

Hormoonravi efekt vereringehaiguste, luumurdude ja vähi esinemisele: juhuslikustatud kliiniline uuring EPHT [ISRCTN35338757] postmenopausis Eesti naiste hulgas*

Piret Veerus^{1,2,3}, Krista Fischer^{3,4}, Mati Rahu^{1,3}, Helle Karro⁵, Sirpa-Liisa Hovi⁶, Elina Hemminki⁶ – ¹Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakond, ²Tampere Ülikool, Soome, ³Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus, ⁴TÜ tervishoiu instituut, ⁵TÜ naistekliinik, ⁶Sotsiaal- ja Tervishoiualaste Uuringute Uurimis- ja Arenduskeskus (STAKES), Soome

hormoonravi postmenopausis, juhuslikustatud kliiniline uuring

Aastail 1999 kuni 2001 liitus Eestis uuringuga "Üleminekuiga ja naiste tervis" 1823 naist vanuses 50 kuni 64 aastat. Uuringus osalejad jagati juhuvaliku teel pimerühma, avatud hormoonravi rühma või ravi mittesaavasse kontrollrühma. Ravirühmades uuringus osalenud naised kasutasid pidevat kombineeritud hormoonravi või platseebot. Uuringuravi lõppes 2004. aastal. Keskmine jälgimisaeg uuringus oli 3,4 aastat. Koronaarhaiguste risk (kohandatud rühmakuuluvusele, vanusele ja varasemale kontratseptiivide kasutamisele) hormoonravi rühmades oli 1,12 (95% usaldusvahemik 0,90–1,40), tserebrovaskulaarhaiguste risk 1,24 (0,85–1,82) ja vähirisk 1,36 (0,73–2,52). Kohandatud luumurdude risk hormoonravi rühmades oli 0,61 (0,42–0,89).

Mitmete juhuslikustatud (random(is)eeritud) uuringute käigus on käsitletud hormoonravi (HR) efekti südamehaigusi, ajuinfarkti või venoosset trombembooliat põdenud postmenopausis naiste tervisele. Leiti, et HR ei sobi teiseseks kardiopreventsiooniks koronaarhaigustega patsientidel (1–7) ega vähenda ajuinfarkti riski tserebrovaskulaarhaigustega naistel (8); samas aga suurendab HR venoosse trombemboolia riski naistel, kes on põdenud venoosset trombembooliat (9) või koronaarhaigusi (1, 10, 11). Südamehaigete hulgas vähendas HR diabeediriski (12).

48 835 osalejaga juhuslikustatud hormoonravi uuring *Women's Health Initiative* (WHI) USA-s oli esimene HR uuring suhteliselt tervete postmenopausis naiste hulgas. Selle tulemused näitasid, et kombineeritud HR postmenopausis suurendab koronaarhaiguste (13, 14), ajuinfarkti (13, 15), rinnavähi (13, 16) ja dementsuse (17) riski, kuid samas vähendab luumurdude (13, 18) ja kolorektaalvähi (13, 19) riski.

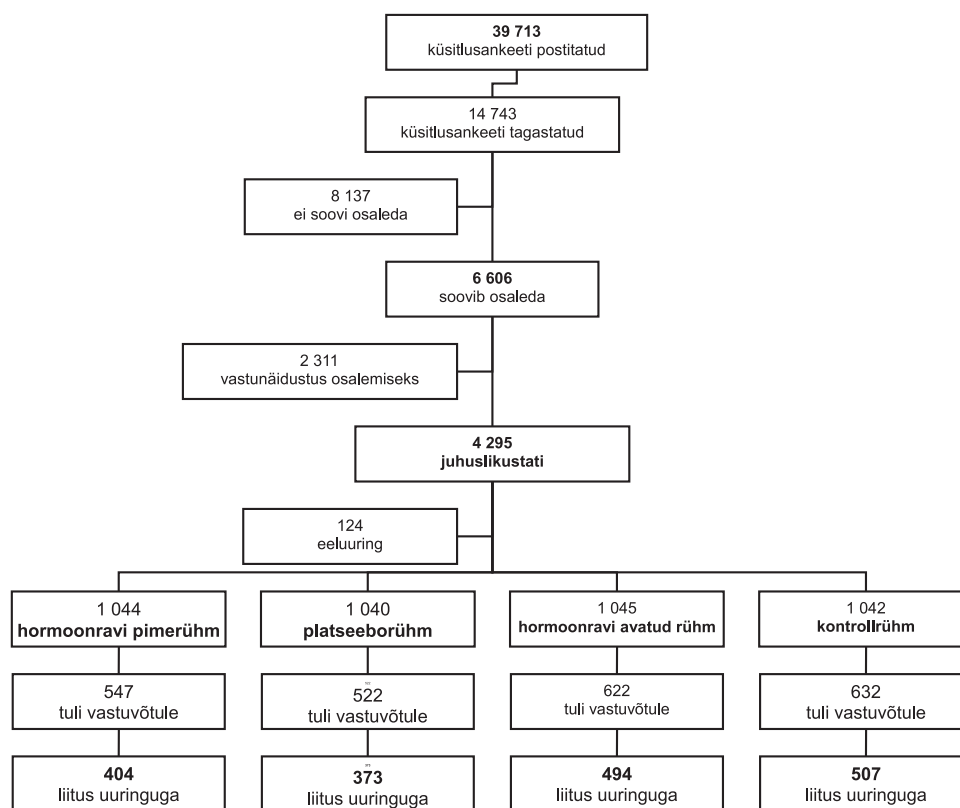
Juhuslikustatud kliinilise uuringu "Üleminekuiga ja naiste tervis" (*The Estonian Postmenopausal*

Hormone Therapy Trial (EPHT)) eesmärgiks oli kindlaks teha kestva kombineeritud HRi efekti tervete postmenopausis naiste hulgas Eestis. Enamik neist kasutas sama ravimit, mida kasutati WHI uuringus.

Uuritavad ja meetodid

Rahvastikuregistri andmetele tuginedes saadeti 39 713 naisele, kes olid 1999. aasta märtsis 50–64 aastat vanad ja elasid Harjumaal (k.a Tallinnas) või Tartumaal (k.a Tartu), infoleht uuringu kohta ja küsimustik, et välja selgitada nende soov uuringus osaleda ja sobivus selleks. Küsimustiku tagastas 14 743 naist, neist 6606 avaldas soovi osaleda (vt jn 1). Seejärel 4295 naist, kellel ei esinenud osalemiseks vastunäidustusi, juhuslikustati nelja rühma.

Et uurida HRiga seotud tervishoiukulusid, olid uuringus lisaks pimerühmadele avatud rühmad: 1) pimeuuringu ravirühm; 2) pimeuuringu platseebo-rühm; 3) avatud uuringu ravirühm; 4) avatud uuringu kontrollrühm. Pärast juhuslikustamist saadeti naistele



Joonis 1. Uuringu "Üleminekuiga ja naiste tervis" kavand.

koju kiri palvega registreeruda uuringuarsti vastuvõtule. Kirjas teatati, kas naine oli sattunud avatud või pimerühma. Uuringuarsti vastuvõtul kontrolliti tervise seisundit ja veenduti veel kord, et ei esineks vastunäidustusi osalemiseks.

Vastunäidustused olid järgmised: HR kuue kuu jooksul enne uuringusse kaasamist; ravimata endomeetriumi adenomatoosne või atüüpiline hüperplaasia; rinna-, emakakeha- või munasarjavähk anamneesis; muu pahaloomuline kasvaja viie aasta jooksul enne uuringusse kaasamist; meningioom anamneesis; müokardiinfarkt kuus kuud enne uuringusse kaasamist; äge hepatiit või maksa funktsionaalsed häired kolm kuud enne uuringusse kaasamist; süvaveenitromboos, kopsuembolia või ajuinfarkt anamneesis; porfüüria; arteriaalne vererõhk üle 170/110 mm Hg vaatamata ravile; laparoskoopiliselt või histoloogiliselt

kinnitatud endometriooos. Kokku liitus uuringuga kolmes uuringukeskuses 1823 naist: Ida-Tallinna Keskhaigla naistekliiniku nõuandlas 670, Lääne-Tallinna Keskhaigla Pelgulinna naistenõuandlas 585 ja TÜ Kliinikumi naistekliiniku nõuandlas 568.

Uringusse kaasamine kestis jaanuarist 1999 kuni detsembrini 2001. Kõik uuringus osalejad allkirjastasid teadliku nõusoleku. Uringukavandi kiitsid heaks Pirkanmaa piirkonnahaigla eetikakomitee Soomes ja Tallinna meditsiinuuringute eetikakomitee. Et uuring pidi esialgse plaani kohaselt moodustama osa pikaajalisest rahvusvahelisest hormoonravi uuringust *Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause* (WISDOM) Ühendkuningriigis, ei arvatud valimi suurus Eesti jaoks eraldi (20). Uuringuravimid saadi WISDOMi uuringu kaudu.

Uuringu eesmärk oli välja selgitada HRI efekt terviseseisundile, elukvaliteedile ja tervishoiukuludele ning pimemenetluse efekt uuringus osalemisele ja ravijärgimusele. Käesolev artikkel keskendub HRI efektile koronaarhaiguste, tserebrovaskulaarhaiguste, luumurdude ja pahaloomuliste kasvajate suhtes. Koronaarhaigusteks peeti kõik rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) 10. väljaande (21) diagnoosid I20 kuni I25 (stenokardia, äge müokardiinfarkt ja selle lähitüübid), korduv müokardiinfarkt, südame ägeda isheemiatõve muud vormid, krooniline südame isheemiatõbi). Tserebrovaskulaarhaigused hõlmasid diagnoosikoode I60 kuni I69 (subarahnoidaalne hemorraagia, intratserebraalne hemorraagia, muu mittetraumaatiline koljusisene verevalum, peajuinfarkt, insult, pretsebraalarterite stenoos, peajuarterite stenoos, peajuveresoonte muud haigused ja nende jääknähud). Pahaloomuliseks kasvajakas peeti diagnoosikoode C00–C097 (kõik pahaloomulised kasvajakas) ja luumurdudeks diagnoosikoode S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92 (kaelalülilise murd, roiete, rinnaku ja lülisamba rinnaosa murd, lülisamba nimmeosa- ja vaagna murd, öla- ja ölavarreluumurd, küünarvarremurd, randme- ja labakäe piirkonna luumurd, reieluumurd, sääremurd, põiamurd).

Arstliku läbivaatuse käigus küsitleti naisi põetud haiguste ja kasutatavate ravimite kohta, mõõdeti arteriaalset vererõhku, palpeeriti rindu, tehti ginekoloogiline läbivaatus ja võeti Pap-test. Ravirühmades osalejatele tehti lisaks veel vaginaalne sonograafia. Pärast anamneesi võtmist ja terviseseisundi kontrollimist allkirjastati teadlik nõusolek ning pimeuuringus osalejatele teatati, et nad saavad kas HR ravimit, või platseebot. Avatud uuringus osalejatele teatati, kas nad saavad HRI või mitte mingit ravimit.

Iga päev suu kaudu manustatav ravim sisaldas 0,625 mg konjugeeritud östrogeene ja 2,5 mg medroksüprogesteronsetaati (või platseebot). Need 251 naist, kellel oli menopausist möödunud alla kolme aasta, said iga päev 0,625 mg konjugeeritud östrogeene ja 5,0 mg medroksü-

progesteronsetaati (või platseebot), et vähendada veritsuse riski genitaaltraktist. Uuringuravimi pakendi sildil oli unikaalne number, avatud rühmas oli sildil kirjas ravimi koostis.

Osalejad pidid iga seitsme kuu tagant minema kliinikusse uue ravimipakendi järele. Kord aastas kutsuti neid kirja teel uuringuarsti vastuvõtule. Iga-aastaselt vastuvõtul mõõdeti vererõhku ja kehakaalu, tehti ginekoloogiline läbivaatus ja kontrolliti rindu. Pap-test ja mammogramm tehti iga kahe aasta järel. Muid uuringuid (vereanalüüs, sonograafiline uuring) teostati kliinilise näidustuse korral. Veritsuse korral genitaaltraktist järgiti spetsiaalset algoritmi, mis arvestas veritsuse kestust ja tõsidust ning sonograafilist leidu. Uuringus osalevad ämmaemandad vastasid naiste küsimustele telefoni teel. Uuringukavandi sobivust hinnati eeluuringu käigus. Eeluuringu osalenud 45 naise andmeid lõppanalüüsi ei võetud.

Uuringuravi katkestamise näidustused olid järgmised: pahaloomulise kasvaja või meningioomi diagnoosimine; süvaveenitromboosi, kopsuemboolia või retinaalveeni oklusiooni teke; porfüüria; ajuinfarkt; vererõhk üle 170/110 mm Hg vaatamata antihüpertensiivsele ravile; neerupuudulikkus; HRI määramine.

Ravi ajutise katkestamise näidustused olid järsk nägemiskadu, proptoos, diploopia, maksa funktsionaalsed häired, äge hepatiit, sapikivitõbi, stenokardia, müokardiinfarkt, hospitaliseerimine või immobilisatsioon, südamepuudulikkus, tserebrovaskulaarne haigus, transitoorne aju isheemia ja pankreatiit.

Ravijärgimust hinnati kliinikusse tagastatud ravimite koguse ja iga-aastaste postiankeetide põhjal. Ravirühmade naised, kes võtsid rohkem kui 80% neile määratud uuringuravimeist, peeti ravi järgivaks. Naised, kes kontrollrühmas ei saanud 80% ajast HRI, peeti samuti ravi järgivaks.

Uuringuplaani järgi pidi uuring kestma viis aastat, kuid 2. detsembril 2003 soovitas uuringu andmeseirerühm uuringu peatada. Otsus tugines WHI uuringu tulemustele (13–18, 22–25). Uuring lõpetati järkjärgult 31. maiks 2004. Ühe

Tabel 1. Uuringu „Üleminekuiga ja naiste tervis“ osalejate arv (protsent) rühmades tunnuste järgi, 1999–2004

Tunnus	Avatud rühmad		Pimerühmad	
	HR (n = 494)	Kontroll (n = 507)	HR (n = 404)	Platseebo (n = 373)
Vanus, keskmine (SD), a	58,6 (4,0)	58,9 (4,0)	58,5 (3,9)	59,0 (3,9)
Vanus uuringuga liitumisel				
50–54 a	122 (24,7)	108 (21,3)	95 (23,5)	74 (19,8)
55–59 a	182 (36,8)	176 (34,7)	158 (39,1)	128 (34,3)
60–64 a	164 (33,2)	201 (39,7)	138 (34,2)	154 (41,3)
65–70 a	26 (5,3)	22 (4,3)	13 (3,2)	17 (4,6)
Menopausi aeg, keskmine (SD), a	50,2 (3,9)	50,5 (4,0)	50,4 (3,8)	50,3 (3,9)
Varasem OK kasutamine ¹	36 (7,3)	19 (3,7)	37 (9,2)	24 (6,4)
KMI, keskmine (SD), kg/m ²	27,2 (4,5)	26,9 (4,6)	27,0 (4,8)	26,9 (4,2)
KMI, kg/m ²				
≤ 25	175 (35,4)	189 (37,3)	150 (37,1)	133 (35,7)
25,1–29,9	193 (39,1)	203 (40,0)	156 (38,6)	156 (41,8)
≥ 30	123 (24,9)	107(21,1)	89 (22,0)	77 (20,6)
Pariteet ¹				
Mitte ühtegi sünnitust	44 (9,7)	49 (10,3)	33 (8,9)	28 (8,1)
≥ 1 sünnitus	410 (90,3)	429 (89,7)	338 (91,1)	318 (91,9)
Haridus ¹				
< 4 a	13 (2,6)	21 (4,1)	17 (4,2)	12 (3,2)
4–7 a (põhi-)	34 (6,9)	42 (8,3)	27 (6,7)	28 (7,5)
8–11 a (kesk-)	276 (55,9)	280 (55,3)	228 (56,7)	216 (58,1)
Kõrgem	171 (34,6)	164 (32,3)	130 (32,4)	116 (31,2)
Hüsterektomia	65 (13,2)	66 (13,0)	46 (11,4)	48 (12,9)
Suitsetamine	65 (13,2)	82 (16,2)	66 (16,3)	52 (13,9)
Hüpertooniatõbi	75 (15,2)	63 (12,4)	53 (13,1)	45 (12,1)
Stenokardia	11 (2,2)	13 (2,6)	6 (1,5)	4 (1,1)
Põetud MI	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,3)
Süstoolne vererõhk, keskmine (SD), mm Hg	136,5 (17,5)	137,0 (16,6)	136,5 (17,3)	137,0 (15,9)
Diastoolne vererõhk, keskmine (SD), mm Hg	86,7 (11,2)	86,1 (10,9)	85,7 (11,0)	86,2 (10,2)
Lähisugulasel rinnavähk	28 (5,7)	41 (8,1)	29 (7,2)	26 (7,0)

Mõne tunnuse kohta on esitatud keskmine ja standardhälve (SD).

HR = hormoonravi, OK = oraalne kontratsepsioon, KMI = kehamassi indeks, MI = müokardiinfarkt

¹ Naiste kohta, kelle andmed on olemas.

kuu jooksul pärast lõppvisiiti teatati pimerühma liikmetele kirja teel, kas nad olid saanud HRi või platseebot.

Uuringus osalejate kohta koguti teavet kord aastas postiankeetidega, iga-aastaste arstlike visiitide käigus ning andmete linkimise teel Eesti vähiregistri ja haigekassa andmebaasiga. Pahaloomuliste kasvaja diagnoosid kontrolliti Eesti vähiregistri ning vereringehaiguste ja luumurdude diagnoosid haigekassa andmebaasi alusel. Viimane jälgimiskuupäev oli 31. detsember 2003. Elektroonsete kliiniliste andmebaaside kasutamist teadustöös on varem piisavalt selgitatud (26).

Andmeid (aeg juhuslikustamisest kuni esimese vastava diagnoosini) analüüsiti elulemusanalüüsi meetoditega. Kasutati ravikavatsuse põhimõtet (*intention-to-treat principle*): võrreldi eri rühmadesse juhuslikustatud naisi, sõltumata nende tegelikust

ravimivõtmisest. Naistel, kes ei olnud jälgimisperiodi jooksul vastavat diagnoosi saanud, arvestati jälgimisaeg lõppenuks 1. jaanuari 2004. a seisuga. Et hinnata riskisuhet (*hazard ratio*) HRi ja kontrollrühmade naistel, kasutati Coxi võrdeliste riskide mudelid kohandatud pimerühmadele (pime- või avatud rühmad), vanusele ja varasemale suukaudsete kontratseptiivide tarvitamisele. Riskide võrdelisuse eeldused olid mudelites täidetud. Analüüsil kasutati tarkvara R for Windows versiooni 1.9.0 (27).

Tulemused

Avatud uuringurühmadega liitus naisi rohkem. Osalejate taustaandmete võrdlus näitas, et neli rühma erinesid üksteisest varasema oraalse kontratsepsiooni kasutamise poolest; HRi rühmad ja HRi mittesaavad rühmad erinesid vanuselt (vt tabel 1).

Tabel 2. Esmaste haigusjuhtude arv (protsent) ja riskisuhe (95% usaldusvahemik) eri haiguste korral, uuring „Üleminekuiga ja naiste tervis“, 1999–2004

Tulemus	Pimerühmad		Avatud rühmad		Koondtulemus hormoonravi rühmade osas
	HR n = 404	Platseebo n = 373	HR n = 494	Kontroll n = 507	Kohandatud riskisuhe (95% usaldusvahemik) ¹
Koronaarhaigused	66 (16,3)	62 (16,6)	105 (21,3)	97 (19,1)	1,12 (0,90–1,40)
Ainult müokardiinfarkt	2 (0,5)	0	1 (0,2)	2 (0,4)	1,62 (0,27–9,69)
Tserebrovaskulaarhaigused	23 (5,7)	9 (2,4)	35 (7,1)	39 (7,7)	1,24 (0,85–1,82)
Ainult ajuinfarkt	1 (0,2)	1 (0,3)	5 (1,0)	3 (0,6)	1,61 (0,38–6,77)
Pahaloomulised kasvaja	6 (1,5)	4 (1,1)	17 (3,4)	14 (2,8)	1,36 (0,73–2,52)
Ainult rinnavähk	1 (0,2)	2 (0,5)	3 (0,6)	4 (0,8)	0,72 (0,20–2,56)
Luumurrud	15 (3,7)	25 (6,7)	29 (5,9)	44 (8,7)	0,61 (0,42–0,89)

HR = hormoonravi, UV = usaldusvahemik

¹ Riskisuhe kohandati rühmakuluvusele, vanusele ja varasemale kontratseptiivide kasutamisele.

Keskmine jälgimisaeg alates uuringuga liitumisest oli 3,43, väikseim 2,00 ja suurim 4,97 aastat. Osalejate hulgas esines seitse surmajuhtu: üks HRi pimerühmas, üks platseeborühmas, kaks avatud HRi rühmas ja kolm kontrollrühmas. Naistel oli lubatud soovi korral uuringuravi katkestada/taasalustada või paluda retsepti väljakirjutamist hormoonraviks. Ravijärgimus uuringus oli võrreldav ravisoostumusega tavatingimustes (28).

Uuringutulemused on esitatud tabelis 2. Koronaarhaiguste risk (kohandatud rühmakuluvusele, vanusele ja varasemale kontratseptiivide kasutamisele) oli 1,12 (95% usaldusvahemik 0,90–1,40), tserebrovaskulaarhaiguste risk 1,24 (0,85–1,82) ja vähirisk 1,36 (0,73–2,52).

Avatud HRi rühmas esines kaks kolorektaalvähi juhtu. Kopsuembooliat ega süvaveenitromboosi osalejatel ei esinenud. Luumurdude risk HRi rühmas oli 0,61 (0,42–0,89). Vaagnalumurde osalejatel ei olnud. Peaaegu kõiki haigusi esines rohkem avatud rühmas. Pimemenetlusel ei olnud mõju uuringutulemustele, v.a tserebrovaskulaarhaiguste korral. Avatud uuringu kontrollrühma ajuveresoonte haigustega 39 naisest 10 olid kasutanud arsti poolt määratud HRi.

Naistel, kel menopausist oli möödas alla kolme aasta, oli koronaarhaiguste risk 1,09 (0,48–2,46),

vähirisk 3,26 (0,35–29,95) ja luumurdude risk 0,44 (0,13–1,56). HRi rühmade naistel, kel varem polnud esinenud koronaarhaigusi, oli koronaarhaiguste risk 1,12 (0,89–1,40).

Arutelu

Uuringuandmete põhjal selgus eesti naiste keskmine menopausi iga, ülemineku eas esinevate kaebuste iseloom ja sagedus ning ravimite ja tervishoiuteenuste kasutamine (sh hüsterektoomiade määr) uuritud vanuses naiste hulgas.

WHI uuringu ennetähtaegse lõpetamise tõttu peatati WISDOM uuring Ühendkuningriigis ja Eesti uuring. HRi edasine kasutamine igapäevapraktikas peaks toetuma olemasolevale tõendus põhisele teabele. Paljudes riikides kritiseeriti WHI uuringut osalejate kõrge vanuse ja halbade tervisenäitajate tõttu (30).

WHI uuringuga võrreldes olid Eesti uuringu osalenud naised uuringu alguses keskmiselt 4,4 aastat nooremad (58,8 vs 63,2). Nende kehamassi indeks oli keskmiselt 1,5 võrra väiksem (27,0 vs 28,5). Nende hulgas oli rohkem suitsetajaid (15% vs 11%), kuid vähem diabeetikuid (1,6% vs 4,4%), kõrgevererõhktõve põdejaid (13% vs 36%) ja müokardiinfarktiga naisi (0,3% vs 1,7%); samuti oli vähem neid, kelle lähisugulastel

oli esinenud rinnavähk (7% vs 16%). Ajuinfarkti või süvaveenitromboosi põdenud naised Eestis uuringus ei osalenud. Varem oraalset kontratseptsiooni kasutanuid oli WHI uuringus 43%, Eestis 7%. HRi oli WHI uuringus varem kasutanud 26% osalenuist. HRi varasema kasutamise kohta Eesti uuringus andmed puuduvad, kuid Ravimiameti järgi (29) kasutati HRi Eestis 1999–2001 väga vähe.

Uuringu „Üleminekuiga ja naiste tervis“ tulemused näitavad, et HR vähendas luumurdude riski tervetel naistel. Uuritavate väikese arvu tõttu ei olnud koronaarhaiguste, tserebrovaskulaarhaiguste ja vähi suurenenud risk statistiliselt oluline. Koronaarhaiguste, tserebrovaskulaarhaiguste ja luumurdude risk oli peaaegu sama, vähirik aga pisut suurem kui WHI uuringus. Seega ei ole Eesti uuringu tulemused vastuolus WHI uuringu tulemustega.

Kliiniliste uuringute tulemuste järgi on HR seotud koronaarhaiguste, ajuinfarkti, trombembooliliste tüsistuste, rinnavähi ja kolestsüstiidi riski kasvuga (31). Kaitsev efekt luumurdude (13, 18, 32, 33) ja kolorektaalvähi (13, 19, 34) suhtes on ilmnenud korduvalt. HRi kasutamine haiguste ennetamiseks ei ole õigustatud.

Uuringurühma liikmed

Krista Fischer, TÜ tervishoiu instituut, Eesti; Matti Hakama, Tampere Ülikool, Soome; Elina Hemminki, STAKES, Soome; Sirpa-Liisa Hovi, STAKES, Soome; Helle Karro, TÜ naistekliinik, Eesti; Fred Kirss, TÜ naistekliinik, Eesti; Mati Rahu, Tervise Arengu Instituut, Eesti; Tiina Sevón, STAKES, Soome; Risto Tuimala, Tampere Ülikooli naistekliinik, Soome; Piret Veerus, Tervise Arengu Instituut, Eesti; Sigrid Vorobjov, Tervise Arengu Instituut, Eesti; Tuula Väänänen, STAKES, Soome.

Andmeseirerühma liikmed

Tiiu Aro, Marja Jylhä, Timo Hakulinen, Kaja Rahu. Lisainfot uuringu kohta vt <http://groups.stakes.fi/KAY/Fl/Hankkeet/kayEPHTrial.htm>

Tänuavaldus

Täname kõiki naisi, kes uuringus osalesid. Samuti täname uuringuarste, ämmaemandaid, Eesti ja Soome koostööpartnereid. Uuringut rahastasid Soome Akadeemia (grandid 69838 ja 201490), STAKES ning Eesti Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseeritav teema 0192112s02).

Kirjandus

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–13.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49–57.
3. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001–8.
4. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1056–62.
5. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9.
6. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432–40.
7. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535–45.
8. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9.
9. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961–7.
10. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58–66.

11. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000;132:689–96.
 12. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/progestin replacement study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
 13. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
 14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34.
 15. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effects of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673–84.
 16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.
 17. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. 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;289:2651–62.
 18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
 19. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991–1004.
 20. Vickers M, Meade T, Darbyshire J. WISDOM: history and early demise – was it inevitable? *Climacteric* 2002;5:317–25.
 21. International statistical classification of diseases and related health problems, 1989 revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
 22. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
 23. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2663–72.
 24. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54.
 25. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48.
 26. Williams JG, Cheung WY, Cohen DR, et al. Can randomised trials rely on existing electronic data? A feasibility study to explore the value of routine data in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2003;7:1–117.
 27. The R Project for Statistical Computing. Veebiaadress: <http://www.r-project.org>. (9 August, 2005).
 28. Thorp JM, Gavin NI, Ohsfeldt RL. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: utilization of health care resources by new users. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:318–26.
 29. Hovi SL, Karttunen T, Karro H, et al. Comparison of Estonian and Finnish physicians' opinions of menopause and hormone therapy. *Maturitas* 2004;49:107–13.
 30. Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy* 2004;69:283–91.
 31. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002;288:872–81.
 32. Torgerson DJ, Bell-Seyer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891–7.
 33. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275:1389–96.
 34. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82.
- * **Uuringu "Üleminekuiga ja naiste tervis" tulemusi on seni tutvustatud järgmistes olulisemates kirjutistes:**
- Hemminki E, Hovi SL, Veerus P, Sevon T, Tuimala R, Rahu M, Hakama M. Blinding decreased recruitment in a prevention trial of postmenopausal hormone therapy. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1237–43.
 - Hovi SL, Hakama M, Veerus P, Rahu M, Hemminki E. Who wants to join preventive trials? Experience from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial [ISRCTN35338757]. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:12.
 - Hovi SL, Veerus P, Karro H, Topo P, Hemminki E. Women's views of the climacteric at the time of low menopausal hormone use, Estonia 1998. *Maturitas* 2005;51:413–25.
 - Vorobjov S, Hovi SL, Veerus P, Pisarev H, Rahu M, Hemminki E. Treatment adherence in the Estonian postmenopausal hormone therapy (EPHT) trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas* 2005;52:286–95.
 - Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Hakama M, Rahu M, Hemminki E. Postmenopausal hormone therapy

increases use of health services: experience from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial [ISRCTN35338757]. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:62–71.

- Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas* 2006;55:162–73.

Summary

The impact of hormone therapy on cardiovascular disease, bone fractures and cancer: The Estonian Postmenopausal Hormone Therapy randomised trial [ISRCTN35338757]

Context: The US Women's Health Initiative (WHI) trial was the only reported randomised controlled trial studying the effects of hormone therapy among healthy postmenopausal women before the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) randomised trial was set up. It has been criticized as being, in part, a secondary cardiovascular prevention trial which could not test the hypothesis that hormone therapy may be cardioprotective when started around menopause.

Objectives: To compare the health effects of oral continuous combined hormone therapy versus placebo and non-treatment among healthy Estonian women.

Design: Population-based randomised controlled trial with a blind group of hormone therapy versus placebo and a non-blind group of open label hormone therapy versus non-treatment.

Setting: Three clinical centres in Estonia.

Participants: 1778 postmenopausal women aged 50–64 at the time of sampling recruited in 1999–2001.

Intervention: The participants received conjugated equine oestrogens, 625 g/d, plus medroxyprogesterone acetate, 2.5 mg/d, or conjugated equine oestrogens, 625 g/d, plus medroxyprogesterone

acetate, 5 mg/d, if less than 3 years had passed since menopause at the time of recruitment, or a matched placebo or non-treatment.

Main outcome measures: The incidence and the hazard ratio for coronary heart disease (ICD-10 I20-I25), cerebrovascular disease (ICD-10 I60-I69), total cancer (ICD-10 C00-C97), and bone fractures (ICD-10 S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92).

Results: Trial treatment was stopped prematurely because of the WHI results from January 1, 2004 to May 31, 2004. After a follow-up period of 2.0 to 5.0 years the combined hazard ratio, adjusted for blinding, age group at recruitment and former oral contraceptive use was 1.12 (95% CI 0.90–1.40) for coronary heart disease, 1.24 (0.85–1.82) for cerebrovascular disease, 1.36 (0.73–2.52) for total cancer, and 0.61 (0.42–0.89) for bone fractures.

Conclusions: The results of the EPHT randomised trial showed a non-significant increase in cardiovascular diseases and total cancer, and a significant decrease in bone fractures among the healthy users of hormone therapy. These findings are consistent with the results of the WHI trial.

piret.veerus@tai.ee