

激素補充治療的一般治理及審核草案

內容

1. 引言
2. 準則摘要
3. 第 1 至 6 項準則
4. 參考資料

引言

更年期治理的發展日新月異。改變生活方式及施用藥物等各種治療方法的利弊，均須向求診婦女解釋清楚，以讓她們作出知情和以實證為基礎的治療選擇。

在香港，採用激素補充治療的婦女相對較少，其中的可能原因主要有兩個。第一個主因是，本港婦女呈現急性更年期徵狀的比率不高，這點已從一項有關華裔婦女出現手術所致停經現象的預測研究得以證實。根據這項研究的結果，華裔婦女出現熱潮紅的比率為 24.2%，遠低於高加索婦女約 70%的預測比率(1)。第二個主因是，本港華裔婦女對更年期的影響或療法認識貧乏(2)。由於本港婦女出現徵狀的比率偏低，加上他們對更年期可能引致的長期併發症缺乏認識，本港華裔婦女可能會較高加索婦女更少就更年期的問題向專業醫療人員尋求意見。

治療費用不可能是本港只有少數婦女接受激素補充治療的原因。醫院管理局轄下門診診所的診症費為 44 元(約 5.68 美元)，當中已包括每次求診可獲配處 6 個月藥物的費用。本港現正接受激素補充治療的停經婦女的比率雖然難以估計，但非正式估計的數字為 3%至 6%之間。目前，市面上已有多種製劑獲准發售。結合型孕馬雌激素(倍美力 *Premarin*, 惠氏 *Wyeth*; 正美 *Jean-Marie* 結合型雌激素, 正美 *Jean-Marie*) 是最常配處的口服雌激素，但口服雌二醇(諾坤復 *Estrofem*, 諾和諾德 *Novo Nordisk*; 補佳樂 *Proginova* , 先靈 *Schering*)及口服雌三醇(歐維婷 *Ovestin* , 歐加農 *Organon*)亦有使用。非口服雌激素則以貼片(康蒙穿皮貼片劑 *Estraderm TTS* , 生達 *Ciba*)及經皮吸收凝膠(愛斯妥凝膠 *Oestrogel* , 友華 *Besins*)的形式發售。市面上有許多種類的合併周期性

口服製劑 (*Prempak*, 惠氏 *Wyeth*; 諾康律 *Trisequens*, 諾和諾德 *Novo Nordisk*; *Femoston*, *Solvay*; 克齡蒙 *Climen*, 先靈 *Schering*; *Dilena*, 歐加農 *Organon*) 可供選擇, 亦有連續合併治療藥物 (諾更寧 *Kliogest*, 諾和諾德 *Novodisk*; 利飛亞 *Livial*, 歐加農 *Organon*), 而合併治療的選擇亦包括貼片 (康蒙穿皮貼片劑 *Estracomb TTS*, 先達 *Ciba*)。根據另一項非正式估計, 激素補充治療產品的銷售額現時約為每年 10,867,000 港元, 而且每年的增幅超逾 25%。(3)

激素補充治療 - 準則摘要

1. 記錄顯示婦女的子宮是否完整, 而無抑制雌激素不應配處給子宮完整的婦女。
2. 記錄顯示激素補充治療的指徵:
在更年期期間 / 之後出現血管舒縮症狀的病人可接受激素補充治療。
3. 記錄顯示已評估絕對禁忌徵, 包括現患的乳癌、急性肝病、靜脈栓塞及現患的子宮內膜癌。
4. 記錄顯示以下病理情況不應施以激素補充治療:
 - (i) 作為患有骨質疏鬆症的婦女的一線治療方法
 - (ii) 作為心血管疾病及腦血管疾病的基本預防方法
5. 記錄顯示應建議接受激素補充治療的病人定期進行乳房 X 光攝影檢查。
6. 記錄顯示應向開始或繼續接受激素補充治療的婦女提供輔導, 以讓其知悉這種療法的可見優點及潛在風險。

對於所有正在接受激素補充治療並在最近 12 個月曾到香港公務員診所配處激素補充治療藥物的婦女而言：

準則 1

記錄顯示婦女的子宮是否完整，而無抑制雌激素不應配處給子宮完整的婦女。

子宮完整的婦女如使用無抑制雌激素，會令不規則出血、子宮內膜增生及子宮內膜癌的風險增加。(4)根據 30 項觀察研究的整合分析，與雌激素非使用者比較，雌激素使用者罹患子宮內膜癌的整體相對風險是 2.3，而持續使用 10 年後的相對風險更增至 9.5。(5)

持續性或周期性(每月使用 12 天)合併使用雌激素及黃體素，可消除所增加的風險。(6,7)每個周期只服用黃體素 10 天，雖可減低所增加的風險，但不能將之消除。(8)植入雌二醇者需長期使用黃體素。(9)

準則 2

記錄顯示激素補充治療的指徵：

在更年期期間 / 之後出現血管舒縮神經症狀的病人可接受激素補充治療。

激素補充治療能有效紓緩與更年期有關的血管舒縮症狀、失眠及泌尿生殖器萎縮症狀。(10,11,12)激素補充治療口服藥物對減輕熱潮紅及夜間盜汗十分有效。(13)

準則 3

記錄顯示已評估絕對禁忌徵，包括現患的乳癌、急性肝病、靜脈栓塞及現患的子宮內膜癌。

激素補充治療的絕對禁忌徵，包括現患的乳癌、現患的子宮內膜癌、靜脈栓塞及急性肝病。(14)

準則 4

記錄顯示以下病理情況不應施以激素補充治療：

- (i) 作為患有骨質疏鬆症的婦女的一線治療方法
- (ii) 作為心血管疾病及腦血管疾病的基本預防方法

「百萬婦女研究」(Million Women Study, MWS)顯示，與對照組比較，接受激素補充治療的婦女罹患乳癌這種致命疾病的情況有所增加，死於此病的相對風險為 1.22。當中，雌激素使用者罹患乳癌的相對風險為 1.30，雌激素與黃體素合併製劑使用者的相對風險則為 2.00。(15)在「婦女健康倡議」(Women's Health Initiative, WHI)研究中，有關雌激素與黃體素合併療法的試驗已經終止，因為試驗組已達乳癌超額風險的上限。只用雌激素的試驗組中罹患乳癌的風險並無顯著上升，但有關試驗其後亦因中風的風險增加而終止。(16)藥物安全委員會(Committee on Safety of Medicines)的結論是，不應再建議以激素補充治療作為預防骨質疏鬆症的一線治療方法，因為這種療法必須長期施用才會對骨骼的新陳代謝產生持久作用，但長期治療卻會增加罹患乳癌的風險。(17)

大規模觀察研究的結果顯示，激素補充治療的使用者因患心血管疾病

致死的風險低於從未接受這種療法的人士。(18)然而，心臟及雌激素／黃體素補充療法(HERS)研究下的第一次隨機控制預測試驗，在進行了4.1年積極治療之後終止，因為所得數據顯示接受激素補充治療的婦女在首年患上冠心病的情況較對照組的為多。(19)WHI認為婦女接受合併激素補充治療弊多於利，因此有關研究在進行了5.2年後提早終止。(16)HERS及WHI研究所得的建議是，不應為減低冠心病風險而向停經婦女施用激素補充治療。

加拿大預防健康護理辦公室(Canadian Task Force on Preventive Health Care)的結論是，有相當證據支持反面建議，即反對向未經證實患上冠狀動脈疾病的停經前婦女施用激素補充治療作為防止心血管疾病引致心肌梗塞及死亡的基本預防方法(D級建議)；但無充分證據支持正面建議，即支持施用激素補充治療作為防止腦血管疾病引致中風及死亡的基本預防方法。然而，由於中風是加拿大婦女的主要致病及致死原因，故應採用高血壓積極治療等其他具有效益的預防措施來代替激素補充治療。(20)經權衡利弊後，該辦公室建議，不應使用雌激素與黃體素合併療法或純雌激素療法，作為更年期婦女防止骨質疏鬆症或心血管疾病／腦血管疾病等慢性疾病的基本預防方法(D級建議)。(21)

準則 5

記錄顯示應建議接受激素補充治療的病人定期進行乳房X光攝影檢查。

根據52 705名乳癌病人及108 411名對照者所編製的國際數據顯示，接受激素補充治療的時間愈長，罹患乳癌的風險便會愈高。(22)有關的超額風險在治療停止後隨即降低，並在終止治療起計5年後消失。

年齡介乎 50 至 70 歲及從未接受激素補充治療的婦女當中，罹患乳癌的累計發病率為每千名婦女中有 45 宗；接受 5 年治療後，風險增幅為每千名婦女再添 2 宗；接受 10 年治療後，風險增幅為每千名婦女再添 6 宗；接受 15 年治療後，風險增幅為每千名婦女再添 12 宗。瑞典的研究證實，接受 10 年激素補充治療後的相對風險介乎 1.4 至 2.43。(23,24)使用黃體素不會降低這個風險，更有若干證據顯示風險不跌反升。(25)

MWS 研究所得的新資料顯示，與對照組比較，接受激素補充治療的婦女罹患乳癌這種致命疾病的情況有所增加，死於此病的相對風險為 1.22。當中，雌激素使用者罹患乳癌的相對風險為 1.30，雌激素與黃體素合併製劑使用者的相對風險則為 2.00。(15)在 WHI 研究中，有關雌激素與黃體素合併療法的試驗已經終止，因為試驗組已達乳癌超額風險的上限。只用雌激素的試驗組中罹患乳癌的風險並無顯著上升，但有關試驗其後亦因中風的風險增加而終止。(16)

準則 6

記錄顯示應向開始或繼續接受激素補充治療的婦女提供輔導，以讓其知悉這種療法的可見好處及可能風險。

早期研究顯示，使用結合型孕馬雌激素的婦女會有血液加速凝固的現象(26,27)，而在 1996 年更發現，接受激素補充治療的婦女患上血栓栓塞的風險有所增加。(28,29,30,31)根據個案對照研究，接受激素補充治療的婦女患上靜脈栓塞的相對風險為 2.1 至 3.6 之間。(28,29,30,31,32,33)藥物安全委員會表示，激素補充治療的非使用者患上血栓栓塞的基線風險是每年每萬名婦女中有 1 名，而使用者的

基線風險則為每年每萬名婦女中有 3 人。(34)

WHI 研究主要測量有關冠心病的數據。經過 5.2 年的跟進後，有關試驗因冠心病(危險比率 1.29, 95%置信區間 1.02-1.63)、中風(危險比率 1.41, 95%置信區間 1.07-1.85)、乳癌(危險比率 1.26, 95%置信區間 1.0-1.59)及肺栓塞的風險增加而告終。(16)

擬藉激素補充治療來減輕更年期徵狀的婦女，應該先與醫生討論這種療法的可見優點及潛在風險，然後才作決定。(21)

參考資料：

1. Haines CJ, Chung THK, Leung DHY. A prospective study of the frequency of acute menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women. *Maturitas* 1994;18:175-81.
2. Haines CJ, Rong L, Chung TKH, Leung DHY. The perception of the menopause and the climacteric among women in Hong Kong and southern China. *Prev Med* 1995;24:245-8.
3. C. J. Haines. The menopause in Hong Kong. First Consensus Meeting on Menopause in the East Asian Region
- 4 Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding(Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
5. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85(2): 304-313.
6. Belchez PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 1994; 330(15): 1062-1071.
7. PEPI. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Writing Group for the PEPI trial. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275(5): 370-375.
8. Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, Mcknought B. (1997) Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclin progestogen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.
9. Gangar KF, Fraser D, Whitehead MI, Cust MP. Prolonged endometrial stimulation associated with oestradiol implants. *British Medical Journal* 1990; 300:436-438.
10. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 1994; 330(15): 1062-1071.
11. Coope J. Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 159-168.
12. PEPI. Writing Group for the PEPI Trial. *Journal of the American Medical Association* 1995; 273: 199-208.
13. Maclennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane Library, Issue 1, 2004.
14. HKCOG Guidelines. Guidelines for the administration of hormone replacement therapy. Published by the Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Number 2 revised January 2003.
15. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.

16. Writing Group for the Women ' s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
17. Professor Duff, Committee on Safety of Medicines. Further advice on safety of HRT: risk-benefit unfavourable for first line use in prevention of osteoporosis.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal oestrogen use and the risk of cardiovascular disease, New England Journal of Medicine 1996; 335: 453-61.
19. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. The randomized trial of oestrogen plus progestogen for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13
20. Recommendation Statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. CMAJ 27, Apr 2003; 170(9): 1388-1340.
21. C. Nadine Wathen, Denice S. Feig, John W. Feightner, Beth L. Abramson, Angela M. Cheung, and the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 11, May 2003; 170(10): 1535-1539.
22. 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 108411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-1059.
23. Persson T, Thurfjell E, Bergstrom R, Holmberg L. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case control study in a cohort of Swedish women attending mammography screening. International Journal of Cancer 1997; 72(5):758-761.
24. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO. Breast cancer risk following long term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. International Journal of Cancer 1999; 81(3):339-344.
25. Schairer C, Roisi R, Lubvin J et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. Journal of the American Medical Association 2000; 283(4): 485-491.
26. Coope J, Thomson JM, Coope J. Effects of " natural oestrogen " replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. British Medical Journal 1975; 4: 139-143.

27. Poller L, Thompson JM, Coope J. Conjugated equine oestrogen and blood clotting: a follow-up report. *British Medical Journal* 1977;1:935-936.
28. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-980.
29. Jick H, derby LE, Myers MW et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogen. *Lancet* 1996; 348: 981-983.
30. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *British Medical Journal* 1997; 514: 796-800.
31. Varas LC, Rodriguez LAG, Cattacruzzi C et al. Hormone replacement and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population based study in southern Europe. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147(4): 387-390.
32. Oge E, Scarabin PY. An assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy, *Drugs and Aging* 1999; 14(1): 55-61.
33. Hemminki E, McPherson K. Value of drug licensing documents in studying the effects of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease. *Lancet* 2000; 355: 566-569.
34. Committee on Safety on Medicines. Current problems in pharmaco-vigilance: a risk of venous thromboembolism with hormone replacement therapy. *Medicine Control Agency* 1996; 22: 9-10.

撰文人：黎永耀醫生

(由衛生署專業發展及質素保證轄下的臨牀審核 / 指引組提供協助)

2004年5月第一版

2005年1月第二版