kymmenkertaiseksi. Progesteriinilla ei ole merkitystä laskimotukosten kannalta. Myös keuhkoveritulpan vaara on kaksinkertainen estrogeenihoidon aikana. Tibolonin ja SERMien käyttöön liittyy sama tukosvaara kuin estrogeeninkin käyttöön. Hormonihoidoista johtuva laskimotukosvaara on suurin ensimmäisen vuoden aikana hoidon aloittamisesta ja saattaa suuret hormoniansiöksen myötä, mutta häviää hoidon lopettamisen jälkeen. Laskimotukosten vaaratekijät, kuten aikaisempi laskimotukos, laskimotukos tai toistuva keskenmeno lähisukulaisella, todettu perinnöllinen tukostaipumus, lihavuus (BMI > 30 kg/m²), sydänsairaus, diabetes, LED, syöpä ja immobilisaatio, on syytä ottaa huomioon hormonihoidon hyötyjä ja haittoja punnittaessa. Perinnöllisten tromboogeenisten tekijöiden määrittäminen tehdään harkinnan mukaan. Tarkkaa mekanismia, millä hormonihoidon lisää laskimotukosvaaraa, ei tunneta. Koska liiallinen estrogeenimäärä elimistössä voi ainakin teoriassa lisätä tromboosivaaraa ja menopausaalissa

Taulukko 23. Syvien laskimotukosten vaara postmenopausaalisilla naisilla hormonihoidon aikana

<i>Lähde ja aineisto</i>	<i>Hoidon kesto</i>	<i>Riskisuhde</i>	<i>Luottamusväli</i>
<i>Jick ym. 1996, tapaus/verrokki</i>		3,6	1,6–7,8
<i>Grodstein ym. 1996, tapaus/verrokki</i>		2,1	1,2–3,8
<i>Daly ym. 1996, tapaus/verrokki</i>		3,5	1,8–7,0
<i>Gutthann ym. 1997, tapaus/verrokki</i>	<i>1/2 vuotta</i>	4,6	2,5–8,4
	<i>1 vuosi</i>	3,0	1,4–6,5
<i>HERS, 1998, lumekontrolloitu</i>	<i>4,1 vuotta</i>	2,7	1,4–5,0
<i>HERS I+II, 2002, lumekontrolloitu</i>	<i>6,8 vuotta</i>	2,0	1,1–3,5
<i>WHI, 2002, lumekontrolloitu</i>	<i>5,2 vuotta</i>	2,1	1,6–2,8
<i>Scarabin ym. 2003, tapaus/verrokki, estrogeenitabl. estrogeeni iholle</i>		3,5	1,8–6,8
		0,9	0,5–1,6

siirtymävaiheessa munasarja saattaa ajoittain tuottaa vielä estrogeenia, kannattaa hoidon alussa käyttää pieniä hormoniannoksia. Naisen ikääntyessä hormonien aineenvaihdunta hidastuu, jolloin pitkäaikaishoidossa hormoniannoksen pienentämisestä voi olla suurempi hyöty kuin haitta. Ihon kautta annettu estrogeeni vaikuttaa vähemmän hyytymistekijäsynteesiin eikä ehkä lisää laskimotukosvaaraa. Satunnaistettuja tutkimuksia tästä asiasta ei toistaiseksi ole.

Leikkaukseen menevän naisen kohdalla lääkärin on syytä harkita yksilöllisesti estrogeeni- tai SERM-hoidon lopettamista 4–6 viikkoa ennen leikkausta, jos on odotettavissa pitkä immobilisaatio. Hormonihoito aloitetaan uudelleen vasta, kun potilas liikkuu normaalisti. Pieni toimenpide ja/tai lähes välitön mobilisointi eivät estä hormonin käyttöä. Jos hormonihoidon aikana ilmaantuu jokin muu tilapäinen tukosvaara (esimerkiksi pitkä lentomatka), kannattaa ainakin ennestään riskitekijöitä omaava potilas suojata hepariiniprofylaksialla. Jos syvä laskimotrombi tai keuhkoembolia tulee hormonihoidon aikana, on hormonin käyttö lopetettava. Kun antikoagulantti on aloitettu, hoidon lopettaminen kannattaa ehkä tehdä asteittain, etteivät estrogeenin puutosoireet palautuisi.

6.5 Sappikivitauti

Sappirakon sairauksien vaaran pieni lisääntyminen on todettu useissa aikaisemmissa seuranta-tutkimuksissa. HERS-tutkimuksessa sappikivileikkaukseen joutumisen riski suureni hormoniryhmässä lumeen käyttäjiin verrattuna vaarakertoimella 1,5 (luottamusväli 1,1–2,0). Käytännössä sappikiviä todettiin seuranta-aikana 191/10 000 naisella hormonihoidettujen ryhmässä ja lumeryhmässä 129/10 000 naisella vuodessa.

6.6 Vuotohäiriöt ja kohtuun kohdistuvat toimenpiteet

Menopausin jälkeen kohdun limakalvo alkaa estrogeeni vaikutuksen puuttuessa ohentua ja kohdun koko pienenee. Myös myoomien koko yleensä pienenee ja endometriosin oireet häviävät. Hormonihoidon aikana tilanne on erilainen. Vaikka myoomat ja endometrioosi eivät yleensä hormonihoidon aikana aktivoitu, esiintyy vuotohäiriöitä enemmän kuin vastaavan ikäisillä hormonihoitoa käyttämättömillä naisilla. Vuodon syy on aina selvitettävä, koska noin joka kuudennella postmenopausaalisella naisella taustalla on endometriumien syöpä (taulukko 26 s.

43). Pelkkä estrogeenihoito johtaa jo vuodessa kohdun limakalvon hyperplasiaan osalla naisista.

Eniten kohtuun kohdistuvia toimenpiteitä aiheuttavat endometriumien polyyppit, jotka voivat tulla esille ylimääräisen vuodon yhteydessä, mutta entistä useammin rutiinisti tehdyn ultraäänitutkimuksen tuloksena. Vuotoja aiheuttavat polyyppit pitää hoitaa, mutta oireettomien polyyppien hoito on pääsääntöisesti turhaa.

7 HORMONIHOIDON TOTEUTUS

Naiset hakevat perimenopausissa apua ensisijaisesti välittömiin vaihdevuosisoireisiin, joista häiritsevimpiä ja elämänlaatua eniten heikentäviä ovat kuumat aallot, yöhikoilu ja uniongelmat. Emättimen ja virtsateiden limakalvoatrofiasta johtuvat oireet alkavat tavallisesti vähän myöhemmin. Harva nainen hakee hormonihoidtoa esimerkiksi "mahdollisen sydänhyödyn", keskushermostohyödyn tai luusuojan vuoksi. Hormonihoidto ei sovi kaikille sitä haluaville naisille, eikä sitä voida koskaan aloittaa selvittämättä tarkkaan, mitä hyötyä ja mitä mahdollista haittaa siitä voi olla. On selvää, että hoidosta saatava hyöty pitää olla suurempi kuin siihen liittyvät haittavaikutukset. Tätä arvioitaessa lääkärin asiantuntemus on tärkeää. Hormonihoidtoon liittyvät negatiiviset uutiset saavat aina osakseen huomiota tiedotusvälineissä ja aiheuttavat hormonin käyttäjille pelkoa ja ahdistusta, sillä tutkimustulosten tulkitseminen saati niiden yhteensovittaminen omaan hormonihoidtoon ja siitä koituvaan hyöty-haittasuhteeseen ei ole helppoa. Hormonihoidtoa toteuttavan lääkärin tulisi seurata tiiviisti alalla tapahtuvaa tutkimustyötä ollakseen valmis, joskus nopeastikin, vastaamaan ahdistuneen potilaan kysymyksiin. Hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava yksilöllisesti ei vain hoitoa aloitettaessa vaan jokaisella vastaanotokäynnillä.

7.1 Hormonihoidon käyttöaiheet

Vaihdevuosisoireiden hoito

Osalla naisista estrogeenin puutteeseen viitattavia välittömiä vaihdevuosisoireita, joita on esitetty taulukossa 1 s. 13, alkaa ilmaantua jo varhaisessa perimenopausissa, jolloin kuumakautiset vielä jatkuvat joskin tavallisesti epä-säännöllisinä. Tällöin estrogeenipitoisuus riittää vielä kohdulle, mutta voi olla ajoittain liian pieni muissa estrogeenin kohde-elimissä. Niinpä oireet voivat vaihdella kierrosta toiseen viitaten välillä estrogeenin ylimäärään ja välillä sen puutteeseen. Tässä vaiheessa voi pieni estrogeeniannos (1 mg estradiolia suun kautta, tai 25–50 mikrogrammaa ihon kaut-

ta, laastarina tai geelinä) ja siihen jaksottaisesti liitetty progestiini (kun kohtu on jäljellä) poistaa hikoilut ja palauttaa yöunet. Epäsäännölliset vuodot voivat samalla säännöllistyä. Liian suuresta hormoniannoksesta voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä siinä vaiheessa, kun estrogeenia on vielä ajoittain omasta takaa. Rintojen arkuus tai laskimotukos voi johtua liiasta estrogeenista. Estradiolin eikä FSH:n mittauksista ole hyötyä, koska hormonipitoisuudet vaihtelevat kuukaudesta toiseen.

Kuukautisten poisjääminen ja samaan aikaan ilmaantuvat kuumat aallot, yölliset hikoilukohtaukset ja unettomuus tai limakalvojen kuivuus yli 45-vuotiaalla naisella viittaavat niin vahvasti estrogeenin puutteeseen, että laboratoriotutkimuksia ei yleensä tarvita. Jos vasta-aiheita ei ole, hoito voidaan aloittaa.

Kuitenkin ennen hoidon aloitusta on muistettava sulkea pois raskaus, niin harvinainen kuin se tämänikäisillä naisilla onkin.

Epäselvissä tapauksissa, esimerkiksi oireiden alkaessa ja/tai kuukautisten jäädessä pois, keskimääräistä nuoremmalla iällä tai silloin kun kohtu on poistettu tai naisella on hormonikierukka ja siitä johtuva amenorrea, munasarjojen toimintaa voidaan arvioida serumien FSH:n pitoisuuden perusteella. FSH:n pitoisuus alkaa nousta kuukautiskieron follikkelivaihetta suuremmaksi jo vuosia ennen menopaussia, mutta vaihdevuosien merkinä pidetään pitoisuutta yli 30 yksikköä/l. Estradiolipitoisuus on kääntäen verrannollinen FSH:n pitoisuuteen. Inhibiini-B:n pitoisuus on pienentynyt, mutta tätä mittausta ei ole kliinisessä käytössä.

On osoitettu, että menopaussin jälkeenkin vaihdevuosioireet voivat lieventyä pienelläkin estrogeeniannoksella (1 mg suun kautta tai 25 mikrog iholle), mutta oikea estrogeeniannos on titrattava hoitovasteen mukaan. Kun naisella on kohtu, liitetään hoitoon aina progestiini, jonka annos tulee olla suhteessa estrogeenin määrään. Kohdussa olevaa hormonikierukkaa ei tarvitse vaihdevuosioireiden alettua poistaa, ja vaihdevuosioireiden hoidoksi riittää silloin pelkkä estrogeeni. Hormonikierukka on vaihdettava viiden vuoden välein kuten ehkäisytarcoitukseksakin.

Limakalvo-oireiden hoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa paikallishoidolla.

Emättimen ja virtsateiden limakalvo-oireiden hoito

Emättimen ja virtsateiden limakalvoatrofiasta johtuvat paikalliset oireet, kuten limakalvojen kuivuus, kirvely ja kutina, lisääntynyt valkovuoto, yhdyntäkipu, virtsanpidättämisvaikeus yms. virtsaamisvaikeudet, ilmenevät yleensä vasta menopaussin jälkeen. Ne voivat olla jopa enemmän elämänlaatua häiritseviä kuin perimenopausiin liittyvät kuumat aallot ja hikoilu.

Kun halutaan vain vahvistaa emättimen ja virtsateiden limakalvoja, voidaan käyttää emättimeen annostettavia estrogeeniainvalmisteita tai suun kautta annettavaa, mutta lähinnä limakalvoilla vaikuttavaa, estriolia (1–4 mg/vrk).

Suomessa emättimeen käytettävissä valmisteissa on estriolia tai estradiolia (taulukko 5 s. 18). Valmisteita on voiteina, emätinpuikkoina tai emätinrenkaana. Tarpeen ilmaantua voidetta tai emätinpuikkoja kannattaa käyttää jatkuvasti 1–2 kertaa viikossa. Estradiolia 7,5 mikrogrammaa vuorokaudessa vapauttavaa emätinrengasta pidetään paikallaan jatkuvasti, ja hormonia vapautuu renkaasta kolmen kuukauden ajan. Kohtuvaikutuksia ei paikallisesti käytettävillä estrogeeniainvalmisteilla pitäisi olla, mutta eräissä tutkimuksissa yli 5 vuotta jatkunut suun kautta otettu estriolihoito (1–2 mg/vrk) lisäsi endometriumin hyperplasian ja syövän vaaraa kertoimella 3,0. Pitkäaikaisen estriolihoiton aikana kannattaa 1–2 vuoden välein tehdä 12–14 päivän progestiinihoito kohdun limakalvotilanteen tarkistamiseksi. Progestiinilla aiheutettu vuoto merkitsee, että estrioli on sittenkin stimuloinut kohdun limakalvoa. Tällöin progestiinin antoa on syytä jatkaa muutaman kerran vuodessa. Jos taas progestiinihoito ei saada aikaan vuotoa, estrogeeniainvaikutus endometriumiin on ollut olematon eikä ole syytä huoleen. Myös endometriumin paksuutta kannattaa seurata ultraäänitutkimuksella ainakin niillä naisilla, joilla on endometriumin syövän vaaratekijöitä. Mikäli emättimen kautta annostus ei tuota vaikeuksia, se

on suositeltavampaa silloin kun halutaan hoitaa vain paikallisoireita. Pelkällä paikallishoidolla voidaan estää toistuvia virtsatieinfektioita esim. hoitokotien vanhuksilla. Paikallishoito ei vaadi mammografia- ja Papa-seurantoja.

Paikallishoito voi olla joskus myös tarpeen lisänä, vaikka potilas käyttää estradiolia suun tai ihon kautta.

Luun vahvistaminen

Tiedetään, että menopaussin jälkeen luun tiheys vähenee keskimäärin 1–2 % vuodessa ja samalla murtumavaara kasvaa. Vaikka osteoporoosi on harvinaista alle 65-vuotiaalla, kannattaa sen ehkäisy lisääntyneen murtumavaaran vuoksi aloittaa jo menopaussi-ässä etenkin sellaisilla naisilla, joilla on osteoporoosin riskitekijöitä (taulukko 3 s. 16). Hormonaalisia vaihtoehtoja ovat estrogeeni, estrogeeni+progestiini, tiboloni ja SERM-valmisteet. Jos potilaalla on myös vaihdevuosisoireita, ovat estrogeeni, estrogeeni+progestiini ja tiboloni parempia vaihtoehtoja, sillä SERM-valmisteet saattavat lisätä vaihdevuosisoireita, etenkin kuumia aaltoja. Vaikutus luuhun on yhtä hyvä pelkällä estrogeenillä ja estrogeeni-progestiinihoidolla. Estrogeeniannoksella voi olla merkitystä (taulukko 4 s. 18). Luun suoja on suurin, jos hoito aloitetaan ennen 60 vuoden ikää. Luuvaikutus säilyy vain hormonin käytön ajan. Jos hoito aloitetaan menopaussi-ässä, täytyisi hoitoa jatkaa ainakin 10 vuotta.

Tiboloni 2,5 mg/vrk vähentää vaihdevuosisoireita ja lisää luumassaa. Sen etuna on kohtuvaikutuksen ja siten vuotojen puuttuminen. Jos potilaalla ei ole vaihdevuosisoireita ja hormonihoidolta odotetaan pelkkää osteoporoosin estoa, tarjoaa estrogeenireseptoriin sitoutuva SERM-lääke hyvän vaihtoehdon. Raloksifeeni 60 mg/vrk parantaa luun tiheyttä ja vähentää nikamamurtumia 40 %, mutta ei vaikuta merkittävästi muihin murtumiin.

Tibolonin ja raloksifeenin etu on kohtuvaikutuksen puuttuminen, mutta on muistettava, että kumpikin lisää estrogeenin tarvoon syvien laskimotukosten ja keuhkoembolian vaaraa.

7.2 Anamneesi, tutkimukset ja hoidon yksilöllistäminen

Hormonihoidossa korostetaan entistä enemmän yksilöllisyyttä. Hormonihoidon tulee suunnitella ottaen huomioon sekä naisen toiveet että lääketieteelliset seikat niin, että hyödyt ovat mahdollisimman suuret ja haitat mahdollisimman vähäiset. Hoidon hyötyjen ja haittojen arviointi perustuu naisen ikään sekä tarkkaan tietoon hänen sairauksistaan, raskauksien kulusta, lääkityksistä ja sukuanamneesista. Näillä tekijöillä on merkitystä myös hormonin antotapaa valittaessa, ja se pitää kertoa myös potilaalle. Joissakin tapauksissa saattavat lisätutkimukset olla tarpeellisia. Esimerkiksi aikaisempi laskimotukos itsellä tai lähisuvussa samoin kuin toistuvat keskenmenot antavat aiheutta perinnöllisen hyytymistäipumuksen selvittämiseen. Korkeat kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet vaikuttavat hormonien antotavan valintaan, joten niiden määrittämistä kannattaa harkita. Jos potilaalla on selviä luukadon vaaratekijöitä ja hän empii, aloittaako hän hoidon vai ei, voi luun tiheysmittaus auttaa päätöksen teossa (taulukko 3 s. 16). Jos naisella on selvästi normaalilla alueella oleva luun tiheys ilman muita oireita, ei hormonihoidon tarvita. Toisaalta alentunut luun tiheys tai selvä osteoporoosi saattaa antaa aiheen kohdistettuun osteoporoosihoidon.

Ennen hormonihoidon aloittamista tehdään yleistutkimuksen (myös verenpaineen mittausta) ja rintojen palpaation lisäksi gynekologinen tutkimus ja otetaan Papa, mikäli sitä ei ole otettu viimeksi kuluneen vuoden aikana. Jos naisella on vuotohäiriöitä, on syytä varmistaa, että endometrium on normaali. Tutkimus voidaan tehdä ultraäänitutkimuksella ja/tai kohdun limakalvon sytologisella tai histologisella näytteellä, joka voidaan ottaa vastaanotolla. Myös mammografia on aiheellinen, ellei sitä ole tehty viimeksi kuluneen vuoden aikana tai jos rinnoissa on jokin tuntemus tai palpoiden poikkeava löydös (taulukko 24).

Hormonihoidon aloitus ja seuranta edellyttää keskustelua ja aikaa lääkäriltä jokaisella käyntikerralla, sillä hyöty-haittasuhde voi hoidon kestäessä ja potilaan ikääntyessä tai

Taulukko 24. Hormonihoidon aloitukseen ja seurantaan liittyvät tutkimukset

Kliininen tutkimus

Yleistutkimus, verenpaineen mittaaminen

Gynekologinen tutkimus

Rinnat

Pituuden mittaaminen

Muut tutkimukset

Papa, ellei otettu viimeisen vuoden aikana, seurannassa 2–3 vuoden välein

Mammografia, ellei otettu viimeisen vuoden aikana, seurannassa 2 vuoden välein

Alavatsan ultraäänitutkimus ja endometriumien sytologinen tai histologinen näyte, jos epäsäännöllisiä vuotoja

Luun tiheysmittaus (tarvittaessa), taulukko 3 s. 16

Hyttymistekijät, jos aikaisempia laskimotukoksia

Seerumin kolesteroli (tarvittaessa)

Seerumin HDL-kolesteroli (tarvittaessa)

Seerumin LDL-kolesteroli (tarvittaessa)

Seerumin triglyseridit (tarvittaessa)

Seerumin transaminaasit (tarvittaessa)

sairastuessa muuttua, ja se on arvioitava aina uudelleen. Lääkärin antama ajanmukainen tieto yleensä lisää potilaan tyytyväisyyttä ja lujittaa potilas-lääkärisuhdetta.

Hormoniannos määritellään yksilöllisesti hoidon lyhytaikaiset ja pitkäaikaiset hyödyt ja haitat huomioon ottaen. Nykyisin suositellaan hoitoa aloitettaessa pienintä mahdollista estrogeeniannosta, jolla oireet häviävät.

Vaihdevuosien hormonihoidon käyttöaiheet ovat oireiden lieventäminen, elämänlaadun parantaminen ja limakalvojen vahvistaminen. Samalla hoito vahvistaa luuta. Päätöksen hoidosta tekee aina nainen itse.

7.3 Lääkemuodon valinta

Estrogeenihoitoa voidaan antaa suun, ihon, nenän tai emättimen kautta. Nenäsuihke-estrogeenista ei ole Suomessa vielä kokemuksia. Progestiinia voidaan antaa samoin suun ja/tai ihon kautta, ja myös hormonikierukka. Antotavan valinnassa voidaan hyvin noudata potilaan toiveita silloin, kun kyseessä on terveihoinen, tupakoimaton nainen, jolla ei ole rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä eikä maksa- tai ruoansulatuskanavan sairauksia.

Emättimen kautta annostetaan lähinnä paikallishoitoon tarkoitettuja estrogeeneja. Suurin osa estrogeenin terveyshyödyistä on edelleen varmistettu vain oraalisen estrogeenin käytön aikana, muut hoidot ovat olleet käytössä liian lyhyen ajan riittävän epidemiologisen näytön saamiseksi. Tähänastinen näyttö viittaa siihen, että laastarilla ja geelillä saavutetaan samat pitkäaikaishyödyt kuin tableteilla. Tibolonia ja raloksifeeniä on kaupan vain tabletteina.

Estrogeeni – suun, ihon vai nenän kautta?

Vaihdevuosioireet lievittyvät yhtä hyvin suun tai ihon kautta otetun estrogeenihoitoa aikana, mikäli hormonin imeytymisessä ei ole häiriöitä. Myöskään muihin hormonihoidon suotuisiin vaikutuksiin tai haittavaikutuksiin ei hormonin antotavalla ole periaatteessa merkitystä. Kuitenkin monet suolisto- ja maksatekijät voivat vaikuttaa suun kautta otetun estrogeenin metaboliaan, emmekä tunne eri metaboliittien biologisia vaikutuksia. Potilaan, jolla on ollut tai on edelleen maksasairaus, kannattaa välttää oraalista hormonia. Tablettihoitoa sen sijaan kannattaa suositella, jos potilaalla on suuri kokonais- tai LDL-kolesterolipitoisuus tai pieni HDL-pitoisuus. Tablettihoito pienentää LDL-ko-

lesterolin ja suurentaa HDL-kolesterolin pitoisuutta enemmän kuin ihon kautta annettu laastari- tai geelihoito. Triglyseridipitoisuuden sijaan suurenee oraalisen estrogeenihoidon aikana. Mikäli sitä aiotaan korjata, kannattaa käyttää laastaria tai geeliä.

Iho toimii sekä lääkevarastona että iholle annostetun estrogeenin imeytymisen säätelijänä. Ihon kautta annettu hormonihoito välttää ensikierron maksassa, ja siksi vaikuttaa vain vähän maksaan. Myös tarvittavat hormoniannokset ovat pienempiä. Estroni-estradiolisuhde on iholle annettuna sama (1:1) kuin luonnollisessa kierrossa. Vähäisemmän maksavaikutuksen vuoksi ihon kautta annos on suositeltavaa, jos naisella itsellään on ollut syviä laskimotukoksia tai lähisuvussa on tromboosialttiutta tai jos hänen maksametaboliansa on syystä tai toisesta nopeutunut (esimerkiksi runsas tupakointi, muu maksassa metaboloituva lääkitys). Laastareista imeytyy 25–100 mikrogrammaa estradiolia vuorokaudessa, ja niitä vaihdetaan 1–2 kertaa viikossa. Huippupitoisuus saavutetaan noin 4 tunnissa laastarin kiinnittämisen jälkeen, mutta pitoisuuksissa voidaan todeta suuria yksilöllisiä vaihteluja. Laastari ei sovi noin 6–12 %:lle naisista allergian tai muun ärsytysoireen vuoksi. Laastareiden liima-aineissa on eroja, joten jos yksi laastarimerkki ei sovi, kannattaa kokeilla toista.

Estrogeenigeeliä levitetään kerran vuorokaudessa iholle. Imeytymisnopeus riippuu annoksesta ja ihon pinta-alan suuruudesta, jolle geeli on levitetty. Suositeltu pinta-ala vaihtelee eri geelivalmisteilla. Imeytymisnopeus vaihtelee suuresti myös yksilöstä toiseen, ja siksi geeliannos on säädeltävä vasteen mukaan.

Uusin tulokas on nenään suihkutettava estrogeeni, jonka vaikutuksista ja käytöstä ei Suomessa vielä ole kliinistä kokemusta.

Kun kohtu tallella – progestiini mukaan

Kun naiselta on poistettu kohtu, niin kuin joka viidenneltä 60-vuotiaalta suomalaisnaiselta, käytetään pelkkää estrogeenia tauotta. Kun naisella on kohtu, on estrogeenin lisäksi annettava progestiinia joko jaksottaisesti tai jatkuvasti. Progestiini voidaan antaa suun

kautta, laastarina tai suoraan kohtuun kierukassa. Vuorokausiannos vaihtelee progestiinin ja antotavasta riippuen. Suun kautta progestiini käy estrogeenin tavoin huomattavan ensikierron aineenvaihdunnan, mikä pienentää sen biologista hyötysuhdetta. Jaksoittaisessa hoidossa estrogeeniin lisätään progestiini 1–3 kuukauden välein vähintään 10–12 päivän ajan. Hoitosykli jatkuu keskeytyksettä tai progestiinijaksoa seuraa viikon tauko. Menopausin jälkeisinä ensimmäisinä vuosina vältytään paremmin vuotohäiriöiltä, kun progestiini otetaan kuukausittain. Myöhemmin, kun kohdun limakalvon vaste estrogeenille heikkenee, sykliä voidaan pidentää 2–3 kuukauteen, mutta silloin progestiinia tulee antaa 12–14 päivän ajan. Kelta-ruuhashormonin antaminen 2–4 kuukauden välein ei näytä lisäävän hoitomyöntyyvyyttä. Se saattaa lisätä hyperplasian ja vähitellen atypian ja lopuksi endometriumsyövän vaaraa verrattuna yhden kuukauden hoitosykliin. Tämän vuoksi pitkiä syklejä ei ole viisasta käyttää muuten kuin erityistapauksissa, ja tällöin endometriumi on seurattava hoidon aikana huolellisesti. Runsaat kuukautiset viittaavat voimakkaaseen estrogeenivaikutukseen endometriummassa. Tällöin kannattaa siirtyä lyhyempään hoitosykliin ja ottaa huomioon kohdun limakalvon hyperplasiamahdollisuus.

Progestiinia sisältävistä laastareista vapautuu 170–250 mikrogrammaa noretisteroni-asetaattia tai 10 mikrogrammaa levonorgestreelia vuorokaudessa. Jaksoittaisessa hoidossa laastaria käytetään 14 vuorokauden jaksoissa estrogeenin rinnalla. Noin 10–15 %:lle naisista ei tule vuotoja progestiinijakson jälkeen. Tämä ei ole vaarallista, mutta perimenopausaalina vuosina raskauden mahdollisuus on poissuljettava. Jaksoittaisen hoidon yhteydessä vuodottomuus on yleensä merkki kohdun heikentyneestä vasteesta estrogeenille ja endometriumin atrofiasta, eikä sen vuoksi tarvitse tehdä lisätutkimuksia (esimerkiksi ultraääni- tai histologista tutkimusta).

Vuodottomat vaihtoehdot

Jatkuva progestiini-vaikutus saa aikaan muuttamassa kuukaudessa kohdun limakalvossa epiteelin atrofian ja stromassa ns. desiduaali-

sen reaktion. Tällöin hyperplasian vaara on yhtä pieni tai pienempi kuin naisella, joka ei käytä hormonihoitoa. Ensimmäisen puolen vuoden aikana on noin 40 %:lla tiputteluvuotoja, mutta sen jälkeen vuodot jäävät pois suurimmalla osalla naisista. Vaikka tiputtelun tiedetään liittyvän tähän, endometriumien tila on tarkistettava (ultraääni, sytologia, histologia), ellei sitä ole tehty juuri ennen hoidon aloittamista. Tiputteluvuodoilta vältytään sitä paremmin, mitä pidempi aika on kulunut menopaussista jatkuvaa yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja mitä niukemmat vuodot ovat olleet yhdistelmähoiton aikana. Progestiini voidaan antaa joko suun kautta (esimerkiksi 2,5–5 mg medroksiprogesteroniasetaattia, 0,35–1 mg noretisteroniasetaattia tai 5 mg dydrogesteronia), laastarina (noretisteroniasetaatti 170–250 mikrogrammaa vuorokaudessa) tai suoraan kohtuonteloon hormonikierukassa. Hormonikierukasta vapautuu 20 mikrogrammaa levonorgestreelia vuorokaudessa ainakin viiden vuoden ajan. Kohdunsisäisessä annostuksessa saadaan progestiinipitoisuus suureksi siellä, missä sitä tarvitaan, eli kohdun limakalvossa, mutta verenkierrassa progestiinia on hyvin vähän. Endometriumissa epiteelisolujen atrofia ja stroman desiduaali-reaktio todetaan jo kolmessa kuukaudessa. Muutokset säilyvät koko kierukan käyttöajan. Noin 80 %:lla naisista vuodot jäävät pois vuodessa, mutta tiputteluvuodot ovat yleisiä käytön ensi kuukausina. Kohdunsisäisen progestiinin etuna ovat vähäiset systeemi-vaikutukset. Kehitteillä on erityisesti vaihdevuosien hormonihoitoon tarkoitettu levonorgestreelia sisältävä kohdunsisäinen systeemi, joka vapauttaa levonorgestreelia 10 mikrogrammaa vuorokaudessa.

Taulukko 25. Subjektiiivisia häirtavaikutuksia hormonihoidon aikana

*Rintojen arkuus
Päänsärky
Turvotus
Painon lisäys
Vatsakivut
Mielialamuutokset*

Muut hoidot

Tibolonin progestageeninen vaikutus kumoo estrogeenisen vaikutuksen endometriumissa, ja suurimmalla osalla vuodot jäävät pois noin kolmessa kuukaudessa. Toiminnallisia vuotoja esiintyy vähemmän kuin estrogeeni-progestiinihoidon aikana. Tiboloni on lähes yhtä tehokas kuin estrogeeni tavanomaisina annoksina vaihdevuosioireiden hoidossa. Sen androgeenisuus voi lisätä libidoa, mutta toisaalta se voi lisätä ihon rasvaisuutta ja aknea. Se otetaan suun kautta päivittäin ilman taukoja. Tibolonia voi kokeilla myös silloin, kun estrogeeni-progestiinihoito aiheuttaa rintojen arkuutta tai mammografiassa näkyviä tiivistymiä.

SERM-lääkkeet ovat varteenotettavia vaihtoehtoja silloin, kun hoidon pääasiallinen käyttöaihe on luukadon ja luunmurtumien ehkäisy ja halutaan välttää pitkäaikaiseen estrogeenihoitoon liittyvää rintasyövän vaaraa. Raloksifeeni on yleisin luunsuojaukseen käytetty SERM. Sillä ei ole endometriumvaikutusta, joten vuotoja ei ole. Tibolonin ja SERM-hoidon hyötyjä ja haittoja arvioitaessa on kuitenkin huomattava, että sekä tiboloni että raloksifeeni lisäävät estrogeenin tavoin syvien laskimotukosten vaaraa.

7.4 Hoidon seuranta

Säännöllinen seuranta ja toistuva hoidon etujen ja haittojen yksilöllinen arviointi hormonihoiton aikana on tarpeen, kävipä nainen sitten yleislääkärillä, sisätautilääkärillä tai gynekologilla. Hoidon täyden tehon saavuttaminen voi viedä kolmekin kuukautta. Etenkin hoidon alussa saattaa ilmetä haittavaikutuksia (taulukko 25). Ensimmäinen seurantatutkimus on tapana tehdä kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tällöin hoitoa voidaan tarpeen mukaan muuttaa. Sen jälkeen potilasta seurataan vuosittain. Tarpeelliset seurantatutkimukset on esitetty taulukossa 24 s. 40.

Erytiesi vuotojen seuranta tulee korostaa naiselle jo hoidon aloituksen yhteydessä. Pääsääntö on, että jaksottainen hoito saa aikaan noin 85 %:lla naisista kuukautisia muistuttavat tyhjennysvuodot; muiden vuotojen syy on aina selvitettävä. Vuodottomuus

sen sijaan ei ole vaarallista. Jatkuvaassa yhdistelmähoitossa tai tibolonia käytettäessä voi esiintyä pientä tiputteluvuotoa ensimmäisten kuukausien aikana. Jos vuotoa esiintyy kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta tai vuoto on jatkuvaa, sen syy tulee selvittää. Rintojen omatoiminen tutkiminen hormonihoidon aikana kannattaa opettaa hoitoa aloitettaessa. Kyhmy rinnassa on aina aihe tarkempaan tutkimukseen. Hoitomyöntyvyys on sitä parempi, mitä enemmän nainen tietää hoidon eduista ja haitoista ja mitä tarkemmin hoito on räätälöity potilaan toiveiden mukaiseksi.

Estradiolimittauksia tarvitaan harvoin

Jos hoitovaste on huono eikä parane lääkevalmistetta tai lääkemuotoa vaihtamalla, saattaa hormonimäärityksestä olla apua, sillä etenkin ihon kautta imeytymisessä saattaa olla yllättävän suuria yksilöllisiä eroja. Hormonihoidon aikana mitattu estradiolipitoisuus kertoo antotavasta riippumatta vain sen, onko estrogeeni imeytynyt käytetystä valmisteesta. On huomattava, että tablettihoiton aikana veressä on estronia 5–10 kertaa enemmän kuin estradiolia, mutta ihon ja nenän kautta annetun hoidon aikana estroni–estradiolisuhde on 1. Estronin biologista vaikutusta ei tunneta. Vaikka tiedämme, että tähän mennessä käytettyjä keskimääräisiä estrogeeniannoksia pienemmät annokset riittävät oireiden hoitoon, emme tiedä, mikä on tällöin tavoiteltu estradiolipitoisuus, sillä epidemiologisissa töissä hoitoannokset on määrätty kliinisen vasteen eikä estradiolimittausten perusteella. Lisäksi on muistettava, että estrogeenin vaikutukset kohdesoluissa voivat johtua monista muista tekijöistä, joihin pitoisuus seerumissa ei vaikuta. Samanaikainen progestiinin käyttö ei vaikuta tulokseen.

Vuotohäiriöiden tutkiminen

Hormonihoitoa käyttävillä postmenopausaalisilla naisilla on enemmän vuotohäiriöitä ja niistä johtuvia gynekologisia toimenpiteitä kuin vastaavan ikäisillä hoitoa saamattomilla (taulukko 26). Epäsäännöllisen vuodon syy on noin 12–15 %:lla naisista kohdun runkosan syöpä. Noin kolmasosalta naisista löytyy

Seerumin estradiolimittaukseen liittyviä asioita

Aiheet

- huono tai korostunut hoitovaste, joka ei reagoi annoksen, lääkemuodon tai valmisteen vaihtoon
- puuttuva biokemiallinen vaste (esimerkiksi luun tiheydessä tai lipideissä) erityisryhmiä hoidettaessa

Suoritus

- verinäyte 6–12 tuntia tabletin ottamisen tai geelin levittämisen jälkeen
- verinäytettä ei oteta geeliä levittäneestä kädestä eikä kädestä, johon geeliä on levitetty, koska tällöin voidaan saada virheellisen suuria pitoisuuksia
- toisena tai kolmantena päivänä laastarin vaihdon jälkeen
- vähintään viikon kestäneen hoidon jälkeen (vakaatila), samanaikainen progestiini ei häiritse

Tulkinta

- postmenopausaalisen pitoisuuden raja-arvon ylittävä arvo merkitsee, että estradioli on imeytynyt. Raja-arvo voi vaihdella laboratorion ja menetelmästä riippuen
- tulos ei kelpaa lääkevalmisteiden tai antotavan väliseen vertailuun

jokin muu kohdun elimellinen sairaus, tavallisimmin polyyppi tai submukoottinen myooma. Myös atrofia on hormonihoidosta huolimatta mahdollista. Ensimmäisenä tutkimuksena suositellaan Papan lisäksi kohdun limakalvon paksuuden mittaamista emättimen kautta tehtävällä ultraäänitutkimuksella. Sen tuloksesta riippuen (paksuus > 4 mm)

Taulukko 26. Vuotohäiriöiden syitä hormonihoidon aikana

Endometriumin polyyppi
Kohdunkaulan polyyppi
Submukoottinen myooma
Atrofia (mahdollista hormonihoidosta huolimatta)
Endometriumin hyperplasia
Kohdunrungon syöpä
Kohdunkaulan syöpä

voidaan ottaa endometriumin sytologinen tai histologinen näyte joko kertakäyttöisellä avohoitoon sopivalla instrumentilla (Pipelle, Endorette), hysteroskopian avulla tai joissakin tapauksissa perinteisellä koekaavinnalla. Jos endometrium on paksu ja epäillään polyyppeä tai submukoottista myomaa, tehdään sonohysterografia, jossa ruiskutetaan keittosuolaliuosta kohdun sisään ja samalla tutkitaan kohtua ultraäänellä. Jos endometrium on epäsäännöllinen tai epähomogeeninen, suositellaan diagnostista hysteroskopiaa ja näkökontrollissa otettua histologista näytettä. Mikäli ultraäänitutkimus ei ole mahdollinen, otetaan ylimääräisen vuodon ilmaantuessa suoraan sytologinen tai histologinen näyte kohtuontelosta (taulukko 27). On kuitenkin muistettava, että kohdun runko-osan polyypit ja myoomat jäävät tällöin toteamatta.

Jos tyhjennysvuodot vaiheittaisen hormonihoidon aikana selvästi runsaantuvat ja/tai pitenevät, on syytä tehdä samat tutkimukset kuin edellä. Ennen progestiinijakson loppumista alkavat, mutta muuten säännölliset vuodot viittaavat liian pieneen progestiinimäärään, ja tilanne voi korjaantua suurentamalla progestiiniannosta tai vaihtamalla progestiinivalmiste. Vuotojen puuttuminen jaksottaisen hoidon aikana ei ole vaarallista. Progestiinia on syytä antaa silloinkin ainakin muutaman kerran vuodessa.

Kohdun limakalvoa on erityisesti seurattava niillä naisilla, joilla on kohdunrunгон syövän vaaratekijöitä (synnyttämättömyys, lihavuus, verenpainetauti, aiemmin sairastettu rintasyöpä, diabetes, sukutaipumus).

7.5 Hoidon kesto ja lopetus

Hoidon kesto riippuu siitä, mitä hoidolta odotetaan. Vaihdevuosisoireiden lievitykseen riittää yleensä muutaman vuoden (2–5 vuotta) hoito, ja tämän jälkeen voidaan ainakin testata pitämällä muutaman viikon tai kuukauden hoitotauko, ovatko oireet vielä sietämättömän voimakkaita. Jos oireet haittaavat elämää, hoitoa voidaan jatkaa. Luusuojauksen vuoksi aloitettua hormonihoidon pitäisi käyttää jopa 10–15 vuotta, sillä vasta silloin se todella estää murtumia. On myös huomattava, että luunhukka kiihtyy ensimmäisenä 2–3 vuotena hormonihoidon lopettamisen

Taulukko 27. Vuotobäiriöiden tutkiminen

Kliininen tutkimus

Papa

Vaginaalinen ultraäänitutkimus

Sonohysterografia (tarvittaessa)

Endometriumin sytologinen tai histologinen näyte

Hysteroskopia

Koekaavinta (nykyisin harvoin)

jälkeen, ja jos osteoporoosiriski on todellinen, kannattaa miettiä muita luuta vahvistavia hoitoja.

Hormonihoito voidaan lopettaa missä vaiheessa tahansa, ja tämän päättää useimmiten nainen itse. Sekventiaalinen hoito, joka siis aiheuttaa tai voi aiheuttaa kuukautisten kaltaisia vuotoja, on viisainta lopettaa yhdistelmäjakson jälkeen (= vuoto saattaa vielä ilmaantua), ja tämä käytännössä tarkoittaa tabletti- tai laastaripakkauksen käyttämistä loppuun. Jatkuva yhdistelmähoito voidaan lopettaa missä vaiheessa tahansa, mutta on hyvä varoittaa, että lopettamisen jälkeen voi ilmaantua pieni vuoto. Monet uskovat, että mahdolliset oireet palaavat lievempinä, jos hoito lopetetaan vähitellen (esim. annosta 1–2 päivän välein puolittaen tai ottamalla tabletti vain joka toinen päivä), kun taas toisten kokemusten mukaan oireet palaavat siinä vaiheessa, kun veren hormonipitoisuus on pienentynyt riittävästi riippumatta siitä, miten tähän pieneen pitoisuuteen on jouduttu. Hoidon lopettamisen onnistumista ja oireiden mahdollista paluuta ei ole tutkittu satunnaistetuissa tutkimuksissa, ja siksi lopettamisen optimaalisen tavan löytämisessä ollaan enemmän mielipiteiden kuin tiedon varassa.

On huomattava, että jos hoitotauon aikana oireet palaavat ja huonontavat elämänlaatua, hoito voidaan hyvin aloittaa uudestaan. On pohdittu, voiko hoitotauon pitäminen ja hoidon uudelleen aloittaminen lisätä laskimotukoksia, jotka yleensä ilmaantuvat hoidon ensimmäisinä kuukausina. Näin ei ehkä kuitenkaan tapahtune, sillä aiempi hormonihoidon ilman laskimotukoksia tavallaan osoittaa, että taukoa pitäneellä naisella ei ole myöstyntyistä alttiutta laskimotukoksiin hormonihoidon aikana, alttiutta, joka siis ilmaantuu jo ensimmäisen hormonihoidon aikana.

7.6 Hormonihoidon ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista

Vaarallisia ja/tai hoitoa estäviä interaktioita ei juuri ole. Maksan entsyymiaktiivisuutta lisääviä lääkkeitä (mm. fenytoiini ja karbamatsipiini, meprobamaatti ja rifampisiini) käytävillä naisilla hormonien aineenvaihdunta ja eliminaatio voi olla nopeutunut ja siten hormonien vaikutus heikentynyt. Näissä tapauksissa estrogeeni ja progestiini tulisi antaa ihon kautta. Koska tiboloni voi lisätä veren fibrinolyttistä aktiivisuutta, se voi tehostaa anti-koagulanttien vaikutusta.

Termit muuttumassa

Tässä Kapselissa käytämme vielä tähän saakka vakiintuneita lyhenteitä eri hormonikorvaushoidoista. Kuitenkin näyttää siltä, että lyhenteet tulevat muuttumaan niillä linjoilla, jotka Pohjois-Amerikan Menopaussiyhdistys on kaavaillut. Näihin voi lukija perehtyä, sillä niitä tul-taneen jatkossa käyttämään alan tieteellisessä kirjallisuudessa. Olennaisin muutos on se, että "R"- kirjain (= *replacement*) on poistettu.

Uusimmat ehdotukset vaihdevuosi-ian eri hormonihoitomuodoille

ET = estrogeenihoito

EPT = yhdistetty estrogeeni-progestiinihoito

HT= hormonihoidon (sisältää sekä estrogeenihoitoa että estrogeeni-progestiinihoitoa)

CC-EPT = jatkuva estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoito

CS-EPT = sekventiaalinen (jaksottainen) estrogeeni-progestiinihoito

8 ERITYISHARKINTAA VAATIVAT POTILASRYHMÄT

Kaikki vaihdevuosi-ian saavuttaneet naiset eivät ole aina terveitä, vaan heillä voi olla sairauksia tai tiloja, joiden vuoksi hormonihoidon mahdollista käyttöä on erityisen huolellisesti harkittava. Tämä potilasryhmä vaihtelee lähes vuosittain sitä mukaan kun uutta tietoa hormonihoidon hyödyistä ja haitoista saadaan.

8.1 Sairastettu rintasyöpä

Estrogeenihoito on perinteisesti evätty rintasyövän sairastaneilta potilailta, vaikka nämä potilaat kärsivät hikoilusta ja muista vaihdevuosisoireista samalla tavoin kuin terveetkin naiset. Oireet voivat jopa alkaa tavallista aikaisemmin rintasyöpähoitoon vuoksi. Nämä potilaat käyttävät usein antiestrogeenihoitoa (tamoksifeeni, toremifeeni) tai nykyisin aromataasin estäjähoitoa, joka voi pahentaa hikoilua. Estrogeenihoitoon kieltäminen näiltä potilailta on perustunut siihen tietoon, että estrogeeni vaikuttaa rintarauhasluuun ja että pitkäkestoinen hormonihoidon lisää jonkin verran naisen vaaraa saada rintasyöpä (ks. sivu 33).

Pohjoismaainen satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus rintasyövän sairastaneilla naisilla jouduttiin vastemmin keskeyttämään, koska hormoniryhmässä rintasyöpä uusiutui usemmin kuin vertailuryhmässä. Siksi estrogeenihoitoa ei saa näille potilaille suositella. Joskus rintasyövän sairastanut hikoilee kuitenkin niin rajusti, että haluaa hormonihoidon käyttää, riskeistä huolimatta. Tällainen nainen – tai häntä hoitava lääkäri – voi saada tukea päätökselleen niistä yhdeksästä ei-satunnaistettusta tutkimuksesta, joiden mukaan 3–5 vuotta kestänyt hormonihoidon ei lisäisi rintasyövän uusiutumisen riskiä; nämä tulokset eivät tietystikään ole tieteellisesti niin pitkäjänteisiä kuin edellä mainittu lumekontrolloitu tutkimus.

Limakalvo-oireiden hoitoon voi riittää myös turvallisena pidetty paikallinen estrogeenihoito emätinvalmisteella. Luonnollisesti tällaista potilasta on seurattava huolellisesti, ei vain rintoja vaan myös endometriumia.

On muistettava, että rintasyövän saaminen merkitsee 1,6-kertaista vaaraa saada myös endometriumin syöpä, ja siksi endometrium on tutkittava (ultraääni, biopsia) tarkasti, käyttipä tällainen potilas hormonihoitoa tai ei.

Rintasyövän sairastanut nainen voi turvallisesti käyttää raloksifeenia (tai mahdollisia muita SERM-lääkkeitä) esimerkiksi luuston vahvistamiseen. Lääke pienentää rintasyöpäriskiä ja vahvistaa luustoa, mutta toisaalta lisää hikoilua ja/tai limakalvo-oireita (ks. s. 22).

Tiboloni on syntetttinen steroidi, jota käytetään vaihdevuosien hormonihoitossa (ks. s. 21). Se aiheuttaa vähemmän rintojen arkuutta ja rintojen tiivistymiä kuin tavallinen hormonihoito, jolloin rintojen tutkiminen kuvantamalla on helpompaa. Se toimii antiestrogeenisesti rintarauhasoluissa. Miljoonan naisen tutkimuksessa tibolonin rintarauhasurvallisuus ei varmistunut; lumekontrolloitu, satunnaistettu tutkimus tibolonin turvallisuudesta rintasyövän sairastaneilla potilailla on käynnissä.

Rintasyövän sairastaneelle hikoilevalle naiselle on aiemmin suositeltu progestiinihoitoa (esimerkiksi MPA tai megestroli). Tämäkään suositus ei ole perustunut satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin, vaan oletukseen, että progestiini jarruttaisi rintarauhasolun proliferaatiota. Uusimmat havainnot viittaavat kuitenkin siihen, että progestiini voikin lisätä rintarauhasolujen proliferaatiota. On myös muistettava, että uusimmat seurantatutkimukset osoittavat vaihdevuosi-ikäisen hormonihoiton progestiiniosan vahvistavan estrogeenin rintasyöpää lisäävää vaikutusta (taulukko 21 s. 34). Näin ollen pelkästä progestiinin käytöstä näillä potilailla pitäisi luopua, vaikkakin se lievittää hikoilua. Progestiinihoidon voi olla turvallinen vaihtoehto, koska tällöin verenkierron oleva progestiiniherkkyys on hyvin pieni. Tosin tutkimusnäyttöä tästä ei ole.

8.2 Hoidettu gynekologinen syöpä

Gynekologisista syövästä (kohdun kaulan, sisälimakalvon tai munasarjan syövästä) vain kohdun endometriumin syöpä on periaatteessa estrogeeniherkkä. On kuitenkin osoitettu, että nämäkin potilaat voivat syöpähoi-

tonsa jälkeen käyttää estrogeenihoitoa ilman, että se lisäisi uusiutumiskäyttöä. Näin ollen, hoitoa voidaan suositella, jos potilailla on arkielämää haittaavia hikoilu- ja/tai muita estrogeenilla hoidettavia oireita.

8.3 Myooma ja/tai endometrioosi

Myooman ja/tai endometrioosin synty ja kasvu vaativat estrogeenia. Siksi vaihdevuosien alettua myooma ja endometrioosi kutistuvat ja niiden aiheuttamat oireet lievittyvät. Silti käytännössä näkee joskus, että myooma tai endometrioosi alkaa kasvaa hormonihoiton aikana, ja esimerkiksi submukoottinen myooma voi aiheuttaa ylimääräisiä vuotoja. Se tulee luonnollisesti poistaa.

8.4 Sairastettu laskimotukos tai keuhkoembolia

Hormonihoito keskimäärin kaksinkertaistaa laskimotukos- ja/tai keuhkoemboliavaaran (taulukko 23 s. 36). Siksi hormonihoiton aloitusta on tarkoin harkittava niillä, joilla on ollut laskimotukos ennen hormonihoiton aloitusta (esimerkiksi trauman, raskauden aikana tai hormonihoiton aikana). Harkinnan pitää olla vielä tarkempi, jos potilaalla on todettu trombofiliia esimerkiksi AT III:n, proteiini-C:n tai proteiini-S:n puute tai faktori-V:n mutaatio (APC-resistenssi). Jos näillä potilailla on vaikeita vaihdevuosioireita, estrogeenia voidaan antaa, mutta ihon kautta, koska tämä antotapa stimuloi vähiten hyytymisproteiinisynteesiä maksassa.

Laskimotukoksen sairastanut potilas voi käyttää emättimeen annettavaa paikallishoitoa.

Myös SERM-valmisteet ja tiboloni lisäävät laskimotukosvaaraa yhtä paljon kuin estrogeenihoito.

8.5 SLE-potilaat

SLE-potilailla on vaara saada tukoksia sekä valtimoihin että laskimoihin. Siksi hormonihoiton käytössä on oltava hyvin pidättyväinen, varsinkin jos potilaalla todetaan fosfolipidivasta-aineita. Potilaat käyttävät usein kortisonia, joka lisää luukatovaaraa. Tämän hoitamisen turvallisimpia voivat olla

bisfosfonaatit, kalsitoniini ja muut ei-hormonaaliset luuhun vaikuttavat hoidot (ks. s. 50).

8.6 Maksasairaudet

Estrogeenia ei tule antaa potilaalle, jolla on aktiivisessa vaiheessa oleva maksasairaus. Sen sijaan rauhallisessa vaiheessa oleva maksasairaus tai joskus sairastettu maksasairaus (esimerkiksi raskaushepatoosi) ei estä hormonihoitoa, kuitenkin on hyvä seurata maksa-arvoja. Ainakin oraalinen hormonihoito lisää sappikivitaudin riskiä, ja siksi sappikivet jo saaneilla voi käyttää harkitta tavallista perusteellisemmin. Myös maksansiirtopotilaat ovat käyttäneet turvallisesti hormonihoitoa (jos maksansiirron syy ei ole ollut maksalaskimotukos!). Maksasairauden läpikäyneet potilaat käyttävät usein estrogeenia ihon kautta, joskaan satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia oraalisen tai transdermaalisen estrogeenihoitoon paremmuudesta näillä potilailla ei ole.

8.7 Pitkä immobilisaatio

Pitkä immobilisaatio tai kipsaus altistavat laskimotukoksen synnylle, samoin kuin hormonihoitokin. Siksi hormonihoito on viisasta lopettaa näissä tilanteissa. Sen sijaan tavalliseen leikkaukseen tuleva potilas voi jatkaa hormonihoitoa, jos hänet voidaan mobilisoida nopeasti leikkauksen jälkeen tai jos hänelle jo muusta syystä aloitetaan antikoagulanttihoito. Trombofiliapotilaille suositellaan pitkille lentomatoille minihepariinia ihon alle. Suoja olisi annettava tunnin sisällä ennen koneen nousua ja tietysti muu tukosprofylaksia (riittävä veden nauttiminen, liikkuminen, tukisukat) on aina muistettava pitkien lentojen aikana.

8.8 Diabetes

Vaihdevuosien aikana insuliiniresistenssi kasvaa jonkin verran, ja tämä voi nostaa verensokeripitoisuuksia. Diabeteksessa on periaatteessa kyse joko insuliinin puutteesta tai insuliiniresistenssistä, ja diabetes on tunnetusti sydän- ja valtimosairauksien itsenäinen riskitekijä. On näyttöä siitä, että hormonihoito pienentää insuliiniresistenssiä. Hormonihoito

saattaa olla, ainakin periaatteessa, hyödyllinen sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden estämisessä ja jopa sokeritasapainon ylläpitämisessä diabetespotilailla. Prospektiivisiä satunnaistettuja tutkimuksia hormonihoitoon käyttämisestä diabetespotilailla ei ole. Heillä hormonihoitoon käyttöön tulee suhtautua samalla tavoin kuin muillakin potilailla; hoitoa voi suositella, jos potilaalla on oireita ja/tai muita selviä syitä (limakalvoatrofia, luun suojaus) hormonihoitoon. Sen sijaan estrogeenihoitoa ei suositella tällekin potilasryhmälle sydän- ja valtimosairauksien estämiseen.

8.9 Verenpainetauti

Estrogeeni laajentaa verisuonia ja periaatteessa alentaa verenpainetta. Tämä onkin osoitettu useissa poikkileikkaustutkimuksissa. On myös todettu mm. suomalaisilla naisilla, että sekä suun että ihon kautta annettu hormonihoito laskee merkittävästi verenpainetta normotensiivisinä pidetyillä naisilla. Verisuonen laajentuminen hormonihoitoa aikana nähdään myös siitä, että ultraäänilaitteilla mitattava verisuonen virtausvastus (esimerkiksi aivovaltimoissa) pienenee hormonihoitoa aikana. Useat ei-satunnaistetut seurantatutkimukset viittaavat siihen, että hormonihoito voisi suojata verenpainepotilaan sydäntä, mutta tätä ei tukenut WHI-tutkimus (ks. sivu 30). Verenpainepotilaan hormonihoito täytyy aina arvioida hyvin yksilöllisesti. Hoitoa saa käyttää, jos sillä selvästi voi parantaa potilaan elämänlaatua. Hoitoannoksen tulee olla pienin mahdollinen, joka poistaa potilaan oireet, ja ilmeisestikään antotavalla ei ole merkitystä.

8.10 Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt

Hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia ovat itsenäisiä sydän- ja valtimosairauden riskitekijöitä, jotka voivat esiintyä samanaikaisesti tai erikseen. Hormonihoito muuttaa veren lipidi- ja lipoproteiinipitoisuuksia vaikuttamalla maksan rasva-aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien aktiivisuuteen. Siksi lipidihäiriöisen potilaan hormonihoito ja varsinkin sen antotapa tulee pohtia yksilöllisesti.

Estrogeeni pienentää veren kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuutta noin 8–15 %:lla ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta suunnilleen yhtä paljon. Nämä hyödyt ovat suuremmat tablettihoidon kuin ihon kautta otetun estrogeenihoidon aikana. Hyötyä pienentää jonkin verran yhdistelmähoitossa progestiini sen androgeenisuudesta riippuen (ks. s. 19). Estrogeeni, varsinkin tabletteina, nostaa veren triglyseridipitoisuutta noin 10–20 %, mutta ihon kautta otettu estrogeeni muuttaa vain vähän tai ei juuri lainkaan triglyseridipitoisuutta veressä. Tiboloni pienentää HDL-kolesterolipitoisuutta (mutta ei ehkä vaikuta HDL:n toimintaan), mutta toisaalta myös pienentää veren triglyseridipitoisuutta jopa 20–30 %:lla. SERM-lääkkeillä on yleensä ottaen oraalisen estrogeenihoidon kaltaiset lipidi- ja lipoproteiini vaikutukset.

Yleissääntö on, että postmenopausaalisen naisen lipidihäiriö tulee hoitaa statiinilla ja muulla lipidilääkkeellä, ja ettei hormonihoidon riittävä lipidihäiriön korjaamiseen. Esimerkiksi HERS-tutkimuksessa on todettu, että statiinihoito esti tehokkaasti sydäninfarktin uusiutumista hormonihoidosta riippumatta. Lipidihäiriöisen postmenopausaalisen naisen hormonihoidon aloitus tulee pohjautua siihen lähtökohtaan, että hoito muuten parantaa naisen elämänlaatua esimerkiksi poistamalla välittömät vaihdevuosisoireet.

Jos naisella on korkea LDL- (tai kokonais-) ja/tai matala HDL-kolesteroli, tulisi käyttää oraalista hormonihoidoa, koska se korjaa myös rasva-arvoja. Jos taas naisella on esimerkiksi isoletu hypertriglyseridemia, vaihdevuosisoireita kannattaa ensisijaisesti hoitaa ihon kautta otettavalla estrogeenilla tai tibolonitableteilla, jotka alentavat triglyseridipitoisuutta. Estrogeenin emätinvalmisteet eivät vaikuta veren rasva-arvoihin.

8.11 Multippelliskleroosi

MS-tauti on naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä ja raskauden aikana aaltomaista MS-tautia sairastavilla on vähemmän oireita. Menopausin ja hormonihoidon vaikutuksista MS-taudin kulkuun tiedetään vähän. Oireet saattavat lisääntyä vaihdevuosisien käyn-

nistyessä, ja toisaalta kyselytutkimusten mukaan kolme neljästä hormonihoidosta saaneista naisista kertoi MS-taudin oireiden helpottuvan. Alustavien kokeellisten tutkimusten mukaan estrogeenilla saattaisi olla suotuisa vaikutus.

8.12 Masennus

Masennus on naisilla tavallisempaa kuin miehillä, minkä lisäksi erilaiset mielialaoireet ovat yleisiä vaihdevuosisien aikana. Masennustaipumus vähentyy vaihdevuosisien jälkeen. Masennus jää edelleen usein huomaamatta ja hoitamatta.

Vaihdevuosisien mielialaoireiden syyksi on toisaalta ajateltu hormonaalisia muutoksia, erityisesti estrogeenin vähenemistä, ja toisaalta hormonaalisten muutosten aiheuttamia muita oireita. Mm. kuumien aaltojen aiheuttamia yöllisiä heräämisistä on epäilty mielialaoireiden syyksi. Psykologisilla ja elämäntilanteisiin liittyvillä tekijöillä lienee myös huomattava merkitys.

Hormonikorvaushoito parantaa vaihdevuosiin liittyviä mielialaoireita, mutta varsinaisen masennuksen hoidossa näyttö on kuitenkin riittämätön.

Todettu kliininen masennus on aina hoidettava. Lääkkeellinen hoito on nykyisin yleensä serotoniinin takaisinoton estäjä tai jokin muu uusista masennuslääkkeistä. Annoksen riittävyys on varmistettava, ja potilasta seurattava.

Jos potilaalla on vaihdevuosisien aikana lievämpiä masennusoireita, on niitä seurattava, ja mikäli ne eivät hormonikorvaushoidossa joidenkin viikkojen kuluessa häviä, on harkittava masennuslääkitystä tai psykiatrista konsultaatiota. Moni masentunut potilas hyötyy myös esim. keskusteluhoidosta.

Mitään erityistä estettä masennuslääkettä käyttävän naisen vaihdevuosisien hormonikorvaushoitoon ei ole. On esitetty, että joillakin potilailla estrogeenillä on parantanut masennuksen hoidon tulosta, mutta näyttö on vähäistä.

9 VASOMOTORISTEN OIREIDEN EI-HORMONAALINEN HOITO

Terveet elämäntavat (riittävä liikunta, painon hallinta, tupakoinnin ja liiallisen alkoholin käytön välttäminen) auttavat paitsi sydäntä ja valtimoita, myös kohdattaessa hikoilua ja muita vaihdevuosisoireita. Näistä asioista lääkärin tulee aina muistuttaa hoitaessaan vaihdevuosisipotilaita. Myös monia ei-hormonaalisia hoitoja on tutkittu vaihdevuosisien aiheuttaman hikoilun hoidossa. Näyttää siltä, että E-vitamiini tai masennuslääkkeistä esimerkiksi venlafaksiini, 37,5 mg/vrk, fluoksetiini 5–20 mg/vrk tai sitalopraami 10–20 mg/vrk, vähentää jossakin määrin hikoilua, joko spontaania tai tamoksifeenin aiheuttamaa, mutta näiden hoitojen teho on huono ja niiden haittavaikutukset (suun kuivuus, pahoinvointi, ummetus) ovat yleisiä jopa vaihdevuosisoireiden hoidossa käytetyillä pienillä annoksilla. Jo muutaman kuukauden kestäneen hoidon jälkeen potilailla voi esiintyä vierotusoireita.

Belladonna-alkaloideja ei ole enää Suomessa kaupan. Moni potilas uskoi saaneensa niistä jonkin verran lievitystä hikoiluunsa.

Kasveissa esiintyviä estrogeeneja eli fytoestrogeeneja nimitetään "luonnollisiksi sermeiksi", koska ne myös sitoutuvat estrogeenireseptoreihin ja voivat kohdekudoksesta riippuen vaikuttaa estrogeenin tavoin tai antiestrogeenisesti.

Erilaiset rohdosvalmisteet ovat hyvin suosittuja, ja monet käyttäjät uskovat näiden lievittävän hikoiluoireita. Kaksoissokkolumentrollidut tutkimukset kuitenkin osoittavat, että ainakaan puhtailla kasviestrogeenhoidoilla ei ole lumetta suurempaa tehoa hikoilun tai muiden vaihdevuosisoireiden hoidossa; tämä on todettu myös suomalaisilla rintasyövän sairastaneilla naisilla. Soijavalmisteen on ajateltu olevan tehokkaampia ehkä siksi, että soijaa käyttävät aasialaiset naiset eivät hikoile vaihdevuosisissa. Uudemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että myös aasialaiset naiset hikoilevat vaihdevuosisien alettua, kun sitä oiretta heiltä kysytään ymmärrettävällä tavalla. Näin ollen tällä hetkellä ei ole mitään todellista ei-hormonaalista hoitovaihtoehtoa, joka olisi olennaisesti lumetta tehokkaampi hikoilun hoidossa. On myös huomatta-

tava, että fytoestrogeenien turvallisuutta (esim. rintarauhasessa) ei ole varmistettu. Eräät eläintyöt ovat osoittaneet niiden lisäävän rintarauhasen proliferaatiota.

10 EI-HORMONAALISET LUUTA VAHVISTAVAT HOIDOT

Edellä on kuvattu hormonihoidon vaikutukset luun tiheyteen ja murtumariskeihin. Jos nainen tarvitsee hoitoa invalidisoivien vaihdevuosisoireiden hoitamiseen tai limakalvojen vahvistamiseen, hormonihoito onkin usein loogisin ja myös halvin hoitovaihtoehto luukatoon. Monet naiset eivät kuitenkaan joko tarvitse hormonihoitoa tai eivät sitä halua käyttää pelkän luusuojavaikutuksen vuoksi. Tällöin on harkittava ei-hormonaalisia hoitoja, usein luun tiheysmittaustulokseen perustuen. Mittaustulos luokitellaan normaaliksi, osteopeniseksi tai osteoporootiseksi WHO-suosituksen mukaisesti (taulukko 2 s. 15). Biokemiallisista markkereista voi olla apua arvioitaessa aloitetun hoidon luunvahvuutta lisäävää vaikutusta esimerkiksi jo kolmen kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta, jolloin luun tiheydessä ei vielä voida todeta mitattavia muutoksia.

10.1 Liikunta ja elintavat

Luusto kaipaa räsäystä. Siksi liikuntaa tulisi harrastaa säännöllisesti aikuisiässä ja myös vanhuudessa. Kävely, hiihto, pyöräily ja uinti ovat hyviä perusliikuntamuotoja, joita tulisi harrastaa 3–5 kertaa viikossa 20–60 minuuttia kerrallaan; lyhyempikin jakso on aina parempi kuin liikkumattomuus. Luustoa enemmän vahvistavia ovat voimaharjoitteet, joissa on eri lihaksia vahvistavia liikesarjojen toistoja. Nopeus- ja ketteryysharjoittelu (esimerkiksi kevyet hyppyt, tanssi, aerobic) on luun kannalta usein hyödyllisin, joskin sitä tulee harrastaa viisaasti; liika on pahasta tässäkin asiassa. Tupakointi pienentää luumassaa, ja siksi sen lopettamista kannattaa kannustaa vielä vaihdevuosi-ikässäkin pelkän luuhyödyn vuoksi. Kohtuullinen alkoholin käyttö ei pienennä luun tiheyttä, voi jopa sitä vähän vahvistaa. Runsaampi alkoholin käyttö taas selvästi lisää murtumavaaraa kaatumisten ja muiden vammojen seurauksena.

10.2 Kalsium

Valtion ravitsemusneuvottelukunta suosittelee, että kalsiumia pitäisi saada vähintään

0,8 g/vrk aikuisiässä ja 1 g/vrk yli 60-vuotiaille naisille, mutta esimerkiksi Yhdysvalloissa suositus postmenopausissa on 1 g–1,5 g/vrk. Riittävä kalsiumin saanti sinänsä pienentää murtumariskiä ja tehostaa myös hormonihoidon luun suojausvaikutusta. Käytännössä voidaan sanoa, että 1–1,5 litraa vastaava maitotuotemäärä antaa riittävästi kalsiumia. Elimistö pystyy säätelemään kalsiumin imeytymistä tarpeen mukaan siten, että kun kalsiumia tarvitaan enemmän, suurempi osa ravinnon kalsiumista imeytyy ja vastaavasti, kun elimistön kalsiumin tarve on pieni tai tyydytetty, vain pieni osa ravinnon kalsiumista imeytyy. Näin ollen ravinnon runsaasta kalsiumista tai kenties varmuuden vuoksi otetusta kalkkivalmisteesta ei koidu elimistölle vaaraa.

10.3 D-vitamiini

D-vitamiini tarvitaan kalsiumin ja fosforin imeytymiseen. D-vitamiinia syntyy ihossa auringonvalossa, mutta puutetta ilmenee pimeinä vuodenaikoina ja paljon sisällä olevilla vanhuksilla. Ravitsemusneuvottelukunta suosittelee päivittäiseksi D-vitamiinisaanniksi 5 mikrog eli 200 IU aina 60 ikävuoteen ja sen jälkeen 10 mikrog eli 400 IU. On osoitettu, että pelkkä D-vitamiinilisä vanhuksilla estää murtumia varsinkin, jos se on annettu yhdessä kalsiumlisän kanssa. Pelkkää kasviravintoa käyttävät naiset saavat useimmiten liian vähän D-vitamiinia. Apteekista saa kalsiumin ja D-vitamiinin yhdistelmiä, joita kannattaa käyttää ainakin pimeinä vuodenaikoina.

10.4 Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatit ovat synteettisiä lääkeaineita, jotka jarruttavat luuta syövän osteoklastin toimintaa. Näin luun resorptio hidastuu tai estyy, ja luumassa kasvaa. Suomessa on rekisteröity osteoporoosin hoitoon (ja ehkäisyyn) alendronaatti, jota voidaan antaa 10 mg joka päivä tai 70 mg kerran viikossa, risedronaatti, jota annetaan 5 mg joka päivä tai 35 mg:n tabletti (kerran viikossa), dinatriumetidronaatti, jota annetaan kahden viikon jaksoina (400 mg/pv) kolmen kuukauden välein yhdessä kalsiumin (500 mg) kanssa. Lääkkeet tulisi ottaa tyhjään mahaan, ja ruokailua pi-

tää välttää noin puoli tuntia tablettien oton jälkeen. Hoidot ovat yleensä hyvin siedettyjä, joskin erilaisia mahasuolikanavan ärsytysoireita voi ilmetä. Näillä hoidoilla voidaan lisätä luun tiheyttä ja myös estää murtumia, ja hoidon on myös osoitettu olevan kustannusvaikuttavuudeltaan kannattavaa. Yleensä hoitoa annetaan 2–4 vuoden ajan, ja hoidon tehoa voi seurata 1–2 vuoden välein luun tiheysmittauksilla. Joissakin tutkimuksissa bisfosfonaatin ja hormonihoidon yhdistelmä on parantanut luun tiheyttä paremmin kuin kumpikaan hoito yksinään, mutta tätä ei voitu varmistaa suomalaisilla postmenopausaalisilla osteoporoottisilla naisilla, joilla alendronaatti ja estradioli+NETA-hoito paransivat luun tiheyttä yhtä hyvin yksinään kuin yhdessä otettuna. Näin ollen bisfosfonaattia ja hormonihoidon yhdistelmää ei kannata aloittaa osteoporoosin alkuhoidoksi. Bisfosfonaattihoito on noin 3–5 kertaa kalliimpaa kuin hormonihoido.

10.5 Kalsitoniini

Kalsitoniini hakeutuu osteoklastiin ja jarruttaa sen toimintaa. Siten luun resorptio estyy ja luumassa kasvaa. Kalsitoniinia annetaan nenäsuihkeena 200 IU vuorokaudessa, ja tämän annoksen on osoitettu vahvistavan luun tiheyttä ja myös vähentävän murtumia. Kalsitoniini käy hyvin jo osteoporoottisen nikamamurtuman saaneen potilaan hoitoon, koska se poistaa kipua (oma analgeettinen vaikutus) ja estää uusien murtumien syntyä.

10.6 Parathormoni

Parathormoni on lisäkilpirauhashormoni, joka estää luun resorptiota ja stimuloi osteoblastien toimintaa. Se lisää luun tiheyttä ainakin yhtä hyvin kuin bisfosfonaatti. Hoito annetaan injektioina ja siitä johtuen sen kliininen käyttö on hankalaa.

Viime vuonna tuotiin markkinoille teriparatidi, joka on ihmisen lisäkilpirauhashormonin 1-34 N-terminaalinen fragmentti. Se tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *E. coli* -bakteerissa.

Parathormonin tavoin se kiihdyttää luun muodostusta lisäämällä osteoblastien aktiivisuutta, lisää epäsuorasti kalsiumin imeyty-

mistä ruoansulatuskanavasta, kalsiumin tubulaarista reabsorptiota ja fosfaatin eritystä virtsaan.

Teriparatidin käyttöaihe on todetun osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla. Nikamamurtumien, mutta ei lonkkamurtumien, ilmaantuvuuden on osoitettu pienenevän merkitsevästi. Suositeltu annos on 20 mikrog kerran päivässä pistettynä ihon alle reiden tai vatsan alueelle. Hoidon kesto on korkeintaan 18 kuukautta, koska tietoa pidempien hoitokausojen turvallisuudesta ei toistaiseksi ole.

11 HORMONIVALMISTEIDEN KULUTUS JA KUSTANNUKSET

11.1 Kokonaiskulutus 2003

Pelkän estrogeenin käyttö on hieman pienentynyt neljän viime vuoden aikana (kuva 3). Vuoden 2003 kulutus pieneni noin 11 %:lla edellisvuoteen verrattuna. Estrogeenivalmisteista 36 % käytettiin iholle annostettavina lääkevalmisteina.

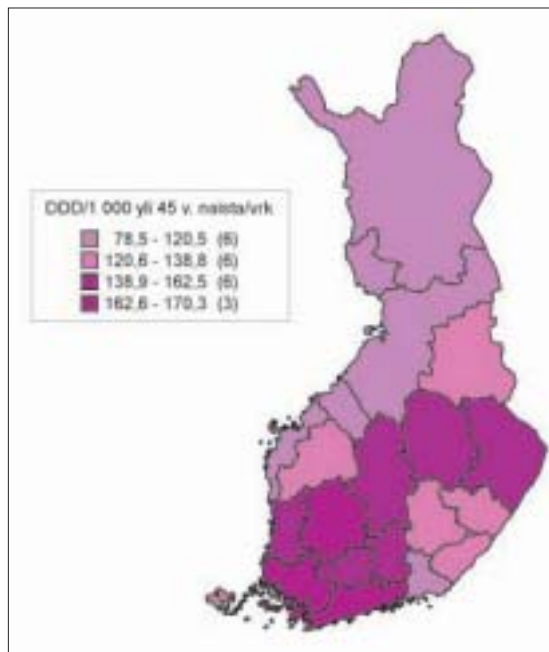
Progestiinin ja estrogeenin yhdistelmävalmisteiden kulutus oli kasvanut hieman vuoteen 2002 mennessä, mutta viime vuonna käyttö on vähentynyt noin 17 %. Sekventiaalivalmisteita käytettiin vuonna 2003 yhtä paljon kuin kiinteitä yhdistelmävalmisteita. Tukkumyyntiin perustuvien lukujen perusteella ei voi sanoa, kuinka monta naista käytti progestiinikierukkaa vaihdevuosien hormonihoitoon estrogeenin lisänä.

Alueellinen kulutus 2002

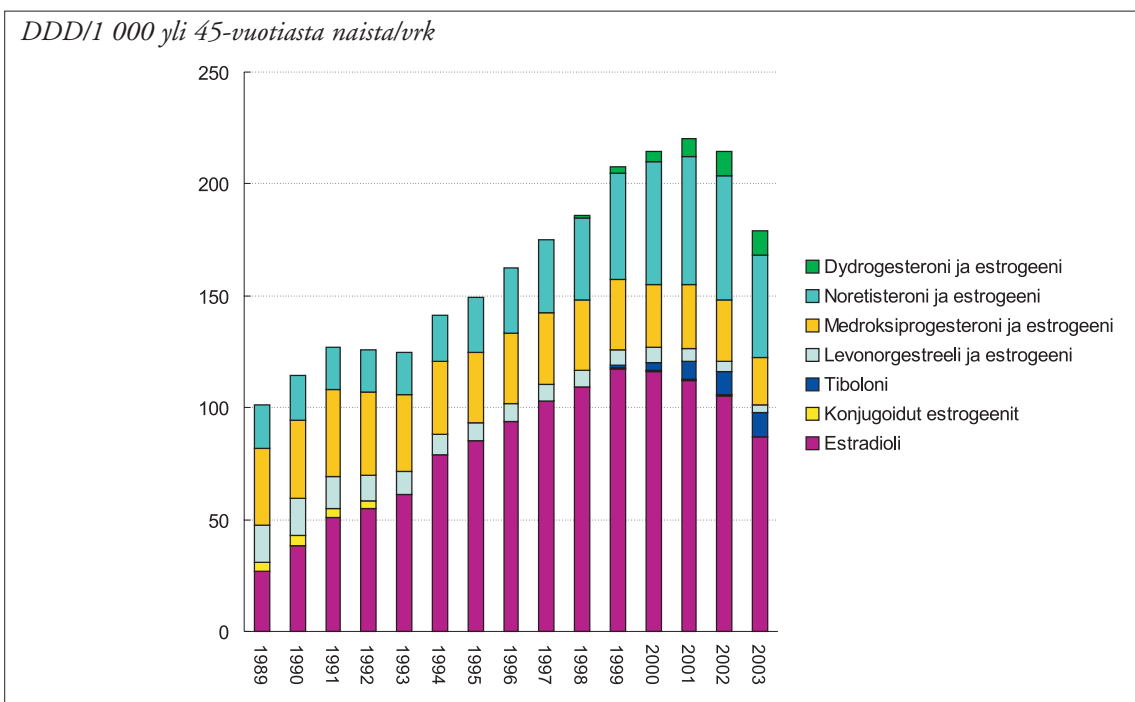
Estrogeenivalmisteita käytettiin eniten Varsinais-Suomessa, Pirkanmaalla sekä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (kuva 4). Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmis-

teiden kulutus on suurinta Lapissa, HUS-piirissä ja Keski-Suomessa (kuva 5). Tibolonin kulutusluvut puuttuvat aineistosta.

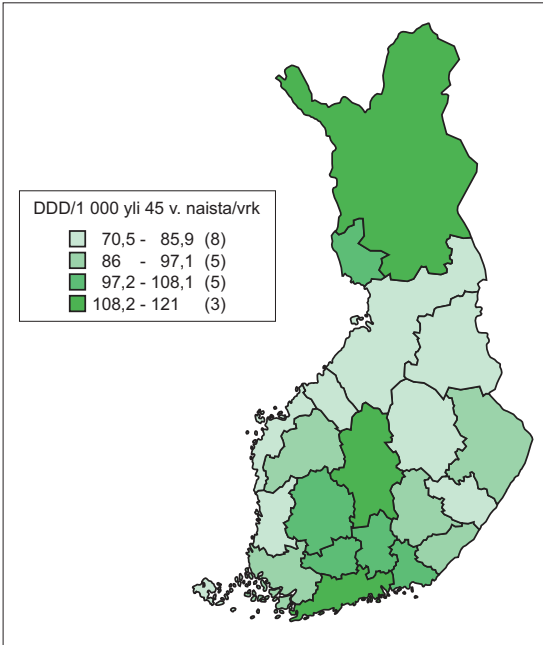
Kuva 4. Estrogeenivalmisteiden (G03C) kulutus vuonna 2002 sairaanhoitopiireittäin, DDD/1 000 yli 45 v. naista/vrk



Kuva 3. Vaihdevuosihormonien kulutus vuosina 1989–2003



Kuva 5. Estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmisteiden kulutus vuonna 2002 sairaanhoitopiireittäin, DDD/ 1 000 yli 45 v. naista/vrk



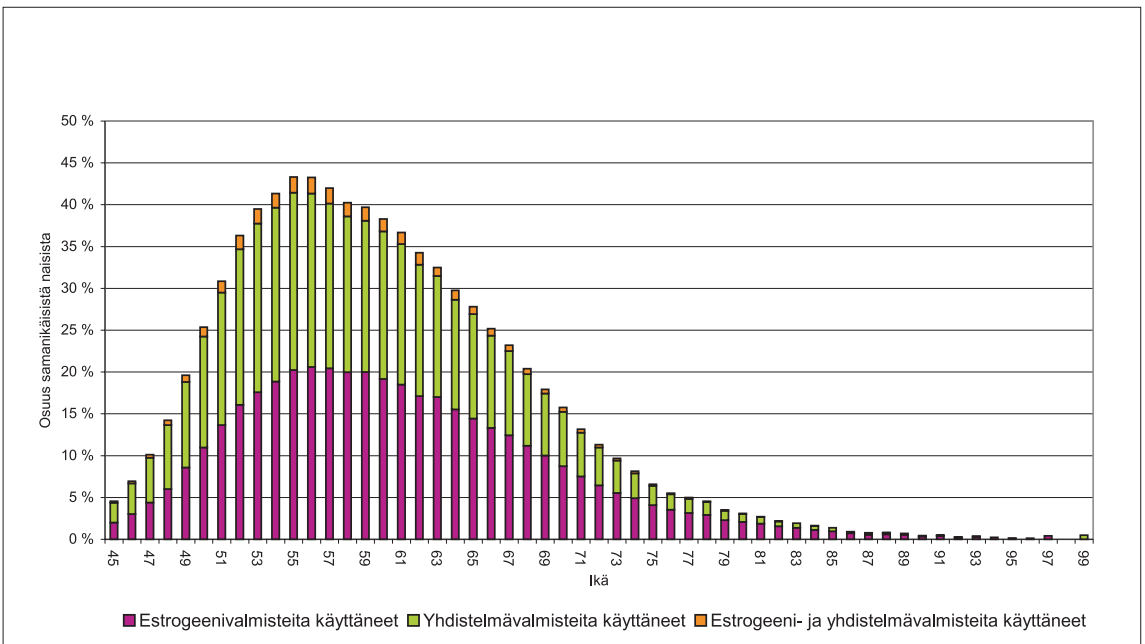
11.2 Käyttö ja kustannukset Kelan reseptitietojen perusteella 2002

Kaikkiaan 342 600 yli 45-vuotiasta naista sai sairausvakuutuskorvauksia estrogeenia sisältäviä hormonilääkkeitä vuonna 2002. Korvauksia saaneista 69 % hankki vain estrogeeni- tai yhdistelmävalmisteita, 22 % vain paikallisoireiden hoitoon käytettäviä valmisteita ja 9 % molempien valmisteryhmien lääkkeitä.

Estrogeeni- tai estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmisteita käytti vuoden 2002 aikana noin 267 600 yli 45-vuotiasta naista. Heistä puolet käytti vain estrogeenia sisältäviä valmisteita, 47 % yhdistelmävalmisteita ja 4 % hankki vuoden aikana molempia. Estrogeenivalmisteiden käyttäjistä runsas puolet oli hankkinut ainoastaan laastareita tai geelejä. Yhdistelmävalmisteita hankkineista taas liki 90 % käytti vain tablettimuotoisia lääkkeitä. Noin puolet yhdistelmävalmisteita käyttäneistä käytti sekventiaalivalmisteita.

Hormonihoitovalmisteiden käyttö oli vuonna 2002 yleisintä noin 55-vuotiaiden naisten keskuudessa (kuva 6). Hormonihoitoa käytetään kuitenkin varsin iäkkäänäkin. 65-vuotiaista naisista 28 % ja yli 75-vuotiais-

Kuva 6. Hormonilääkkeistä korvausta saaneiden yli 45-vuotiaiden naisten osuus samanikäisistä naisista vuonna 2002

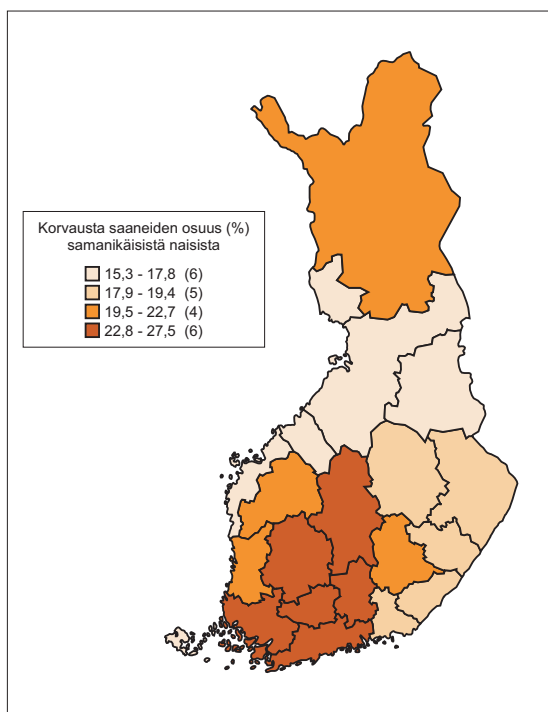


ta naisista 3 % oli vuonna 2002 hankkinut estrogeeni- tai yhdistelmävalmisteita.

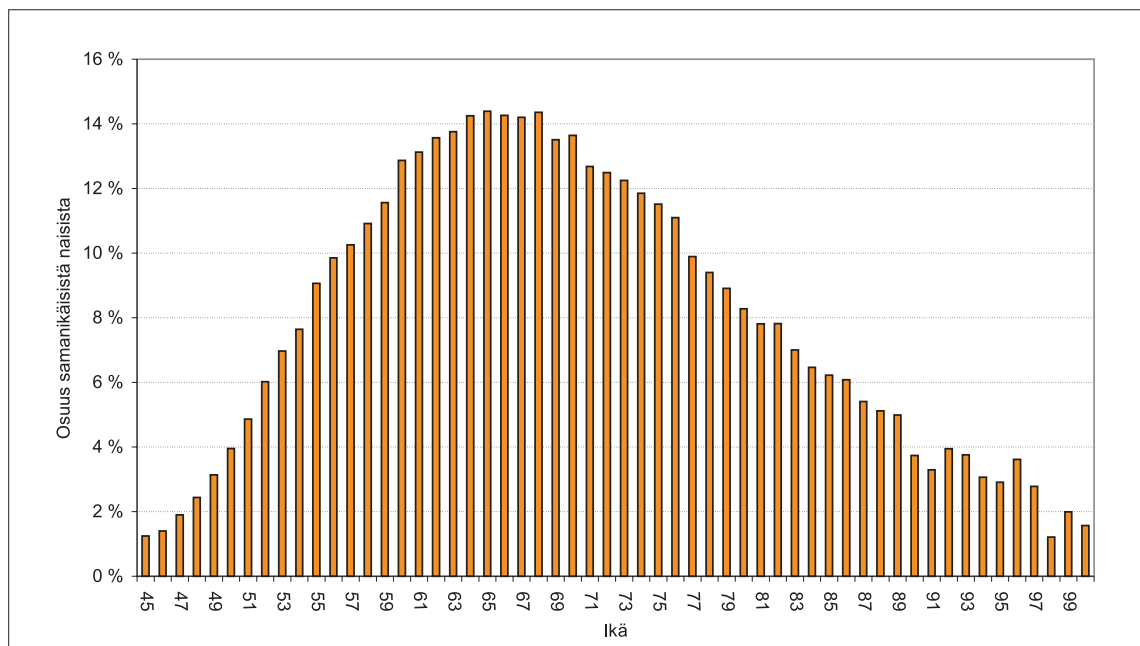
Alueittain tarkasteltuna hormonilääkkeiden käyttö oli yleisintä Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä, jossa lähes 28 % yli 45-vuotiaista naisista oli hankkinut estrogeeni- tai yhdistelmävalmisteita (kuva 7). Varsinais-Suomen, Keski-Suomen, Kanta-Hämeen, Päijät-Hämeen ja Pirkanmaan sairaanhoitopiireissä käyttäjien osuus oli noin 23 %. Vähiten hormonihoidoista vaihdevuosi-ikäiseen naisväestöön suhteutettuna käytettiin Keski-Pohjanmaalla, Vaasassa, Ahvenanmaalla, Pohjois-Pohjanmaalla, Kainuussa ja Länsi-Pohjassa, joissa ko. lääkkeitä käytti noin joka kuudes yli 45-vuotias nainen.

Paikallisoireiden hoitoon käytettävistä estrogeenivalmisteista sai vuonna 2002 sairausvakuutuskorvauksia vajaat 9 % yli 45-vuotiaista naisista. Yleisimmin näitä valmisteita käyttivät 64–68-vuotiaat naiset (kuva 8). Vuoteen 1997 verrattuna valmisteiden käyttö on lisääntynyt. Paikallisesti vaikuttavien hormonilääkkeiden käyttö ei kuitenkaan kokonaisuudessaan rekisteröidy Kelan tiedos-

Kuva 7. Hormonihoidollisista korvausta saaneiden yli 45-vuotiaiden naisten osuus samanikäisistä naisista sairaanhoitopiireittäin vuonna 2002



Kuva 8. Paikallisoireiden hoidossa käytettävistä estrogeenivalmisteista korvauksia saaneiden yli 45-vuotiaiden naisten osuus samanikäisistä naisista vuonna 2002



toihin, sillä osa valmisteista on itsehoitolääkkeitä, eikä kaikista valmisteista saa sairausvakuutuskorvauksia.

Naistentautien ja synnytysten erikoislääkärit määräsivät lähes 60 % kaikista vaihdevuosien hormonilääkkeiden resepteistä (kuva 9). Erikoistumattomat lääkärit määräsivät resepteistä 23 % ja yleislääketieteeseen erikoistuneet lääkärit 13 %.

Kaikkiaan Kelan rekistereihin kertyi tiedot 1,6 miljoonasta peruskorvatusta vaihdevuosihormonivalmisteiden apteekkiostosta vuodelta 2002. Näiden kustannukset olivat noin 31,0 miljoonaa euroa, josta sairausvakuutus korvasi 11,6 miljoonaa euroa.

Hormonilääkkeiden kustannukset vaihtelevat lääkeaineesta, -muodosta ja käytetystä pakkauskoosta riippuen. Estrogeenivalmisteet ovat yhdistelmälääkkeitä edullisempia, mutta niitä käytettäessä on hoitoon liitetään mukaan progестиini, kun naisella on kohtu jäljellä. Hoito estrogeenilaastareilla 50 mikrogramman vuorokausiannoksella maksaa 9–21 euroa kuukaudessa. Estrogeenigeelin (DDD 1 mg) kustannukset ovat 6–21 euroa, estrogeenitablettien (DDD 2 mg) 6–18 euroa, yhdistelmälaastareiden 18–27 euroa ja yhdistelmätablettien 6–21 euroa kuukaudessa.

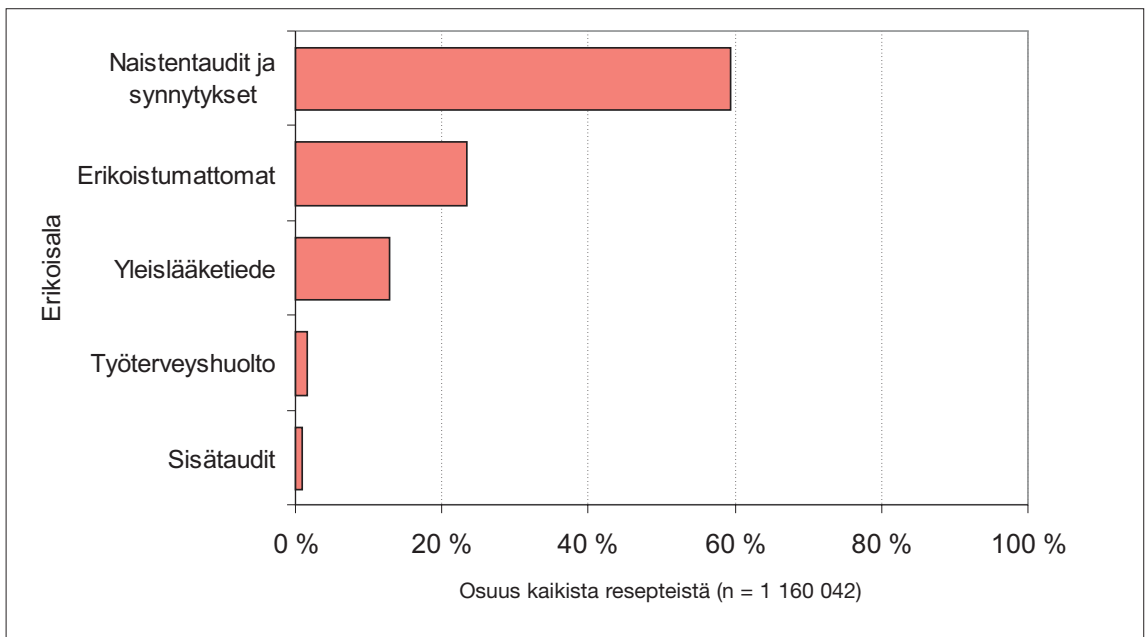
Paikallisesti vaikuttavien emätinpuikkojen ja -voiteiden käyttö maksaa 6 eurosta 39 euroon ja emätinrenkaan käyttö noin 21 euroa kuukaudessa (ks. taulukko 4 s. 18).

Luonnollisia estrogeeneja sisältävien valmisteiden lisäksi hormonihoidon voidaan käyttää myös synteettisiä steroideja. Tibolonista sai vuonna 2002 korvauksia 17 800 yli 45-vuotiasta naista. Noin 36 % heistä oli vuoden aikana käyttänyt myös estrogeenia sisältäviä hormonihoidovalmisteita. Naistentautien ja synnytysten erikoislääkärit olivat määränneet noin 76 % vajaasta 50 000 apteekeissa toimitetusta tibolonireseptistä.

Estrogeenin puutteesta johtuvan osteoporoosin hoitoon ja ehkäisyyn käytettävästä estrogeenireseptorin muuntelijasta, raloksiifeenista sai vuonna 2002 sairausvakuutuskorvauksia 1 000 vaihdevuosi-ikäistä naista.

Vuonna 2003 vaihdevuosioiden hoitoon käytettävistä pelkästään estrogeenia sisältävistä valmisteista korvausta saaneiden määrät laskivat noin 3 % edellisvuoteen verrattuna. Yhdistelmävalmisteiden käyttäjämäärä väheni 12 %:lla. Sen sijaan tibolonista sairausvakuutuskorvausta saaneiden määrä oli noin 12 % edellisvuotta suurempi.

Kuva 9. Hormonireseptejä eniten määränneet lääkärit 2002 erikoisaloittain



KIRJALLISUUTTA

Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.

Best practice evidence-based guideline for the appropriate prescribing of hormone replacement therapy. New Zealand Guideline www.hzgg.org.nzll library.

Blake JM, Christilaw J, Collins JA, Fedorkow DM, Fortier M, Fortin C, Jolly EE, Lalonde AB, Lemay A, O'Grady T, Reid RI, Smith TE. The SOGC statement on the WHI report on estrogen and progestin use in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 783-787.

Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 13-23.

Cacciatore B, Paakkari I, Hasselblatt R, Toivonen J, Tikkanen M, Nieminen M, Ylikorkala O. Randomized comparison between the long-term effect of oral and transdermal hormone replacement on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 804-909.

Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on the carotid and uterine resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 563-568.

Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 1015-1021.

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, ym. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4; 350 (10):991-1004.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-523.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-528.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, Adachi J, Waldegger L, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 540-551.

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-516.

Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Grusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.

Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-980.

The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-16.

The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.

Fillit HM. The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1934-1942.

Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies. *Hum Reprod.* 2004 Jan; 19(1): 8-13.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hullely S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49-57.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, ym. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.

Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 1016-1037.

Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665-672.

Grénman S, Salmi T. Hormonihoidot ja munasarjasyöpä. *Duodecim* 2002; 118: 349-56.

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8.

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong L, Fong J, Harris F, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal R, Levy R for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the heart and estrogen/progestin replacement therapy. *Circulation* 2002; 105: 2962-2967.

Hill DA, Weiss NS, Beresford SAA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL, Self S. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1456-1461.

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu C, Liu C, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 939-953.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-983.

Kujansuu E. Pitäisikö estrogeenihoidosta luopua? *Suom Lääkäril* 2003; (58) 45: 4561.

Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, ym. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-341.

Lehtimäki T, Dastidar P, Jokela H, Koivula T, Lehtinen S, Ehnholm C, Punnonen R. Effect of long-term hormone-replacement therapy on atherosclerosis progression in postmenopausal women relates to functional apolipoprotein E genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4147-4153.

Li CL, Malone KE, Porter PI, ym. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.

Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma. *Circulation* 2001; 104: 2256-2259.

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.

Mänttari M ja Kovanen P. C-reaktiivinen proteiini - ateroskleroosin tärkein vaaratekijä? *Duodecim* 2003; 119: 1701-1703.

Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880-888.

Neves-e-Castro M, Samsioe G, Dören M, Skouby SO. Results from WHI and HERS II – Implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas* 2002; 42: 255-258.

Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Randomised placebo-controlled trial with phytoestrogen regimen in treatment of menopause: Effects on menopausal symptoms, working capacity, quality of life, and levels of phytoestrogens, gonadotropins, estradiol, and sex-hormone-binding globulin. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1213-1220.

The North American Menopause Society. Amended report from the NAMS advisory panel on postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2003; 10: 6-12.

Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97: 1387-92.

The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-Analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 496-507.

Osteoporoosi. Hoitosuositusryhmä, Hoitosuositus. *Duodecim* 2000; 115: 1771-1788.

Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas* 2002; 42: S11-S29.

Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Granney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. VIII. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560-569.

Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, ym. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253-260.

Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C ym. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology* 1999; 53: 622-624

Pukkala E, Tulenheimo-Silfvast A, Leminen A. Incidence of cancer among women using long versus monthly cycle hormonal replacement therapy, Finland 1994-1997. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 111-115.

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA ym. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The women's health initiative study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-2672.

Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 288: 2170-2172.

Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N. ym. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 497-504.

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, ym. Estrogen Replacement Therapy and Ovarian Cancer Mortality in a Large Perspective Study of US Women. *Am Med Association* 2001; 285: 1460-1465.

Rutanen E-M, Heikkinen J, Halonen K, Komi J, Lammintausta R, Ylikorkala O. Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and on quality of life in postmenopausal women. *Menopause*, 2003; 10: 433-439.

Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk, ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.

Schairer C, Lubin J, Troisi R, ym. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.

Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *JAMA* 1997; 277: 543-547.

Shea A, Wells G, Craney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-559

Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283: 1845-1852.

Shumaker SA, Legault C, Thal ym. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.

Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992; 85: 612-613.

Sourander L, Rajala T, Rähkä I, Mäkinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 1998; 352: 1965-1969.

Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Oral and transdermal hormone replacement therapy have different effects on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2003; 92: 212-214.

Suh-Burgmann E, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 127-135.

Tiitinen. A. Hormonikorvaushoito edelleen aiheellinen vaihdevuosisoireiden hoitoon. *Suom Lääkäril* 2002; 43: 4368-4369.

Tiitinen A. Hormonal replacement therapy and ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 479-481.

Tiitinen A. Miten helpottaa naisen vaihdevuosisoireita? *Suom Lääkäril* 2003; (58) 45: 4571-4573.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix, SL, Limacher M, Heiss G ym. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA ym. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-1137.

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF ym. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 1148-1158.

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-539.

The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-375.

Vihma V, Tiitinen A, Ylikorkala O, Tikkanen Mj. Quantitative determination of estradiol fatty acid esters in lipoprotein fractions in human blood. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 2552-2555.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.

Ylikorkala O, Eviö S, Välimäki M, Tiitinen A. Effects of hormone therapy and alendronate on C-reactive protein, E-selectin, and sex hormone-binding globulin in osteoporotic women. *Fertil Steril* 2003; 80: 541-45.

Ylikorkala O, Cacciatore B, Halonen K, Lassila R, Lammintausta R, Rutanen E-M, Heikkinen J, Komi J. Effects of ospemifene, a novel SERM, on vascular markers and function in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 440-447.

Ylikorkala O. Balancing between observational studies and randomized trials in prevention of coronary heart disease by estrogen replacement: HERS study was no revolution. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1029-1039.

Ylikorkala O, Metsä-Heikkilä M. Hormone replacement therapy in women with a history of breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 469-78.

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. Cache County Memory Study Investigators. *JAMA* 2002; 288: 2123-2129.