

**The North American Menopause Society (NAMS)** is pleased to send you information about an important paper entitled “Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial.” It was published today, April 6, 2011, in the *Journal of the American Medical Association*. For your convenience both the [article](#)<sup>1</sup> and the accompanying [editorial](#)<sup>2</sup> are linked here and referenced below.

**NAMS Conclusions:** In this randomized trial, conjugated equine estrogens (CEE) use was associated with a decreased risk of invasive breast cancer and much more favorable results for coronary heart disease (CHD), all-cause mortality, and several other outcomes in younger than in older women. Overall, the observed pattern provides more support for the “timing hypothesis.” The findings highlight the differences between estrogen alone and estrogen plus progestin in terms of breast cancer risk and other chronic disease outcomes, as well as important differences by age group. Whether the reduction in breast cancer risk with CEE alone will apply to all women at menopause and to estradiol or other formulations of estrogen, and whether it will persist with longer-term estrogen use, remains unknown.

**Brief summary of the article:** The final results of the Women’s Health Initiative Estrogen-Alone Trial, reflecting a median of 6 years of treatment and an average of 10.7 years of follow-up, are published in this article. The long-term follow-up and post-stopping findings for this trial have not been previously reported. The authors examined health outcomes in 10,739 women with prior hysterectomy, comparing those randomized to receive CEE treatment versus placebo. The median duration of adherence (taking  $\geq 80\%$  of study pills) to CEE was 3.5 years.

The main outcomes were CHD and invasive breast cancer. In addition, a global index of risks and benefits included CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, colorectal cancer, hip fracture, and death.

**Results:** For the overall study population, there was a significantly *reduced* risk of invasive breast cancer among women randomized to CEE versus

placebo over the 10.7 years of follow-up (23% reduction; HR 0.77; 95% CI, 0.62-0.95). Risk reductions were similar in the treatment and post-stopping periods. In the overall study population, there was no significant effect of CEE on CHD, deep vein thrombosis, stroke, hip fracture, colorectal cancer, or total mortality. However, younger women (ages 50-59 at enrollment) tended to have much more favorable outcomes on CEE than the older women for CHD, heart attack, colorectal cancer, all-cause mortality, and the global index. For heart disease endpoints, risks were 40% to 50% lower with CEE than placebo in women ages 50 to 59 but were higher with CEE than placebo in women ages 70 to 79. For example, for every 10,000 women per year taking CEE, there were 12 *fewer* heart attacks, 13 *fewer* deaths, and 18 *fewer* adverse events for women ages 50 to 59. In contrast, for every 10,000 women per year ages 70 to 79, there were 16 *extra* heart attacks, 19 *extra* deaths, and 48 *extra* adverse events for women taking CEE (*P* values for interaction by age were statistically significant).

<sup>1</sup>LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.

<sup>2</sup>Jungheim ES, Colditz GA. Short-term use of unopposed estrogen. *JAMA* 2011;305:1354-1355.

北米閉経学会 (The North American Menopause Society : NAMS) は、「無作為化比較試験から示された CEE (抱合型エストロゲン) 投与終了後にみられる非子宮摘出閉経女性の健康への影響評価」(“Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial”) というタイトルの重要な論文について紹介した。本論文は 2011 年 4 月 6 日、*the Journal of the American Medical Association (JAMA)* に発表された。本論文<sup>1</sup>と編集コメント<sup>2</sup>のリンクを添付するとともに、以下に意見およびまとめを示す。

**NAMS の結論:** 本無作為化比較試験では、CEE (抱合型エストロゲン) (conjugated equine estrogens: CEE) の使用が浸潤性乳癌のリスク低下と関連していることに加え、冠動脈性心疾患 (CHD)、全死亡率、その他いくつかの健康関連の項目に対して、より若い年齢のエントリー者で好ましい結果と関連づけられることが認められた。全体としては、「ホルモン療法のタイミング仮説」をよりいっそう支持する結果も観察された。本研究で得られた知見のうち、乳癌のリスクおよびその他の慢性疾患に関する影響については、年齢による影響の違いの重要性とともに、エストロゲン単独とエストロゲンおよびプロゲステン併用の場合の影響の違いについても注目されている。CEE 単独投与による乳癌のリスク低下がすべての閉経女性において、さらにはエストラジオールやその他のエストロゲンでも同様に認められるのか、そしてエストロゲンをより長期に使用してもこのような結果が得られるのかについては、いまだ明らかにされていない。

**本研究の概要:** Women’s Health Initiative Estrogen-Alone Trial と呼ばれる、6 年間 (中央値) のホルモン療法を行い、平均 10.7 年間の追跡を行った研究の最終結果が、本研究で示されている。このように長期にわたり、ホルモン療法終了後の健康影響について追跡した研究は、これまでに報告されていなかった。著者らは、子宮摘出前の 10,739 人の女性を無作為に分けて CEE とプラセボによる治療を行い、健康に関する影響の比較検討を行った。CEE のアドヒアランス継続期間 (80%以上投薬を遵守できている期間) の中央値は 3.5 年間であった。

主要評価項目は、CHD および浸潤性乳癌の発生である。それに加えて、global index of risks of benefit (CHD、脳卒中、肺塞栓症、乳癌、結腸直腸癌、腰部骨折および死亡率に関して) もあわせて検討した。

結果: 本研究の全参加者を対象とした解析では、10.7 年間の追跡期間において CEE 治療を行った女性で、プラセボ群よりも浸潤性乳がんの発生が有意に低下した (23%低下; ハザード比 0.77; 95%信頼区間 0.62-0.95)。このリスク低下は、治療継続中も治療終了後も同程度に認められた。研究対象者全体では、CHD、静脈血栓症、脳卒中、腰部骨折、結腸直腸癌、死亡率に関する有意な影響は認められなかった。しかしながら、より若年の参加者 (研究開始時年齢が 50~59 歳) ではそれより年齢の高い参加者と比べて、CHD、心臓発作、結腸直腸癌、全死亡率、および global index に関して、CEE 投与による好ましい影響が認められた。心臓病については、50~59 歳の場合、CEE 投与群のリスクはプラセボ

群よりも 40～50%低かったが、70～79 歳では CEE 投与群のリスクはプラセボ群より高かった。得られた結果を分かりやすく示すと、たとえば 1 年間に 10,000 人の 50～59 歳女性に CEE を投与した場合、心臓病の発症者が 12 人減り、死亡者が 13 人減り、何らかの副作用が出る人が 18 人減ることになる。一方で、1 年間に 10,000 人の 70～79 歳女性に CEE を投与した場合には、心臓病の発症、死亡、副作用の発症がそれぞれ余分に 16 人、19 人、48 人増えることになる（各年齢でのこれらの発生の低下および増加は統計学的に有意である）。

<sup>1</sup> LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1305-1314.

<sup>2</sup> Jungheim ES, Colditz GA. Short-term use of unopposed estrogen. *JAMA* 2011; 305: 1354-1355.