婦女健康關懷系列

更年期或停經後婦女什麼情況下需使用荷爾蒙治療?

有什麼風險呢?

"荷爾蒙治療指引"介紹及說明

臺中榮總 陳明哲醫師

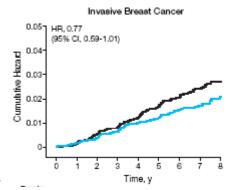
引言:2002年7月美國內科醫學會雜誌(JAMA)發表之婦女健康關懷 研究(WHI)報告指出,在平均年齡為63.2歲之16608名停經後婦女使 用北美洲常用之荷爾蒙製劑 Premelle 經過 5.2 年以後,血栓、血管 疾病及乳癌機率增加但大腸直腸癌及骨鬆性骨折機率減少。此後,荷 爾蒙治療再度引起全球廣泛的關注與爭議。然而仔細研讀其內容可發 現經嚴格之統計檢驗後,真正有改變者只有靜脈血栓增加這一項,其 餘之改變均不具真正之統計意義。而靜脈血栓症本來就是好發於白種 人之疾病。台灣更年期醫學會參考最近三年各項陸續研究報告的發表 及世界重要醫學會之聲明之後,於2004年5月6日再度召集工作小 組會議,正式提出「2004年台灣更年期醫學會荷爾蒙治療指引」,做 為相關醫師處理荷爾蒙治療的依據與參考。以下十點是"2004年台 灣更年期醫學會荷爾蒙治療指引" (Hormone Therapy Guidelines: 2004 Taiwanese Menopause Society Position Statement)

1. 荷爾蒙治療仍是緩解婦女更年期症狀(如熱潮紅、盜汗、心悸、 失眠、陰道萎縮乾澀、尿道萎縮等)最有效的方法。如僅為治療 局部性症狀,如陰道萎縮、性交困難、萎縮性尿道炎,建議使用 **局部性雌激素療法。說明**:目前更年期婦女會使用全身性荷爾蒙 〈口服雌激素 Premarin, Estradiol,口服黃體素 Provera, Utrogestan, Norethisterone 或經皮雌激素 Oestrogel 製劑〉治 療之適應症主要是用在於治療有中度至重度全身或局部症狀(例 如血管舒縮症狀,以及因此而造成之睡眠中斷)之婦女;其次為用 做預防骨質疏鬆症及其併發之骨鬆性骨折,雖然美國食品藥物管 理局核可荷爾蒙療法用於預防骨鬆症,且 WHI 也證實荷爾蒙療法 可減少骨鬆引起的骨折。但荷爾蒙療法有一點點可能增加心臟血 管疾病與乳癌,要用於預防骨鬆症應小心的做個別考量.要預防骨 鬆症,美國預防醫學小組與美國婦產科醫學會不建議用荷爾蒙療 法,可考慮其他方式來預防。在國內,荷爾蒙療法為健保局有幾 付的唯一"預防"骨鬆症之藥物,其他藥物則只有在已發生骨鬆 症骨折後才有給付使用.未有骨折的婦女,如要使用其他藥物預防 骨鬆症,必須自費。治療中度至重度外陰及陰道萎縮症狀,如陰道 乾澀,性交疼痛及萎縮性陰道炎皆為政府核准之所有全身性及局

部性作用荷爾蒙製劑的適應症;但當僅有上述症狀時,通常建議採用局部作用之製劑〈如 Ovestin Cream 或 Premarin Cream〉。

- 2. 在使用荷爾蒙治療之前及長期使用荷爾蒙時,所有的婦女都應接 **受完整的健康及風險評估。說明**:健康評估,包括廣泛的病史評 估〈現有之其它疾病史,乳癌家族史〉、體檢〈乳房觸診,骨盆 腔內診〉以及必要之實驗室檢查〈子宮頸抹片檢查,婦科超音波, 子宮內膜評估,血液檢查含肝臟機能、三酸甘油酯、膽固醇,骨 質密度檢查,乳房超音波或 X 光造影術 > ; 風險評估,包括是否 有心臟病、乳癌、靜脈栓塞、大腸直腸癌、骨鬆症的危險因子。 需要作個別的考量。使用荷爾蒙療法的婦女應於一段時間後再做 整體評估,看是否需要改變治療方式。少數可考慮長期使用荷爾 蒙療法的症狀如下:(一)更年期症狀嚴重的婦女,經說明利弊後, 仍覺得荷爾蒙療法對她來說好處多餘壞處者。(二)有更年期症狀 且有骨鬆症之風險之婦女。(三)有骨鬆症之風險而又無法接受其 他骨鬆症治療方式婦女。
- 3. 雌激素加黃體素治療超過五年以上,發生乳癌危險性便會少許升 高。但乳癌風險升高的現象,並不具統計學上的意義。<u>說明</u>:已 有諸多文獻證明荷爾蒙療法短期(少於五年)使用沒有乳癌增加的 危險. WHI 報告中亦顯示荷爾蒙治療前四年,發生乳癌風險並未增

加(實際上是略為減少但也不具統計意義). 若以該研究之結論為 增加 26% 〈風險比率為 1.26,統計上 95%信賴區間在 0.83~1.92, 差異未具統計意義〉〈註附:95%信賴區間含蓋相等值1時即代表 此差距無意義,因為也有可能風險比率是小於1,只是碰巧此次研 究之統計得到 1.26 之數值〉直接套用於臺灣地區之乳癌年發生率 十萬分之 25 人來說的話,每壹萬名婦女不使用荷爾蒙療法五年後 有 12.5 人會得到乳癌,若這壹萬名婦女去使用荷爾蒙療法五年後 將會有 16 名婦女得到乳癌,平均每年每萬人增加 0.7人〈百分之 0.007人〉,其絕對風險值是相當小的。由於子宮健在之婦女要使 用荷爾蒙治療時一定要在雌激素之外也同時使用黃體素以保護子 宮〈預防子宮內膜之病變〉,實際上經研究已確知,同時使用黃 體素時會讓子宮內膜發生病變之機會將比不使用荷爾蒙治療之婦 女更為降低。當時質疑荷爾蒙治療增加乳癌風險之 WHI 研究再在 2004年提出更新修正報告,在子宮切除之停經婦女使用雌激素 6.8 年後乳癌發生率是逐年減少,而且差距逐步拉大,相當可信,只



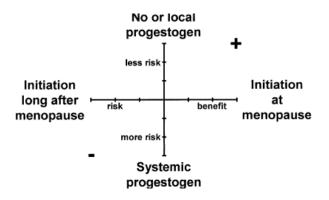
可惜該差距仍未達統計意義。

依此趨

勢再多用幾年,也有可能會達成使用雌激素可有意義減少乳癌發 生機率之結論。

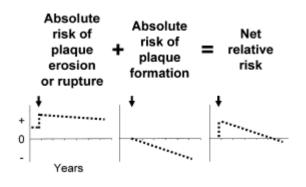
4. 根據 WHI 研究報告顯示,子宮切除之停經婦女使用雌激素,會增加 中風之危險,減少股骨骨折之危險。但使用雌激素 6.8 年以內乳癌的 發生率減少,同時不會影響冠心病發生率。說明:單純使用雌激素之 荷爾蒙治療會減少乳癌發生機率之數據如上圖示〈下方之淡藍色曲線 為使用荷爾蒙治療之婦女〉。對冠狀動脈阻塞性心臟血管疾病之發生 機率是減少的〈風險比率為 0.91,但未達到統計意義〉,腦血管疾 病之中風機率增加〈風險比率為 1.39,95%信賴區間在 0.97~1.99, 也未達到統計意義〉,股骨及脊椎骨骨折發生機率是減少的〈風險比 率為 0.61~0.62,95%信賴區間在 0.34~1.13,也未達到統計意義〉。 但有一重要之觀念必需在此強調及澄清,該研究之對象平均年齡為 63.6歲,是屬於較有可能已開始發生輕微血管病變之年齡,相較於 較年輕之族群〈如剛停經之時,其血管已然發生血管病變之機會相對 較小〉,其血管健康情形之初始狀態不同,對使用荷爾蒙治療之反應 及〈副〉作用自然也不相同。目前的觀念還是認為早期使用〈在血管

尚未發生病變之前〉對血管疾病發生之風險應是越低。如圖示說明。



5. 建議不要為了預防心血管疾病而處方荷爾蒙療法,對停經並保有子宮的婦女,可以使用其他藥物或方法降低心血管疾病。說明:在WHI報告發表之前,有很長一段時期醫學界根據許多長時間且大規模之觀察型研究報告得知使用荷爾蒙治療之婦女發生心臟血管疾病或腦血管疾病之機率或因此等疾病發作而死亡之機率均是下降的,其風險比率約是降為0.39~0.81。但是WHI報告確統計出心臟血管疾病之風險比率為1.29,腦血管疾病之風險比率為1.41,與傳統以來之信念大相徑庭。雖然經嚴謹之統計分析該等風險比率增加之信賴區間均落在不具統計差距意義之範圍,但原先醫學界認定之使用荷爾蒙治療以預防血管疾病之觀念已然面臨挑戰而變成不確定,因此該項適應症目前已被排除。回歸上圖所示之觀念,使用在年輕些且無血管病變之婦女,其保護作用較明顯而風險將減少,反之則初期風險增加,但長期

使用之後之風險仍然可能是下降的。



- 6. 醫師應提供專業諮詢,告知婦女荷爾蒙療法的好處與可能帶來的風險,以決定是否需使用。說明:荷爾蒙療法有利有弊,每個婦女的需求(是否有更年期症狀),期望與危險因子(是否有心臟病、乳癌、靜脈栓塞、大腸直腸癌、骨鬆症的危險因子)都不同。需要作個別的考量,無一體適用的答案。停經婦女應與醫師商量,了解荷爾蒙療法對她的利弊後,再決定是否要使用。使用荷爾蒙療法的婦女應於一段時間後(不超過半年)再做整體評估。看是否需要改變治療方式,針對停經婦女的需求。醫師也應與她討論荷爾蒙之外的其他處置方式。
- 7. 黃體素在主要更年期相關適應症中的用途為保護子宮內膜不受未經拮抗之雌激素的影響,對所有正在使用雌激素療法且子宮完整的婦女,建議醫師處方適當的黃體素,對無子宮的婦女則不應處方黃體素。但黃體素似乎會有明顯促進乳癌及冠心病之不良作用。說明:由目前證據可知,因疾病切除子宮之婦女在使用荷爾蒙治療時,其安全性是較子宮完好之婦女為高。關鍵在於不需要黃體素之使用。然而目

前獲得研究結論所使用之黃體素皆為人工合成之黃體素如 Provera 或 Norethisterone 等,如果使用等同人體內製造之天然黃體素如 Utrogestan 或 Progesterone 時是否會較好?亦即是否較沒有增加血管疾病或乳癌發生之機率呢?目前並無足夠之科學證據可回答此重要問題。不過理論上可以採行之減少風險之策略即為使用局部作用〈由陰道給藥而主要作用於子宮以保護子宮內膜,吸收至全身之劑量極其輕微而避免系統性之副作用〉之天然黃體素,但實用上目前尚無方便可用且便宜之局部作用黃體素可用,其〈副〉作用劑量仍待界定,大規模之臨床使用數據證明尚付之闕如。

8. 在降低停經後發生骨質疏鬆性骨折的危險性方面及降低大腸癌的 危險性方面,荷爾蒙治療的療效已經獲得明確的證實。停經婦女應做 一次 D(E)XA (Spine AP View)之骨密度測定,若確定為骨質疏鬆症, 則建議使用荷爾蒙治療五年以上。說明:WHI 兩篇報告對於大腸直腸 癌症發生機率風險比率為 0.80~1.08,95%信賴區間在 0.32~1.86,減 少發生之差距仍不具統計意義。整體罹癌率〈含乳癌、子宮內膜癌、 及大腸直腸癌〉之風險比率為 0.93~1.03,95%信賴區間在 0.75~1.22, 還是沒什麼改變,所以坊間傳言吃荷爾蒙會致癌之說法,真是大錯 矣! 停經後的婦女,應注意各種骨鬆症之危險因子是否存在,如果有明顯 的危险因子,可檢測其骨質密度來評估;六十五歲以上的老年人,不 論男女,都應有骨質密度檢查,尤其是女性,發生骨折的風險更大, 務必定期做骨質密度檢查。骨質疏鬆症發生骨折的危險因子,包括父 母親曾患有因骨質疏鬆症引起的骨折、體重輕於同年齡的第二十五百 分位、成年期的任何骨折(手腳指、臉骨、顱骨等不算)、四十歲以 前停經、生育年齡中曾有累積達二年以上的無經期者、使用一定量的 類固醇累積六個月以上、失智症已有行動不便者、甲狀腺機能亢進一 年以上者、副甲狀腺機能亢進病史者、肝硬化患者、長期抽菸或喝酒 者、類風濕性關節炎患者(必須使用類固醇)、腎病患者等。骨密度 測定 T 值在-2.5 以下即為骨鬆症之確診,應即刻接受治療。T 值在-2 以下或-1.5以下同時合併一項以上之危險因子也應接受預防性之治 療,如荷爾蒙治療,以防骨鬆性骨折之發生。停經婦女使用荷爾蒙治 療,不論是傳統觀察型研究報告或 WHI 報告均已證實可使骨鬆性骨折 發生之機率下降。其風險比率為 0.27~0.76,95%信賴區間在 0.59~0.92,證據充分。

9. 荷爾蒙治療在停經初期(3年以內)就開始使用,則其效益高且風險低。使用時應考慮劑量較標準量為低的荷爾蒙療法。<u>說明</u>:婦女停經缺荷爾蒙許久之後終將導致骨質疏鬆症與血管疾病之發生,此過程

雖為漸進但初期變化卻相當劇烈,進入更年期在停經前骨質流失率每 年遠不及 1%,但停經後每年流失之骨質可達 2%~3%或更多,血管壁粥 樣病變之比率也直追男性,待血管病變發生後再使用荷爾蒙則可能因 血栓形成而增加風險,因此建議儘早開始使用將會得到最大的好處。 在使用荷爾蒙治療時,應限制採取符合個別婦女之治療目標、效益及 風險的最短療期。應考慮使用劑量較標準為低的荷爾蒙療法。許多研 究已經證實,低劑量荷爾蒙治療其緩解血管舒縮症狀與外陰陰道症狀 的效果以及保存骨質密度的作用和對血脂肪代謝之作用和標準劑量 幾乎相等。其對血凝之影響減少、對乳房作用造成疼痛不適之情形及 對子宮內膜作用造成出血之情形也減少。所謂低劑量者約為標準劑量 之半,例如 Premarin 0.625 mg 為標準劑量,而 0.3 mg 為低劑量; Estradiol 2.0 mg 為標準劑量,而 1.0 mg 為低劑量; Provera 2.5 mg 為標準劑量,而1.5 mg 為低劑量; Norethisterone 1.0 mg 為標準 劑量,而 0.5 mg 為低劑量。

10. 針劑荷爾蒙療法,因其長期使用之療效及危險性仍未確定,不建 議使用。說明:非經口投予的荷爾蒙治療可能有利也有弊,但其長期 使用時的效益風險比,目前仍未獲得證實。 此外有關<u>早發性停經</u>與早發性卵巢衰竭〈指年齡在四十歲以前即已停經之狀態,約佔婦女之百分之一〉都會導致骨質疏鬆症與血管疾病提早發生,但在荷爾蒙治療是否可降低這些疾病的發生率或死亡率方面,目前並無確切的數據資料。其危險效益比在較年輕的婦女中可能較為有利。

目前不可建議在 65 歲之後開始使用荷爾蒙治療作為失智症〈老年癡 <u>呆症〉</u>的初級預防療法,因為對此族群而言,它會升高在後續 5 年間 發生失智症的危險性。荷爾蒙治療在次級預防(即症狀治療)方面似乎 並不具直接的效益或傷害。

結語:荷爾蒙治療利弊互見,因此用藥前應清楚知道其適應症〈目的何在?〉,現階段我們建議它僅適用於停經症狀之治療及骨質疏鬆症之預防。用藥前、後、中也應詳細個別評估其當時之健康狀況及潛在之風險因子,才有以取利驅弊,知所進退。雌激素暨黃體素之療法,對乳癌之風險雖低微,仍需定期接受篩檢;將來若改採局部投與之天然黃體素,或可排除乳癌之風險。有鑑於血管病變乃荷爾蒙治療之不利因素,停經初期骨質快速流失且難以再回復,荷爾蒙治療宜早開始。把握此些準則,荷爾蒙治療將使更年期或停經婦女,身心舒適,青春長駐。