

**Tartu Ülikool**  
**Tervishoiu instituut**

**RAVIJÄRGIMUS JUHUSLIKUSTATUD**  
**HORMOONASENDUSRAVI UURINGUS**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Sigrid Vorobjov**

**Juhendaja:**

**Mati Rahu, PhD, Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja  
biostatistika osakonna juhataja, Tartu Ülikooli tervishoiu  
instituudi külalisprofessor**

**Tartu 2005**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis ja Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonnas.

Tartu Ülikooli rahvatervise kraadinõukogu otsustas 4. mail 2005. a. lubada väitekirja rahvatervise teadusmagistrikraadi kaitsmisele.

Oponent: Toomas Marandi, MD, PhD, Põhja-Eesti Regionaalhaigla vanemarst-  
kardioloog

Kaitsmine: 9. juunil 2005

ISSN 1406-6017

ISBN 9985-4-0439-4 (trükis)

ISBN 9985-4-0440-8 (PDF)

## SISUKORD

MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE PUBLITSEERIMINE .....	4
KASUTATUD LÜHENDID .....	5
LÜHIKOKKUVÕTE .....	6
1. SISSEJUHATUS .....	7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	9
2.1. Mõisted .....	9
2.2. Ravijärgimuse olemus .....	9
2.3. Ravijärgimus uuringutes .....	10
2.4. Ravijärgimus hormoonasendusravi uuringutes .....	12
3. TÖÖ EESMÄRGID .....	14
4. MATERJAL JA METOODIKA .....	14
4.1. Uuringu läbiviimine .....	14
4.3. Andmete statistiline analüüs .....	16
5. TULEMUSED .....	18
6. ARUTELU .....	26
7. JÄRELDUSED .....	30
8. KASUTATUD KIRJANDUS .....	31
SUMMARY .....	37
TÄNU .....	38
PUBLIKATSIOON .....	39
CURRICULUM VITAE .....	60

## MAGISTRITÖÖ MATERJALIDE PUBLITSEERIMINE

Magistritöös esitatud materjalid on avaldatud artiklina:

Vorobjov S, Hovi S-L, Veerus P, Pisarev H, Rahu M, Hemminki E. Treatment Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial. *Maturitas*. In press.

ja on ilmunud järgmiste teaduskonverentside teesidena:

Vorobjov S, Hovi S-L, Veerus P, Hemminki E. Two-year adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial. *Women`s Health and Menopause, 5<sup>th</sup> International Symposium*; 2004 April 21–24; Florence, Italy. Abstract book p. 36.

Vorobjov S, Hovi S-L, Veerus P, Pisarev H, Hemminki E. Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial in an open-label arm. *Tartu Ülikooli sünnitusabi ja günekoloogia õppetool – 200, konverents*; 9.–10.12.2004; Tartu, Eesti. Programm ja teeside kogumik. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2004. p. 42

Vorobjov S, Hovi S-L, Veerus P, Pisarev H, Hemminki, E. Treatment Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial. *Health Technology Assessment Conference*; 2005 June 20-22; Rome, Italy. *Italian Journal of Public Health* 2005.

## KASUTATUD LÜHENDID

HAR	hormoonasendusravi
HR	võrdeliste riskide suhe
MPA	medroksüprogesteroonatsetaat
n	uuritavate arv
p	olulisuse tõenäosus
SD	standardhälve
UV	usaldusvahemik

## LÜHIKOKKUVÕTE

Uuringu edukus oleneb osalejate ravijärgimusest. Madal ravijärgimus vähendab uuringu võimsust ja võib viia valejäreldesteni. Et ravijärgimust tõsta, peab teadma, millised tegurid uuringus osalejate käitumist mõjutavad. Käesoleva uuringu eesmärk oli kirjeldada ravijärgimust pikaajalises randomiseeritud hormoonasendusravi (HARi) uuringus ja selgitada välja, millised tegurid ravijärgimust mõjutavad.

Aastatel 1999–2001 kaasati uuringusse 1823 naist vanuses 50–64 aastat, kes elasid Harjumaal (k.a Tallinnas) või Tartumaal (k.a Tartus). Naised randomiseeriti avatud ja pimeharusse. Pimerharus said nad HARi või platseebot ja avatud harus nende endi teadmisel HARi või ei saanud mitte midagi. Naised osalesid uuringus keskmiselt 3,6 aastat. Osaleja loeti ravi mittejärgivaks, kui ta oli katkestanud uuringuravimi võtmise vähemalt kuueks kuuks ning kontrollrühmas tarvitas HARi vähemalt kuus kuud. Ravijärgimust hinnati Kaplani-Meieri meetodil. Tegurite efekti ravijärgimusele hinnati Coxi võrdeliste riskide suhte ning 95% usaldusvahemikuga.

Uuringu esimesel aastal langes ravijärgimus ligi 50%, sest suur osa naisi ei tulnud järgmise ravimipurgi järele. Järgmistel aastatel ravijärgijate osakaal palju ei muutunud. Kontrollrühma naistest alustasid vähem kui 10% retseptiga väljakirjutatud HARi. Ravi tõenäolisemad katkestajad olid vanemad, madalama haridustasemega, üks kord sünnitanud, ei olnud varem kasutanud suukaudseid kontratseptiive, kehaliselt vähem aktiivsed või ei olnud rahul uuringumeeskonnalt saadud informatsiooniga. Osalejate ravijärgimus olenes uuringuhaiglast ja -arstist. Uuringuravi saanud rühmades olid sagedasemad ravi katkestamise põhjused kõrvaltoimed ja naise soov lõpetada tablettide võtmine. Kontrollrühma naised alustasid HARi peamiselt üleminekuea vaevuste tõttu ja arsti soovitusel.

Ravijärgimus oli madalam kui varasemates samalaadsetes HARi uuringutes, kuid sarnanes lääneriikide tavapraktikas täheldatud tasemega. Kõrgem ravijärgimus seostus noorema vanuse, kõrgema haridustaseme, mittesünnitamise, varasema kontratseptiivide kasutamise ja suurema kehalise aktiivsusega.

## 1. SISSEJUHATUS

Ravijärgimuse all mõistetakse patsiendi soostumist ettekirjutatud raviga ning sooviga neid ettekirjutusi täita. Ravijärgimuse olemus on mitmetahuline ja ei ole ühtsena kirjeldatav, sest sisaldab patsientide isikupäraseid käitumisviise, mida omakorda mõjutavad mitmed tegurid.

Ravijärgimatus on aktuaalne probleem ja sellega kaasnevad nii meditsiinilised kui majanduslikud tagajärjed, mille ulatus ja tõsidus sõltuvad konkreetse ravimi omadustest ja haiguse eripärast. Ennetavas ravis segavad tervete inimeste ravijärgimust võimalikud kõrvaltoimed, pidev tablettide võtmine häirib igapäevast elukvaliteeti ja ravist saadav kasu ei pruugi olla selgelt tajutav või see ilmneb alles aastate pärast (1). Krooniliste haiguste puhul jääb ligikaudu pool väljakirjutatud ravimitest võtmata (2). See kahandab raviefekti ning tingib ülemääraseid diagnostilisi ja raviprotseduure, põhjustades majanduslikke kulusid (3). Nakkushaiguste puhul kaasneb ravi ettekirjutuste eiramisega haiguse prognoosi halvenemine, nakkuse leviku ning ravimresistentse haigustekitaja arenemise oht.

Ravimiuuringu edukus oleneb osalejate ravijärgimusest. Madal ravijärgimus vähendab uuringu võimsust ning võib viia valede järeldusteni (2). Ravijärgimust tuleb hinnata otsustamaks, kas saadud uuringutulemusi on võimalik üldistada ravimi omadustele või on tulemused mõjutatud osalejate puudulikkusest ravimi tarvitamisest. Ravijärgimuse tõstmiseks on vaja teada, millised tegurid osalejate käitumist mõjutavad. Ometigi ei ole üldjuhul võimalik saavutada osalejate saajaprotsendilist ravijärgimust. Ravimitööstuse kiire arengu põhjal viimastel kümnenditel võiks eeldada, et antud teemat on juba põhjalikult käsitletud. Ent tuhandete ravimiuuringutega võrreldes on ravijärgimatuse olemust ja selle probleemi lahendamise meetodeid siiski vähe käsitletud (4). Olukorra teadvustamiseks on Maailma Tervishoiuorganisatsioon avaldanud tõendus põhise ülevaate, mis käsitleb ravijärgimatuse problemaatikat pikaajalises ravis ja kasutusel olevaid patsientide mõjutamise viise (5). Ülevaates jõuti järeldusele, et ei ole vaja otsida süüdlasi ei patsientide ega meditsiinitöötajate hulgast. Olukorda saab muuta, kui mõistetakse, miks ja kuidas niisugune nähtus tekib. Ravijärgimuse edendamine peaks põhinema patsiendi ja meediku vahelisel koostööl, milles rakendatakse eri valdkondade (meditsiini, psühholoogia ja pedagoogika) teadmisi.

Üleminekuea vaevuste leevendamiseks on hormoonasendusravi (HARi) laialdaselt kasutatud juba aastakümneid, kuid paljudes uuringutes mainitakse üksnes, et naised võtavad ravimeid ettenähtust vähem või katkestavad ravi sootuks. Ravijärgimust ja seda mõjutavaid tegureid on põhjalikult uuritud eelkõige tavapraktikas, ent HARi kliinilistes uuringutes on sellele vähem tähelepanu pööratud, mis ajendaski antud teemat lähemalt uurima. Magistritöö püüab anda omapoolse panuse ravijärgimuse uurimisse, kirjeldades Eesti ühes suurima valimiga juhuslikustatud mõjutusuuringus “Üleminekuiga ja naiste tervis” osalejate ravijärgimust ja seda mõjutavaid tegureid.



## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Mõisted

**Ravijärgimus** (ingl *treatment adherence, compliance, concordance*) (eesti keeles kasutatakse veel "ravisooatumuse" mõistet) on patsiendi nõusolek ettekirjutatud raviga ning tahe ettekirjutisi täita (6). Mõistet kasutatakse uuringutes, kirjeldamaks osalejate hoolikust ravi järgimisel vastavalt uuringuprotokollis määratule (7,8). Enamasti loetakse ravijärgivaks patsiendiks seda, kes on tarvitanud uuringu vältel vähemalt 80% ettenähtud ravimist (9-11). Protsent väljendab võtmisele kuulunud tablettide ja võetud tablettide arvu suhet.

**Juhuslikustatud mõjutusuuring** (ingl *randomised prevention trial*) on uuring, mille eesmärk on hinnata haigust ennetavate tegevuste või toimeainete efekti ning milles on juhuslikustamise e random(is)eerimise tulemusel igal uuringus osalejalt võrdne võimalus sattuda testrühma või kontrollrühma, et nad erinevad teineteisest ainult mõjutusviisi (ekspositsiooni) poolest (12).

**Hormoonasendusravi (HAR)** (ingl *postmenopausal hormone therapy*) on östrogeeni(de) ja gestageeni kombinatsiooni kasutamine naistel sümptomaatiliseks või preventiivseks raviks (13).

### 2.2. Ravijärgimuse olemus

Ravijärgimatus on sama vana nähtus kui ravimite määramise tava. Väidetavalt oli juba Hippokrates maininud, et patsiendid ei pruugi võtta ravimeid ettemääratud viisil, isegi kui nad kinnitavad vastupidist (14). On patsiente, kes võtavad ravimeid aeg-ajalt, mõned neist katkestavad tablettide võtmise ajutiselt, teised lõplikult, kolmandad ei pea vajalikuks vaevuste kadudes ravi jätkata (15,16). Uuringud on näidanud, et keskmiselt kolmandik patsientidest järgib arsti ettekirjutusi korrektselt, kolmandik enam-vähem ning kolmandik üldse mitte (14).

Ravijärgimuse olemus on keerukas kogum paljudest teguritest, mille seletamiseks on püütud luua mitmesuguseid teoreetilisi mudeleid (17). Sotsiaal-kultuuriline keskkond mõjutab inimeste tervisekäitumist ja kujundab arvamust ravi vajalikkuse ja

selle võimaliku toime kohta (18). On leitud, et patsiendi suhtumine ravisse mõjutab tugevalt hilisemat ravijärgimust (19). Mida teadlikumana patsient ennast tunneb, seda suurema tõenäosusega järgib ta ravi ettekirjutusi korrektselt (14).

Ravimite korrapäratu tarvitamise probleem tõuseb päevakorrade eriti siis, kui ravimeid tuleb manustada pikema perioodi vältel (16). Kui patsient eirab ravinõudeid, erineb tema haiguse prognoos ravinõudeid järgivate patsientide omast. Näiteks üks põhjusi, miks kõrgeenenud vererõhk ravile ei allu, võib kuni 50%-l juhtudest olla patsientide puudulik ravijärgimus (20). Olukord on keerukam nakkushaiguste puhul, sest ravinõuete eiramine võib ohustada lisaks patsiendile endale veel teisi inimesi. Näiteks tuberkuloosi kontrolli all hoidmine sõltub järjepidevast tõhusast ravist. Ravi ettekirjutuste täitmata jätmise korral püsib teiste inimeste nakatamise oht ja võib välja kujuneda ravimresistentne tuberkuloos. Ravijärgimatus ei tarvitse sõltuda terviseseisundist või haiguse raskusastmest. Näiteks rinnanäärmevähi korral tamoksifeenravi saavate patsientide hulgas jääb korrektselt ravi järgivate patsientide osakaal alla kolmveerandi (21). On leitud, et siirdatud organi äratõukereaktsiooni üks võimalikke tekkepõhjusi on ravijärgimatus immunosupressorite manustamisel (22).

Samas ei ole ravijärgimatus alati tingimata negatiivse mõjuga. Olukorras, kus ravim on patsiendile sobimatu ning põhjustab häirivaid ja meditsiinilist sekkumist nõudvaid kõrvaltoimeid, võib puudulik ravijärgimus vähendada ohtu tervisele ja järjekordseid kulutusi (23).

### **2.3. Ravijärgimus uuringutes**

Juhuslikustatud uuringut peetakse epidemioloogiliste uuringute kuldseks standardiks, sest see võimaldab hinnata ravimeetodite põhjuslikku efekti. Uuringu edukus oleneb osalejate ravijärgimusest. Madal ravijärgimus vähendab uuringu võimsust ning võib viia valejäreldesteni. Näiteks ravijärgijate vähenemine 20% tingib vajaduse suurendada valimit enam kui 50% (8). Sajaprotsendilist ravijärgimust ei ole siiski võimalik saavutada. Pikaajaliste uuringute tulemused on näidanud ravijärgimust vahemikus 4–92%, keskmiselt 56–65% (24).

Puudulikku ravijärgimust põhjustavad mitmed tegurid: juurdunud harjumusi on raske muuta, ei mõisteta uuringujuhiseid, loobutakse uuringus osalemisest, uuringuravimit saavasse rühma määratud isik ei soovi alustada ravimi võtmist või

vastupidi – isik, kes ei pea ravimeid võtma, alustab seda omal soovil (8). Raskusi ravinõuete järgimisel esineb rohkem nendes uuringutes, kus ravimit peab võtma mitu korda päevas ja osaleja peab ise ravimit manustama (ingl *self-administer*) (25). Uuringus osaleja käitumist mõjutavad võimalikud kaasnevad kõrvalefektid. Kaebusteta patsientidel võib negatiivse kõrvalefekti tekkimine ravijärgimust halvendada, ja vastupidi – kui ravim enesetunnet parandab, on tõenäone, et ravi järgitakse korralikult (26). Teatav mõju uuringus osaleja käitumisele on platseebol – osaleja teadmatus võib hakata ravimi võtmist segama (25). Ravijärgimust mõjutab uuringu kestus: mida lühem uuring, seda paremini ravinõudeid järgitakse (8).

Loomulikult sooviksid uurijad kaasata uuringusse ainult neid osalejaid, kes järgivad hoolsalt uuringuprotokollide nõudeid. Kuid sel juhul ei oleks tulemused üldistatavad, sest ravi järgivad ja mittejärgivad osalejad erinevad üksteistest, sõltumata uuringuravimi toimest (27,28). Seda erinevust kinnitab tõik, et korrektselt ravimeid võtvatel patsientidel on üldjuhul paremad uuringutulemused, hoolimata sellest, kas nad said aktiivset ravimit või platseebot (29).

Ravijärgimust hinnatakse uuringutes mitmesuguste meetoditega. Enamlevinud on küsimustikud, päevikud, intervjuud, järelejäänud tablettide ülelugemine, ravimi metaboliitide ja markerite määramine kehavedelikes ning ravimite elektroonsete lugejate kasutamine (ingl *electronic medication event monitoring system*) (7,15,24, 30,31). Lihtsaim ja odavaim on patsiendi küsitamine, kuid peab arvestama, et patsiendid võivad rääkida seda, mida arst nende arvates kuulda tahaks (15). Tablettide ülelugemist kasutatakse tarvitatud tablettide hulga kindlaksmääramiseks. Mitmetes uuringutes on tablettide ülelugemist peetud üldjoontes usaldatavaks meetodiks (seda kontrolliti teiste meetodite kaudu), ent on ka leitud, et nii võib tegelikku ravimite tarvitamist üle hinnata (24). Ravimi ja selle metaboliitide määramine seerumis või uriinis on üks objektiivsemaid meetodeid, kuid tulemused on mõjutatud patsientide individuaalsusest, analüüsi võtmise ajast ning viimase ravimiannuse manustamise ajast (eriti lühema poolestusajaga ravimite puhul) (7,27).

Oht tulemusi üle hinnata võib tekkida juhul, kui ei arvestata niinimetatud valgekitli-ravijärgimuse (ingl *white-coat adherence*) võimalusega. See on olukord, kus patsient hakkab ravimeid võtma vahetult enne visiiti arsti juurde (30). Lisaks on need mõõdetavad näitajad kasutatavad ainult teatud ravimite korral, neid ei saa kasutada platseeborühmas, ning piiravateks teguriteks on analüüside võtmise võimalikkus ja kulutused. Mõnel juhul on lisatud uuringuravimile keemilist markerit (digoksiini,

fenobarbitaali), et ravijärgimust hinnata markeri kontsentratsiooni järgi plasmas (32,33). Ravimite elektroonsete lugejate kasutamist peetakse kõige tänapäevasemaks ja sobivaimaks meetodiks. See on seade, mis salvestab kellaaja ja kuupäeva iga kord, kui ravimipurk avatakse ja suletakse (31). Elektroonseid lugejaid on mitmesuguseid, sõltuvalt ravimi manustamise viisist ja pakendist, kuid põhimõte on neil üks – mõõta võetud ravimi hulka. Meetod on üsna kulukas: ühe elektroonse lugeja kasutamise kulu on ligikaudu 10 USA dollarit kuus (30). Seega tuleb uuringu eesmärgi ja võimalusi arvestades leida optimaalseim viis ravijärgimuse hindamiseks.

#### **2.4. Ravijärgimus hormoonasendusravi uuringutes**

Hormoonasendusravi on enamikus lääneriikides aastakümneid kasutatud ning üleminekueas naiste hulgas laialt levinud. Üheksakümnendatel aastatel kasutasid USA-s HARi ligikaudu pooled üleminekueas naised (34) ning peaaegu sama paljud Soomes (35). Teistes Euroopa riikides on HARi kasutajate hulk mõnevõrra väiksem (36,37). Hormoonravi populaarsus põhines valdavalt vaatlusuuringute tulemustel. Leiti, et lisaks üleminekuea kaebuste ärahoidmisele on naissuguhormoonidel positiivne mõju osteoporoosi ja vereringehaiguste ennetamisele ning mälu funktsiooni paranemisele. Ravimeid soovitati kasutada pikaajaliselt kõigil üleminekueas naistel. Pärast mitmete uuringute tulemuste avaldamist (11,38–41) on jõutud järeldusele, et head tulemused olid mõjutatud süstemaatilise veast. Hormoonravi tarvitajad olid juba algselt, enne ravi alustamist tervemad. Enamasti on HARi tarvitajad teiste üleminekueas naistega võrreldes kõrgema haridusega, terviseteadlikumad, tegelevad rohkem spordiga, toituvad tervislikumalt ning pööravad oma tervisele suuremat tähelepanu (42). Praegu ollakse seisukohal, et HAR on näidustatud ainult üleminekuea kaebuste leevendamiseks ravi minimaalse kestuse ja madalaima efektiivse doosiga (43).

Eesti uuringuga sarnast kavandit ja sama ravimit on kasutanud kolmes USA uuringus – PEPI uuring (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial*) (9), HERSi uuring (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) (10), WHI uuring (*Womens` s Health Initiative trial*) (11). Nendes uuringutes hinnati ravijärgimust patsiendi küsitlemise ja tablettide ülelugemisega. Osaleja loeti ravi järgivaks, kui ta oli võtnud uuringu jooksul vähemalt 80% määratud ravimist. Hormoonravi rühmas oli

esimesel kahel aastal ravi järgivate naiste hulk ligikaudu 80%, kolmanda aasta lõpuks langes see 75%-le (9–11). Platseeborühmas oli ravi järgivate naiste osakaal esimesel aastal kõrgem, ulatudes 90%-ni, kolmanda aasta lõpuks jäi see vahemikku 70–80% (9–11). Kliinilistes uuringutes on ravijärgimus üldjuhul kõrgem kui tavapraktikas (44,45). Igapäevaelus katkestavad esimesel aastal ravi ligi pooled naised, kolmandik võtab hormoontablette kaks aastat ning hiljem jääb ravi järgivate naiste osakaal üldjoontes samaks (46,47).

HARi mõju tervisele on randomiseeritud uuringutes käsitletud põhjalikult, kuid vähem on tähelepanu pööratud ravijärgimuse olemusele ja seda mõjutavatele teguritele. Enamasti piirduakse vaid ravijärgijate osakaalu kirjeldamisega. Veel vähem on andmeid Ida-Euroopa riikide naiste kohta (48). Tavapraktika põhjal soodustavad ravijärgimust HARi puhul noorem iga, hilisem menopaus, mittedünnitamine, hüsterektomia, varasem kontratseptiivide kasutamine, kõrgem haridustase, regulaarne keheline aktiivsus ja madalam kaaluindeks (49–53). Lisaks ülaltoodud teguritele on leitud, et pikemaajaline HARi kasutamine on mõjutatud eelkõige naise seisukohtadest ning arsti- ja patsiendi vahelisest sobivusest (54).

### **3. TÖÖ EESMÄRGID**

Käesoleva uurimistöö eesmärgid on:

- 1) mõõta ravijärgimust pikaajalises randomiseeritud HARi uuringus,
- 2) selgitada välja ravijärgimust mõjutavad tegurid.

### **4. MATERJAL JA METOODIKA**

#### **4.1. Uuringu läbiviimine**

Käesolev uuring on osa Eestis korraldatud randomiseeritud mõjutusuuringust “Üleminekuiga ja naiste tervis”, mille eesmärk oli välja selgitada HARi kohene ja pikaajaline mõju postmenopausis naiste tervisele, elukvaliteedile ja tervishoiuteenuste kasutamisele (55). Uuring korraldati Tervise Arengu Instituudi (varem Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudi) ja STAKESe (Sotsiaal- ja Tervishoiualaste Uuringute Uurimis- ja Arenduskeskuse, Soomes) ühistööna. Uuringus osalesid SA Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik, AS Lääne-Tallinna Kesksaigla Pelgulinna naistenõuandla ning AS Ida-Tallinna Kesksaigla naistekliiniku nõuandla. Uuringu kiitsid heaks Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee (protokoll nr 2, 22.01.98) ja Tampere Ülikooli Eetikakomitee Soomes (protokoll nr 95194, 12.10.95).

Aastatel 1999–2001 kaasati uuringusse 1823 naist vanuses 50–64 aastat (45–60-aastased naised eeluuringus), kes elasid Harjumaal (k.a Tallinnas) või Tartumaal (k.a Tartus). Uuringus osalejad juhuslikustati avatud ja pimeharusse, mis jagunesid omakorda kaheks rühmaks: avatud harus hormoonravi ja kontrollrühmaks ning pimeharus platseebo- ja hormoonravi rühmaks. Osalema nõustunud naine läbis tervisekontrolli vastavalt uuringusse kaasamise kriteeriumitele. Pärast selgituste saamist HARi võimalike hüvede ja riskide ning uuringu korralduse kohta kirjutas naine alla teadlikule nõusolekule. Seejärel avati juhuslikustamise ümbrik, kus oli kirjas rühma kuuluvus. Uuringuga liitumisel sai iga naine numbrikoodi ning kõigis edasistes protseduurides ja küsimustikes oli igäüks anonüümne ning eristatav vaid koodi järgi. Uuring oli topeltpime: pimeharus ei teadnud uuringu ajal ei uuringuarst

ega uuritav naine, kas ta sai platseebot või HARI. Uuringu lõppedes, pärast viimast arstlikku läbivaatust, saadeti naisele hiljemalt kuu jooksul kiri, milles teatati, millist ravimit ta sai. Juhul kui naine visiidile ei tulnud, saadeti talle kiri siis, kui kõik naised olid uuringu lõpetanud. Uuringut ja selle tavapäratut juhuslikustamise meetodit on põhjalikult kirjeldanud Hemminki jt (55).

Avatud haru hormoonravirühma naised (n=503) said pidevat suukaudset östrogeeni ja gestageeni kombineeritud preparaati, mis sisaldab 0,625 mg konjugeeritud östrogeene ja 2,5 mg medroksüprogesteroonatsetaati (MPA), või 5,0 mg MPA-d, kui menopausist oli möödas alla kolme aasta (Prempro; Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA, USA). Pimeharu hormoonravirühma naised (n=415) said sama aktiivset ravimit või platseebot (n=381). Avatud haru kontrollrühma naised (n=524) ravimeid ei saanud.

Uuringuravimite kohta peeti andmebaasi vastavalt heade kliiniliste tavade nõuetele (56). Arvestust peeti uuritava ravimi varude ja kasutamise kohta isikuti ning kasutamata jäänud ravimi kõrvaldamise kohta. Arvestus kajastas kuupäevi, koguseid, partii- ja seerianumbreid, kõlblikkuse aegu ning uuritavale ravimile ja uuringus osalejatele määratud tunnuskood. Igal ravimipurgil oli kodeeritud number, mis võimaldas pimeharu kaasamist ning andis ühtlasi ülevaate, millal konkreetse ravimipurgiga midagi toimus. Kord aastas tehti inventuur, et kontrollida andmete vastavust uuringuarsti ja -ämmaemanda andmetega.

Esimesed ravimipurgid sisaldasid 90 tabletti kolmeks kuuks, hiljem oli purgis 215 tabletti seitsmeks kuuks. Seejärel paluti naisel tulla järgmise ravimipurgi järele. Kui naine uue ravimipurgi järele ei tulnud, võeti temaga telefonitsi ühendust või saadeti meeldetuletus posti teel. Osalejatel oli lubatud taasalustada ravimi tarvitamist, kuid neil paluti uuringu korraldajaid kindlasti teavitada ravi katkestamise ja taasalustamise põhjustest ning kuupäevast. Kontrollrühma naistel paluti informeerida HARI alustamisest ning teatada preparaadi nimi, ravi kestus ja alustamise põhjused.

Esiialgu oli uuringuravimi kasutamine plaanitud viiele aastale. Erinevate HARI-uuringute tulemuste avaldamise järel ja üldsuse seisukohtade muutumise tõttu pikaajalise ravi suhtes otsustati ravi kestust lühendada neljale aastale (11,38–41). Kuid uuringu andmejärelvalve komitee soovitusel otsustati ravimi tarvitamine täielikult lõpetada ning uuring peatati ennetähtaegselt 2004. aasta mais. Naised jõudsid uuringus osaleda keskmiselt 3,6 aastat.

Aasta pärast uuringuga liitumist saadeti naistele küsimustik, millega kutsuti neid iga-aastasele arstlikule läbivaatusele ning küsitleti üldise enesetunde, meeleolu, tervises seisundi ja toimetuleku kohta. Lisaks iga-aastastele ankeetidele saadeti osalejatele sünnipäevakaardid ja uuringu sõnumilehed. Sõnumileht oli uuringu korraldajate koostatud infoleht, mille eesmärk oli anda tõendus põhised teavet hormoonravi ja teiste samalaadsete hormoonravi-uuringute kohta ning ülevaadet toimuvast uuringust. Naistekliinikutes olid osalejatele regulaarsed uuringuämmaemandate telefonitunnid, et vajadusel saada konsultatsioone.

Taustaandmed koguti uuringuga liitumise küsimustikest. Küsimused kehalise aktiivsuse ja uuringuga rahulolu kohta koguti esimese aasta ankeetidest. Informatsiooni läbitud visiitide ja küsimustikele vastamise kohta kasutati analüüsis iseseisvate tunnustena, et uurida ravijärgimuse seost teiste uuringureeglite järgimisega. Analüüsis kasutati andmeid selle kohta, kas osaleja on käinud kahel esimesel arstivisiidil ja vastanud kahele esimesele küsimustikule. Et naised osalesid uuringus erineva aja vältel, kuid rohkem kui kaks aastat, siis kasutati analüüsis just kahte esimest aastat. Uuringuravimi tarvitamise kohta saadi informatsiooni uuringuämmaemandate iganädalastest aruannetest, iga-aastastest postiküsitlustest ja osalejate iga-aastastel visiitidel arsti juurde. Puuduvate andmete korral võeti naisega ühendust telefoni või posti teel. Retseptiga väljakirjutatud HARi kohta saadi informatsiooni Eesti Haigekassa andmebaasist.

### **4.3. Andmete statistiline analüüs**

Statistiline analüüs tehti andmetöötluspaketiga *R for Windows* (versioon 2.0.1) (57). Statistiliste meetodite valikul lähtuti tunnuste iseloomust ja sellest, et andmeid oleks võimalik võrrelda teiste samalaadsete uuringute tulemustega.

Ravimi tarvitamise kirjeldamiseks jagati osalejad vastavalt uuringu vältel võetud tablettide hulgale madala (1–19%), keskmise (20–79%) ja kõrge (80–100%) ravijärgimisega rühmadesse (58). Protsent väljendab võetud tablettide arvu ja võtmisele kuulunud tablettide arvu suhet. Kontrollrühma naised ravi ei saanud, nende puhul väljendab protsent uuringus osaletud aega ilma HARita. Arvutused põhinevad eeldusel, et naine on ära tarvitanud kõik tema käes olnud tabletid juhul, kui ta ei ole teatanud vastupidisest.



Käesolevas uuringus loeti osaleja ravi mittejärgivaks, kui ta oli katkestanud uuringuravimi võtmise vähemalt kuueks kuuks ning kontrollrühmas olles tarvitas HARI vähemalt kuus kuud. Ravijärgijate osakaalu neljas uuringurühmas erinevatel ajamomentidel hinnati Kaplani-Meieri meetodiga (59). Eri tegurite efekti ravijärgimusele hinnati Cox'i võrdeliste riskide suhte (ingl. *hazard ratio* – HR) ja selle 95% usaldusvahemiku abil. Uuringuravimit saavaid rühmi ja kontrollrühma analüüsiti teineteisest eraldi, sest ravijärgimuse all mõisteti erinevat käitumist – ravirühmas ravimi võtmist ning kontrollrühmas ravimi mittevõtmist, mida omakorda võivad mõjutada eri tegurid. Taustategureid ning küsimustike vastuseid analüüsiti eri mudelitega, sest küsimustike vastuste hulgas oli puuduvaid väärtusi ning nende ühendamise taustaandmetega oleks vähendanud mudeli põhjal saadud hinnangu täpsust. Statistilise olulisuse hindamisel kasutati kriteeriumit  $p < 0,05$ .

## 5. TULEMUSED

Tabel 1 kirjeldab uuringus osalejaid ja nende jaotumist nelja uuringurühma. Naiste keskmine vanus uuringuga liitudes oli 59 aastat ning nende menopaus oli alanud keskmiselt 50. eluaastal. Pisut üle poole naistest olid keskharidusega ning abielus või vabaabielus. Hüsterektoomiate sagedus uuringus osalejate hulgas oli madal (13%) ning varasem suukaudsete kontratseptiivide kasutajate hulk oli väike (7%). Vastanutest 70% olid mittesuitsetajad ning 15% praegused suitsetajad.

Tabel 2 annab ülevaate naiste jaotusest ravijärgimuse alusel, vastavalt võetud tablettide osakaalule kogu uuringu vältel ning igal uuringuaastal eraldi. Naised osalesid uuringus erineva aja vältel. Esimese aasta lõpuks olid vähem kui pooled naised võtnud üle 80% ettenähtud tablettidest. Teise aasta lõpuks oli kõrge ravijärgimusega naiste arv langenud ligikaudu 15% kõigis uuringuravimit saavates rühmades. Järgmisel kahel aastal enam suuri muutusi ei toimunud. Uuritavate hulk, kes ravimit üldse ei tarvitanud või võtsid ainult mõned tabletid (vähem kui 1% määratud ravist), oli esimesel aastal alla 10% kõigis ravirühmades. Samal ajal teise aasta lõpuks oli neid, kes ravimit ei tarvitanud, juba üle 40%. Kontrollrühma protsendid kirjeldavad uuritavate hulka, kes ei võtnud hormoonravimit ning see püsis 90% ümber kogu uuringu vältel.

Kaplani-Meieri kõvera abil kirjeldatakse uuringu vältel ravirühmades tõenäosust jätkata ravimi võtmist ning kontrollrühmas tõenäosust ravi mitte alustada (joonis 1). Märkatav langus kõikides ravirühmades toimus esimese aasta teisel poolel, kui suur osa naisi ei tulnud järgmise ravimipurgi järele. Aktiivset ravi saanud rühmi iseloomustas sarnane trend, veidi suurem katkestajate osakaal oli platseeborühmas, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Neljanda aasta lõpuks oli rohkem kui 60% naistest katkestanud uuringuravimi võtmise vähemalt kuueks kuuks. Vähem kui 10% kontrollrühma naistest võttis retseptiga väljakirjutatud HARi vähemalt kuus kuud. Tsenseeritud vaatlused tähistavad uuringus osaleja vaatlusaja lõppemist mingil põhjusel ning neil ei toimunud uuritavat sündmust.

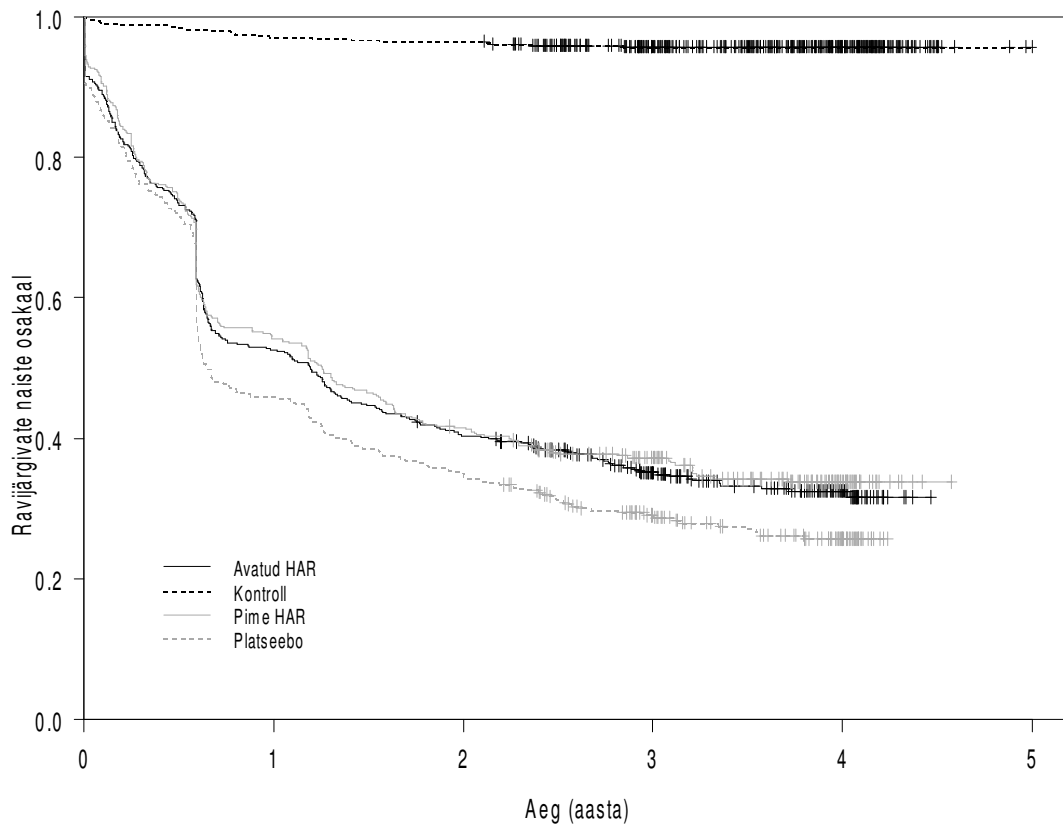
**Tabel 1. Uuringus osalejate taustaandmed neljas uuringurühmas**

	Pimeharu		Avatud haru	
	HAR n=415	Platseebo n=381	HAR n=503	Kontroll n=524
Uuringuga liitumisel keskmine vanus aastates (SD <sup>1</sup> )	58 (4)	59 (4)	59 (4)	59 (4)
Menopausi alguse keskmine vanus aastates (SD <sup>1</sup> )	50 (4)	50 (4)	50 (4)	51 (4)
Keskmine kaaluindeks (SD <sup>1</sup> )	27 (5)	27 (4)	27 (5)	27 (5)
Haridustase (%)				
Põhiharidus	46 (11)	41 (11)	47 (9)	63 (12)
Keskharidus	234 (56)	221 (58)	281 (56)	291 (56)
Kõrgharidus	135 (33)	118 (31)	175 (35)	170 (32)
Perekonnaseis (%)				
Vallaline	28 (7)	24 (6)	25 (5)	28 (5)
Abielus/vabaabielus	256 (62)	229 (60)	321 (64)	326 (63)
Lahutatud	73 (18)	67 (18)	87 (17)	89 (17)
Lesk	54 (13)	60 (16)	67 (14)	78 (15)
Sünnituste arv (%)				
0	30 (9)	27 (9)	37 (9)	41 (10)
1	72 (22)	76 (24)	105 (26)	123 (29)
2	172 (51)	160 (51)	211 (51)	196 (45)
3–7	61 (18)	50 (16)	56 (14)	71 (16)
Hüsterektoomia (%)				
Jah	46 (11)	48 (13)	68 (14)	71 (14)
Ei	356 (89)	323 (87)	423 (86)	436 (86)
Suukaudsed kontratseptiivid (%)				
On kasutanud	38 (15)	25 (11)	39 (13)	25 (8)
Ei ole kasutanud	221 (85)	202 (89)	260 (87)	296 (92)
Suitsetamine (%)				
Mittesuitsetaja	279 (67)	273 (71)	351 (70)	377 (72)
Suitsetaja	67 (16)	52 (14)	68 (13)	88 (17)
Endine suitsetaja	16 (17)	56 (15)	83 (17)	58 (11)

<sup>1</sup>SD – standardhälve.

**Tabel 2. Naiste jaotumine (%) kõrge ( $\geq 80$ ), keskmise (20–79), madala (1–19) ja ülimaldala (<1) ravijärgimusega rühma vastavalt neljas uuringurühmas**

	Uuringurühm	Arv	Naiste osakaal (%)			
			<1	1–19	20–79	$\geq 80$
1. aasta	Pime HAR	414	6	10	38	46
	Platseebo	381	10	9	46	36
	Avatud HAR	502	7	11	36	46
	Kontroll	524	0	2	6	92
2. aasta	Pime HAR	413	39	4	26	31
	Platseebo	380	49	4	22	25
	Avatud HAR	502	39	4	23	34
	Kontroll	523	0	3	5	92
3. aasta	Pime HAR	330	34	2	23	41
	Platseebo	305	44	2	25	29
	Avatud HAR	390	35	1	25	39
	Kontroll	447	1	3	7	89
4. aasta	Pime HAR	165	11	3	30	56
	Platseebo	159	30	4	24	42
	Avatud HAR	208	19	3	32	46
	Kontroll	235	1	1	10	88
Kogu uuringu vältel	Pime HAR	415	8	29	34	30
	Platseebo	381	10	31	36	23
	Avatud HAR	503	7	29	33	30
	Kontroll	524	0	2	7	92



**Joonis 1. Aeg uuringuravi katkestamiseni (Kaplan-Meieri meetodil) ravirühmades või hormoonravi alustamiseni kontrollrühmas. (Püstised jooned tähistavad tsenseeritud vaatlusi.)**

Avatud haru hormoonravirühmale arvutati Kaplan-Meieri hinnang ravijärgimuse tõenäosusele koos 95% usaldusvahemikuga (tabel 3). Hinnang võimaldab teha üldistusi tavapraktikale, kui suur on tõenäoline hormoonravi jätkajate osakaal mingil ajamomendil. Nende tulemuste põhjal võib väita, et hormoonravi alustanutest võtab ravimit esimese aasta lõpuni hinnanguliselt 48–57%. Kuid üldistuste tegemisel peab arvestama lisategurite mõju, näiteks seda, et osalejad said tasuta ravimit, kuid igapäevaelus võib ravimi hind mõjutada ravijärgimust.

**Tabel 3. Avatud haru hormoonravirühma naiste ravijärgimuse tõenäosus eri ajamomentidel**

Aeg (aastates)	Ravijärgivate osakaal (%)	95% usaldusvahemik
0,5	74	70–78
1	53	48–57
2	40	36–45
3	35	31–40
4	33	28–37

Naised, kes olid vanemad, madalama haridustasemega, ühe korra sünnitanud, ei olnud kasutanud suukaudseid kontratseptiive või olid kehaliselt vähem aktiivsed, olid tõenäolisemad ravi katkestajad (tabel 4). Katkestamine ei olnud seotud uuringurühma, menopausi alguse, perekonnaseisu, varasema hüsterektoomia, kaaluindeksi ja suitsetamisega. Osalejad, kes ei olnud käinud esimesel kahel visiidil või ei olnud vastanud küsimustikele, olid tõenäosemad katkestajad ning risk oli kõrgeim siis, kui osaleja ei käinud visiidil ega vastanud küsimustikele. Need, kes vastasid, et on rahul uuringuarstilt ja -ämmaemandalt saadud informatsiooniga, järgisid ravi ettekirjutusi paremini. Tulemuste põhjal ei leitud seost ravi katkestamise ja sõnumilehtedest saadud informatsiooni vahel.

Samade tegurite efekti uuriti kontrollrühma naiste ravijärgimusele. Kuna nendest alustasid hormoonasendusravi võrdlemisi vähesed ( $n=22$ ), siis neid andmeid ei ole tabelis esitatud. Leiti, et suurem risk alustada HARI on kõrgema hariduse ( $HR=1,35$ ; 95% UV 1,13–1,91), hilisema menopausi ( $HR=1,15$ ; 95% UV 1,00–1,32) ja madalama kehamassi indeksiga ( $HR=1,12$ ; 95% UV 1,01–1,22) naistel. Osalejatel, kes olid rahul uuringuarstilt või -ämmaemandalt saadud informatsiooniga, oli veidi kõrgem risk alustada hormoonravi ( $HR=3,47$ ; 95% UV 1,10–10,60). Naised, kes ei käinud visiitidel ega vastanud küsimustikele esimese kahe uuringuaasta jooksul, alustasid vähem tõenäolisemalt omal algatusel hormoonravimite võtmist ( $HR=0,25$ ; 95% UV 0,07–0,92).

**Tabel 4. Ravijärgimusega seotud tegurid, väljendatuna võrdeliste riskide suhtega (HR)**

Tegurid		HR	95% UV
Uuringurühm	Platseebo	1	
	Avatud HAR	0,89	0,75–1,04
	Pime HAR	0,85	0,72–1,01
Vanus		1,03	1,01–1,05
Menopausi algus		0,99	0,97–1,01
Haridus	Kõrgharidus	1	
	Keskharidus	1,08	0,93–1,26
	Põhiharidus	1,29	1,01–1,66
Perekonnaseis	Abielus/vabaabielus	1	
	Vallaline	0,98	0,72–1,34
	Lahutatud	0,86	0,71–1,04
	Lesk	1,01	0,83–1,23
Sündide arv	1	1	
	0	0,74	0,54–0,99
	2	0,73	0,61–0,89
	3–7	0,63	0,48–0,81
Kaalaindeks		1,00	0,99–1,02
Hüsterektoomia	Ei	1	
	Jah	0,91	0,74–1,17
Suitsetamine	Ei	1	
	Jah	1,09	0,89–1,33
Visiidid arsti juurde (V) ja vastamine küsimustikele (K)	K = Jah; V = Jah	1	
	K = Ei; V = Ei	6,45	5,27–7,91
	K = Ei; V = Jah	1,79	1,28–2,52
	K = Jah; V = Ei	2,94	2,39–3,62
Suukaudsed kontratseptiivid	On kasutanud	1	
	Ei ole kasutanud	1,40	1,04–1,90
Kehaline aktiivsus	Ei	1	
	Mõningane	0,53	0,34–0,81
	Sage	0,59	0,39–0,81
Rahulolu uuringuarstilt ja -ämmaemandalt saadud informatsiooniga	Mõlemaga	1	

Rahulolu uuringu infolehtedest saadud informatsiooniga	Ühega neist	1,21	0,95–1,54
	Ei ole rahul	1,75	1,20–2,50
	Olen rahul	1	
	Oleksin soovinud rohkem informatsiooni	1,08	0,76–1,55
	Ei ole rahul	1,04	0,73–1,48

Uuring viidi läbi kolmes haiglas ning kokku tegeles patsientidega kaheksa uuringuarsti. Eraldi mudelitega uuriti uuringuravi rühmades haigla ja uuringuarsti mõju osalejate ravijärgimusele. Analüüsist selgus, et ühes haiglas oli teistega võrreldes oluliselt väiksem risk ravi katkestada (HR=0,82; 95% UV 0,64–0,97). Haiglates patsientide arvu jaotust ühe arsti kohta lähemalt uurides leiti, et parema ravijärgimusega haiglas oli ühe arsti kohta vähem patsiente (168 vs 284 ja 293; p=0,01). Analüüsides uuringuarstide mõju ravijärgimusele selgus, et neljal uuringuarstil võrreldes teiste uuringuarstidega, oli patsientidel pisut suurem risk ravi katkestada (tabel 5).

**Tabel 5. Ravijärgimuse seos uuringuarstidega, väljendatuna võrdeliste riskide suhtega (HR)**

Uuringuarst	HR	95% usaldusvahemik
A	1	
B	1,56	1,17–2,06
C	1,42	1,00–2,00
D	1,38	1,06–1,81
E	1,33	0,99–1,77
F	1,26	0,96–1,65
G	1,21	0,90–1,62
H	1,12	0,80–1,56

Tabelis 6 on esitatud sagedasemad ravi katkestamise (rohkem kui kuueks kuuks) põhjused. Esimesed kaks enammainitud põhjust olid kõrvaltoimed (40% avatud haru hormoonravirühmas ja 32% pimeharu hormoonravirühmas) ning naise soov lõpetada ravimi võtmine. Sagedasemad kõrvaltoimed jaotusid aktiivset ravi saanud rühmades



sarnaselt, platseeborühmas nimetati kõrvaltoimeid vähem. Vähem mainiti hajameelsust, tablettide lõppemist, kellegi (meditsiinitöötaja, perekonnaliikme või sõbranna) soovitus ravi lõpetada, toime puudumist, hirmu HARi võimalike kõrvaltoimete ees, hirmu vähi ees, uuringu ajal ilmnenu vastunäidustust. Mõned naised alustasid retseptiga väljakirjutatud HARi, sest häirivad üleminekuea kaebused ei taandunud. Sagedasemad kõrvaltoimed olid veritsus, rindade valulikkus, kehakaalu tõus, peavalu ja tursed.

Kokku 4% kontrollrühma naistest (n=22) võttis hormoonravimeid üle kuue kuu. HARi alustati peamiselt üleminekuea vaevuste pärast (77%) ja arsti soovitusel (50%), põhjus jäi teadmata 9% naistest.

**Tabel 6. Ravi katkestamise põhjused (%) uuringuravi rühmades<sup>1</sup>**

	Pime HAR (n=269) %	Platseebo (n=276) %	Avatud HAR (n=333) %
Kõrvaltoimed	32	16	40
Ei soovi tablette võtta	32	26	21
Unustamine	11	10	8
Tabletid said otsa	8	11	7
Keegi keelas/ei soovitanud	7	6	3
Ravimil puudus toime	4	5	2
Vähihirm	3	4	4
Vastunäidustus	3	4	6
Alustas retseptiga HARi	1	6	0
Teadmata	3	7	7
Sagedasemad kõrvaltoimed:			
Veritsus	12	3	14
Rindade valulikkus	11	5	12
Kaalutõus	5	5	9
Peavalu	3	3	5
Tursed	1	1	5

<sup>1</sup> Lubatud oli mitu vastusevarianti.

## 6. ARUTELU

Pikaajaline juhuslikustatud mõjutsuuring “Üleminekuiga ja naiste tervis” korraldati Eestis aastatel 1999–2004. Uuringus osales 1823 naist. Rohkem kui pool naistest katkestas uuringuravimi võtmise esimese aasta jooksul, kui nad oleksid pidanud tulema järgmise ravimipurgi järele. Järgmistel aastatel oli katkestajate osakaal tagasihoidlikum. Vanus, haridus, sünnituste arv, varasem suukaudsete kontratseptiivide tarvitamine, kehaline aktiivsus, uuringuhaigla ja -arsti mõju osutusid ravijärgimusega seotud teguriteks. Naiste mainitud sagedasemad ravi katkestamise põhjused olid kõrvaltoimed ja naise soov lõpetada tablettide võtmine.

Naised jagunesid valdavalt kaheks, kas nad võtsid ravimit enam-vähem korralikult või lõpetasid selle tarvitamise üldse. Ravi järgivate naiste hulk oli väiksem kui varasemates HARi uuringutes. Samalaadsetes uuringutes on esimesel kahel aastal ravijärgimuse protsent olnud kõrge (80%), kolmanda aasta lõpuks on ravi järgivaid naisi olnud 75% (9–11). Kliiniliste uuringute ravijärgimust peetakse kõrgemaks võrreldes tavapraktikaga (44,45). Peaaegu pool uuritavatest katkestab ravimi võtmise esimese aasta jooksul (35,44,52), kolmandik võtab ravimit kaks aastat (60). Hiljem jääb katkestajate osakaal võrdlemisi samaks (46,47). Eestis korraldatud uuringus sarnanes ravijärgimuse tase lääneriikide HARi tavapraktikas täheldatud tasemega.

Ravijärgimus ei erinenud pimeharu rühmade ja avatud haru hormoonravirühma vahel, kuigi võiks eeldada, et teadmatus ravi suhtes vähendab ravijärgimust. Tõenäoline põhjus on see, et naised juhuslikustati enne teadlikule nõusolekule allkirjutamist ja naine teadis uuringuga liitumisel, kas ta sattus pime- või avatud harusse. Need, kes ei soovinud kuuluda pimeharusse loobusid uuringus osalemisest.

Kuidas seletada madalat ravijärgimust ja suurt katkestajate osakaalu? Üks võimalik põhjus on see, et HARi tarvitajate hulk Eesti igapäevases praktikas on väiksem kui lääneriikides ja puudub HARi pikaajaline tarvitamise traditsioon. Seda kirjeldab ka kontrollrühma naiste käitumine, kelle hulgas oli hormoonravi tarvitajaid vähe. Eesti Raviameti andmete põhjal tarvitas 2003. aastal hormoonravi vähem kui 10% üleminekueas naistest (61). 2000. aastal oli hormoonpreparaatide kasutamine samal tasemel kui Soomes 1985. aastal (55). Teine võimalik põhjus on see, et Eesti praeguste üleminekuealiste naiste põlvkonnal puudub varasem suukaudsete kontratseptiivide tarvitamise harjumus: vaid 7% uuringus osalenud naistest vastas, et on varem kasutanud rasestumisvastaseid tablette. Varasemad uuringud on leidnud, et

suukaudsete kontratseptiivide kasutamine on positiivses seoses hilisema HARi preparaatide kasutamisega (52,62), kuigi mitte süstemaatiliselt (44).

Kolmas võimalik põhjus on uuringuprotokollis väljendatud seisukoht, et uuring peaks jälgendama oma olemuselt tavapraktikat ning seetõttu ei püüta naiste käitumist väga aktiivselt mõjutada. Lisaks toetasid seda seisukohta teade WHI uuringu ennetähtaegsest peatamisest ning avaldatud uuringutulemused (11), mis vaidlustasid HARi pikaajalise tarvitamise vajalikkuse ja ohutuse.

Neljas võimalik tegur, mis võis osalejate ravijärgimust mõjutada, oli see, et osalejad kutsuti arstivisiidile iga 12 kuu järel. Samas HERSi uuringus toimusid külastused iga nelja ning PEPI ja WHI uuringus iga kuue kuu järel (9–11). On leitud, et ravijärgimust mõjutab see, kui informeerituna patsient end tunneb (47,63). Väidet toetavad käesoleva uuringu tulemused: naised, kes ei olnud saanud informatsiooniga rahul, olid tõenäosemad katkestajad.

Ravijärgimus on parem hüsterektomiaga, kõrgema haridusega, varem suukaudseid kontratseptiive kasutanud, mittesünnitanud, hilisema menopausi ja madalama kaaluindeksiga naistel (49–53). Eesti uuringu tulemused olid valdavalt kooskõlas varasemate uuringutega. Hüsterektomia ja ravijärgimuse vahel ei leitud statistiliselt olulist seost, mille üks võimalikke põhjuseid võib olla see, et uuringus osales vähe hüsterektomiaga naise (13%). Eemaldatud emakaga naistel ei esine veritsust, see on aga HARi tarvitamisel üks häirivamaid kõrvaltoimeid ja üks sagedasemaid ravi katkestamise põhjuseid. Ravijärgimuse seost hilisema menopausi ja madalama kaaluindeksiga naistel osalejatel ravirühmade analüüsis ei avaldunud, kuid väljendus kontrollrühmas omal käel hormoonravi alustanute analüüsimisel. Huvitav seos tekkis ravijärgimuse ja sünnituste arvu vahel. Naised, kes ei olnud sünnitanud või kel oli olnud rohkem kui üks sünnitus, järgisid ravi paremini võrreldes nende naistega, kes olid sünnitanud ainult korra. Üks võimalikke seletusi on, et mitme lapsega emad on rohkem harjunud kasutama naistearsti teenuseid, ehkki varasemad uuringud ei ole seda seost kinnitanud.

Kontrollrühma naiste hulgas leiti, et uuringuarstilt või -ämmaemandalt saadud informatsiooniga rahulolu oli seotud suurema riskiga alustada hormoonravi. Seos võis olla mõjutatud üldisest rahulolust arsti või ämmaemandaga. Kui naine tundis, et väljakirjutatud hormoonpreparaat leevendas häirivaid üleminekuea kaebusi, siis see tõstis tema rahulolu.

Valdavalt on Eesti naised seisukohal, et üleminekuiga on naiseks olemise loomulik osa, mida ei ole vaja tablettidega ravida (64). Üheks sagedasemaks ravi katkestamise põhjuseks oli naise soov lõpetada tablettide võtmine. Võimalik, et hoolimata esialgsest huvist uuringu vastu oli osal naistest raske muuta juurdunud harjumusi ja hakata võtma ravimit mitme aasta vältel. Soovimatus tablette manustada võib peegelduda naiste mainitud ravi katkestamise põhjuses, et tabletid lõppesid otsa. Seda enam, et osalejatega võeti telefoni või posti teel ühendust, tuletamaks meelde, et nad tuleksid uue ravimipurgi järele. Mõned naised (sagedamini just avatud haru hormoonravirühmas) vastasid, et katkestasid ravi kellegi nõuandel. Kui naine on ravi suhtes ebakindel, on ta teiste arvamusest kergemini mõjutatud (35). Varasemate uuringute põhjal on üheks sagedasemaks katkestamise põhjuseks hirm võimaliku vähiriski ees (65–66). Eestis korraldatud uuringus nimetati seda põhjust harva. Võimalik, et naised, kellel oli hirm hormoonravi võimalike riskide ees, ei olnud juba algusest peale uuringus osalemisest huvitatud. Naiste suhtumist hormoonravisse kirjeldab retseptiga väljakirjutatud hormoonpreparaatide tarvitajate väike hulk – 6% platseebogrupis ja 1% pimerühma hormoonravi grupis. Varasemates uuringutes on need protsendid kõrgemad, ulatudes näiteks PEPI uuringus kuni 26%-ni platseeborühmas ja jäädes hormoonravi rühmas keskmiselt 6% ümber (9–11).

Sagedasemad kõrvaltoimed, mis tingisid ravi katkestamise, olid veritsus, rindade valulikkus, tursed, iiveldus ja peavalu, mis on enim esinevad HARi kõrvaltoimed (49–51,62,67–72). Naistel, kellel ei ole enam menstruatsioone, on rohkem häiritud veritsuse taastekkimisest, ning nad on tõenäolisemad katkestajad (69). Enamasti küll veritsusnähud taanduvad kolme kuni kuue kuu möödudes, kuid ligikaudu 10%-il naistest jääb veritsemine püsima kogu hormoonravi kasutamise vältel (73). Üheks katkestamise põhjuseks märgiti kaalutõusu, kuigi varasemad uuringud ei ole leidnud seost HARi tarvitamise ja kaalutõusu vahel. Pigem võivad kaalutõusu põhjustada vananemisega kaasnevad tegurid, nt ainevahetuse aeglustumine ja kehalise aktiivsuse langus (9,74).

Uuringut piiravaks teguriks võib pidada ravijärgimuse hindamise meetodit – osaleja antud informatsiooni, mis võib tegelikku ravijärgimust üle hinnata. Tulemused võivad olla üle hinnatud just nende naiste puhul, kes käisid ainult esimese ravimipurgi järel. Samas oli uuringu korraldajatel hea läbisaamine naistega, kes helistasid tihti kliinikusse või uuringut korraldanud instituuti ning vastasid hoolikalt küsimustikele ravi tarvitamise kohta. Mõnevõrra täpsem hinnang on retseptiga hormoonravi

alustanute kohta, sest lisaks naistelt saadud informatsioonile saadi teavet Eesti Haigekassa andmebaasist. Siinjuures peab arvestama, et on teada retseptiga väljaostetud hormoonpreparaadid, aga ei teata, kas ja kui palju on neid tegelikult võetud. Antud juhul ei mõjuta see aga uuringu tulemusi, sest retsepti alusel hormoonravi alustanud oli vähe.

Magistritöö panus on kaasa aidata järgmistele samalaadsetele uuringutele. Uuringust selgus, et edasine ravijärgijate hulk kujuneb valdavalt välja uuringu esimesel aastal. Seega tuleb eriti esimesel aastal uuringus osalejatele võimalikult palju tähelepanu pöörata. Väga oluline on arsti ja patsiendi vaheline koostöö. Suur tähtsus on informatsioonil – mida teadlikumana patsient ennast tunneb, seda tõenäosemalt järgib ta ravi paremini. Teades, et suur osa naised katkestab ravi, sest on kaotanud esialgse huvi uuringus osalemise vastu, tuleks neile järjekindlalt meelde tuletada ja rõhutada nende väärtuslikku panust uute teadmiste saamisenesse. Uuringu edukaks läbiviimiseks on vaja saavutada võimalikult kõrge ravijärgijate osakaal, kuid samavõrd tähtis on valida ravijärgimuse hindamiseks võimalikult objektiivne meetod või meetodite kombinatsioon.

## 7. JÄRELDUSED

Ravijärgimus oli madalam kui varasemates samalaadsetes juhuslikustatud HARi uuringutes, kuid sarnanes lääneriikide tavapraktikas täheldatud tasemega. Kontrollrühmas, kus naised ravimeid ei saanud, oli retseptiga väljakirjutatud HARi alustanute hulk madal.

Kõrgem ravijärgimus oli seotud noorema vanuse, kõrgema haridustaseme, varasema kontratseptiivide kasutamise, mittesünnitamise ja suurema kehalise aktiivsusega. Naised, kes tundsid end informeerituna ning järgisid raviettekirjutusi, järgisid paremini ka teisi uuringuga seotud nõudeid – visiidid arsti juurde ja iga-aastane küsimustikele vastamine. Osalejate ravijärgimus olenes uuringuhaiglast ja -arstist. Kontrollrühmas oli suurem risk alustada HARi kõrgema haridustasemega, hilisema menopausi ja madalama kaaluindeksiga naistel.

Enim mainitud uuringuravi katkestamise põhjused olid ravi kõrvaltoimed ning naise soov lõpetada tablettide võtmine. Kontrollrühmas alustati HARi peamiselt üleminekuea vaevuste pärast ja arsti soovitusel.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Lewis DK, Robinson J, Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians' and lay people's attitudes. *BMJ* 2003;327:841–5.
2. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348:383–6.
3. Marinker M, Shaw J. Not to be taken as directed. *BMJ* 2003;326:348–9.
4. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868–79.
5. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. [http://www.who.int/chronic\\_conditions/adherencereport/en/](http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/). 06.04.05.
6. Ootsing S, Trapido L, editors. *Meditstiinisõnastik*. 2nd ed. Tallinn: Medicina; 2004.
7. Spilker B. Methods of assessing and improving patient compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 37–56.
8. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. New York: Springer; 1998.
9. Writing Group for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199–208.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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.

12. Rothman KJ, Greenland S. Types of epidemiologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 67–78.
13. Eesti Naistearstide Selts. Hormoonasendusravi üleminekueas. [http://www.ens.ee/har\\_frames.htm](http://www.ens.ee/har_frames.htm). 06.04.05.
14. Wright EC. Non-compliance or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993;342:909–13.
15. Cramer JA. Overview of methods to measure and enhance patient compliance. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 3–10.
16. Nagelkerke N, Fidler V, Bernsen R, Borgdorff M. Estimating treatment effects in randomized clinical trials in the presence of non-compliance. *Stat Med* 2000;19:1849–64.
17. Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Educ Couns* 1987;10:117–38.
18. Engstrom PF. Specific compliance issues in an antiestrogen trial of women at risk for breast cancer. *Prev Med* 1991;20:125–31.
19. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R, et al. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ* 2003;327:834–837.
20. O'Rorke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension: What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001;322:1229–32.
21. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:602–6.
22. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77:769–76.
23. Giuffrida A, Torgerson DJ. Should we pay the patient? Review of financial incentives to enhance patient compliance. *BMJ* 1997;315:703–7.
24. Melnikow J, Kiefe K. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Intern Med* 1994;9:96–105.
25. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley; 1983.



26. Ganz PA, Day R, Costantino J. Compliance with quality of life data collection in the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) breast cancer prevention trial. *Stat Med* 1998;17:613–22.
27. Katz R. Use of subgroup data for determination of efficacy. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 251–63.
28. Gordis L. *Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004.
29. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303:1038–41.
30. Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:202–15.
31. Koehler AM, Maibach HI. Electronic monitoring in medication adherence measurement. Implications for dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:7–12.
32. Mäenpää H, Javela K, Pikkarainen J, Malkonen M, Heinonen OP, Manninen V. Minimal doses of digoxin: a new marker for compliance to medication. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl I:31–7.
33. Feely M, Cooke J, Price D, Singleton S, Mehta A, Bradford L, et al. Low-dose phenobarbitone as an indicator of compliance with drug therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:77–83.
34. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999;130:545–53.
35. Vihtamäki T, Savilahti R, Tuimala R. Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? *Maturitas* 1999;33:99–105.
36. Oddens BJ, Boulet MJ, Lehert P, Visser AP. Has the climacteric been medicalized? A study on the use of medication for climacteric complaints in four countries. *Maturitas* 1992;15:171–81.
37. Oddens BJ, Boulet MJ, Lehert P, Visser AP. A study on the use of medication for climacteric complaints in western Europe – II. *Maturitas* 1994;19:1–12.
38. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.

39. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
40. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, 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.
41. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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.
42. Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ* 1994;308:1268–9.
43. International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. *Climacteric* 2004;7:333–7.
44. Gass MLS, Robert RW, Liu JH, Cedars MI. Characteristics of women who discontinue using hormone replacement therapy. *Menopause* 1997;4:19–23.
45. Shmueli Y, Berlin JA, Knauss J, Lydick E. Compliance with oral HRT in postmenopausal women in clinical trials – meta analysis. *Maturitas* 2003;46:33–44.
46. Leung TN, Haines CJ, Chung TK. Five-year compliance with hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Maturitas* 2001;39:195–201.
47. Eiken P, Kolthoff N. Compliance with 10 years oral hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2002;41:81–6.
48. Fistonc I, Srecko C, Fistonc M, Skegro I. Menopause in Croatia. Socio-demographic characteristics, women's attitudes and source of information, compliance with HRT. *Maturitas* 2004;47:91–8.
49. Coope J, Marsh J. Can we improve compliance with long-term HRT? *Maturitas* 1992;15:151–8.

50. Oddens BJ, Boulet MJ. Hormone replacement therapy among Danish women aged 45–65 years: prevalence, determinants, and compliance. *Obstet Gynecol* 1997;90:269–77.
51. Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Jensen LB, Kolthoff N, Abrahamsen B, et al. Improving compliance with hormonal replacement therapy in primary osteoporosis prevention. *Maturitas* 1997;28:137–45.
52. Reynolds RF, Walker AM, Obermeyer CM, Rahman O, Guilbert D. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy in a Massachusetts HMO. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1056–64.
53. Manzoli L, Di Giovanni P, Del Duca L, De Aloysio D, Festi D, Capodicasa S, et al. Use of hormone replacement therapy in Italian women aged 50–70 years. *Maturitas* 2004;49:241–51.
54. Buist DS, LaCroix AZ, Newton KM, Keenan NL. Are long-term hormone replacement therapy users different from short-term and never users? *Am J Epidemiol* 1999;149:275–81.
55. Hemminki E, Hovi S-L, Veerus P, Sevón T, Tuimala R, Rahu M, et al. Blinding decreased recruitment in a prevention trial of postmenopausal hormone therapy. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1237–43.
56. Ravimiamet. Heade kliiniliste tavade juhtnõõrid. Tartu: Ravimiamet; 2000.
57. R Project for Statistical Computing. <http://www.r-project.org/>. 06.04.05.
58. Hurley JS, Frost EJ, Trinkaus KM, Buatti MC, Emmett KE. Relationship of compliance with hormone replacement therapy to short-term healthcare utilization in a managed care population. *Am J Manag Care* 1998;4:1691–8.
59. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1990.
60. Thorp JM Jr, 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.
61. Ravimiamet. Ravimistatistika aastaraamat 2003. <http://www.sam.ee/orb.aw/class=file/action=preview/id=1754/Ravimistatistika+aastaraamat+2003.pdf>. 06.04.05.
62. Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000;95:507–12.

63. Phelan EA, Buist DS, Anderson LA, Newton KM, Delaney KM, LaCroix AZ. Understanding attitudes of older women toward hormone replacement therapy. *Prev Med* 2001;32:49–56.
64. Hovi S-L, Veerus P, Karro H, Topo P, Hemminki E. Women's views of climacteric at the time of low menopausal hormone use, Estonia 1998. *Maturitas*. In press.
65. Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:325–28.
66. Voss S, Quail D, Dawson A, Bäckström T, Aguas F, Erenus M, et al. for the Euralox Investigators Group. A randomised, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:874–85.
67. Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. *Obstet Gynecol* 1990;75 Suppl 4:77–80.
68. Cano A. Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1994;20:91–9.
69. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI. Fortnightly review: management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 1997;315:37–42.
70. Björn I, Bäckström T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;32:77–86.
71. Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:899–905.
72. Manonai J, Theppisai U, Suchartwatnachai C, Jetsawangsi T, Chittacharoen A. Compliance with hormone replacement therapy in Thai women. *Maturitas* 2003;44:201–5.
73. Nand SL, Webster MA, Baber R, O'Connor V. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. The Ogen/Provera Study Group. *Obstet Gynecol* 1998;91:678–84.
74. Van Seumeren I. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000;34 Suppl 1:3–8.

## SUMMARY

### **Treatment Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) Trial**

The success of a clinical trial is related to the adherence of the participants. A great amount of non-adherence may reduce the effectiveness of the trial and may even lead to wrong conclusions. However, although there is likely to be 100% adherence, it is useful to know what the reasons and factors are that affect participant's behavior. Objective was to investigate treatment adherence and factors related to non-adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial.

Total of 1823 postmenopausal women aged 50 to 64 were recruited into the EPHT trial from 1999 to 2001. They were randomised into the blind group receiving continuous orally administered PHT or a placebo, and to a non-blind group receiving open-label PHT or no drugs. A woman was classified as non-adherent if she had stopped treatment for at least six month period in treatment arms or used PHT for at least six month period in the control group. Adherence was calculated by the Kaplan-Meier method, and factors affecting adherence were studied with Cox proportional hazard modeling.

The rate of adherent women declined approximately 50% during the first year in all treatment arms. Less than 10% of the control group women started taking prescribed PHT. Older women, women with low education, with only one birth, those who had never used oral contraceptives (OC), with lower physical activity or who were dissatisfied with the information received from the trial staff, were more likely to discontinue. Adherence was related to the trial center and trial physician. In treatment arms, the two most often cited reasons for non-adherence were side-effects and woman's loss of interest in participation. Control group women started PHT mainly due to the menopausal symptoms or on doctor's recommendation.

In conclusion, the adherence was similar to that found for PHT use in everyday life. Higher adherence was related to younger age, higher education, previous OC use, higher physical activity and satisfaction with received information.

## TÄNU

### Minu siiras tänu:

- Mati Rahule, väärtuslike nõuannete, kommentaaride ja abi eest magistritöö kirjutamisel;
- Sirpa-Liisa Hovile, Piret Veerusele ja Elina Hemminkile, kes võimaldasid osaleda nende juhitud uuringus “Üleminekuiga ja naiste tervis”, erialaste jms nõuannete eest ja kes on ühtlasi artikli käsikirja kaasautorid;
- Krista Fischerile ja Heti Pisarevile statistiliselt olulise panuse eest andmeanalüüsi tegemisel;
- uuringus osalevatele naistele ja kõigile ülejäänud uuringumeeskonna liikmetele;
- oma perekonnale mõistva suhtumise ja moraalse toe eest.

## **PUBLIKATSIOON**

Vorobjov S, Hovi S-L, Veerus P, Pisarev H, Rahu M, Hemminki E. Treatment  
Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial.

Maturitas (trükis).

Avaldatakse kirjastaja loal.

© Elsevier Science.



# Treatment Adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial [ISRCTN35338757]

Sigrid Vorobjov<sup>a,b,c</sup>, Sirpa-Liisa Hovi<sup>d,e</sup>, Piret Veerus<sup>a,c,d</sup>, Heti Pisarev<sup>b</sup>, Mati Rahu<sup>a,c</sup>,  
Elina Hemminki<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia

<sup>b</sup>Department of Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia

<sup>c</sup>Estonian Centre for Excellence in Behavioral and Health Sciences, Tartu–Tallinn, Estonia

<sup>d</sup>School of Public Health, University of Tampere, Tampere, Finland

<sup>e</sup>Health and Social Services, National Research and Development Centre for Welfare and Health (STAKES), Helsinki, Finland

---

## Abstract

**Objective:** To investigate treatment adherence and factors related to non-adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial.

**Methods:** A total of 1823 postmenopausal women aged 50 to 64 were recruited into the EPHT trial from 1999 to 2001. They were randomised into the blind group receiving continuous orally administered postmenopausal hormone therapy (PHT) or a placebo, and to a non-blind group receiving open-label PHT or no drugs. A woman was classified as non-adherent if she had stopped treatment for at least six month period in treatment arms or used PHT for at least six month period in the control group. Adherence was calculated by the Kaplan-Meier method and factors affecting adherence were studied with Cox proportional hazard modelling.

**Results:** The rate of adherent women declined approximately 50% during the first year in all treatment arms. Less than 10% of the control group women started taking prescribed PHT. Older women, with lower education, with only one birth, never used oral contraceptives (OC), with lower physical activity or who were dissatisfied with the information received from the trial staff, were more likely to discontinue. In treatment arms, the two most often cited reasons for non-adherence were side-effects and woman's loss of interest in participation. Control group women started PHT due to the menopausal symptoms or on doctor's recommendation.

**Conclusions:** The adherence was similar to that found for PHT use in everyday life. Higher adherence was related to younger age, higher education, previous OC use, physical activity and satisfaction with received information.

**Keywords:** Postmenopausal hormone therapy, adherence, randomised controlled trial.

---

## **1. Introduction**

Randomised controlled clinical trials have become the standard methodology for investigating the effects of drugs and other medical interventions. The success of a clinical trial is related to the adherence of the participants. A high degree of non-adherence reduces the effectiveness of the trial and may lead to erroneous conclusions especially if adherence varies in different groups. A participant is regarded as adherent when she takes at least a minimum predetermined amount of the protocol dose in a drug trial [1]. Often 80% of the trial protocol dose is considered sufficient to be regarded as adherent [2–4].

Adherence is simultaneously influenced by several factors. The issue of non-adherence is most evident for trials of outpatients involving repeated dosage of oral drug therapy administered by the patient herself [5]. Potential medication side-effects may interfere with adherence to therapy in a prevention trial where participants are healthy individuals [6]. Subjects who feel some benefit from treatment are more likely to be adherent [7]. In a double blind trial, placebo capsules may decrease treatment taking [5]. Non-adherence involves a variation of behaviors: it may be total, intermittent, or partial, with patients stopping therapy after their symptoms have disappeared [8]. Patients who were allocated to treatment may decide not to start taking them at all and participants who were supposed not to take drugs start on their own initiative. Such participants' behaviors may be affected by unwillingness to alter ones habits, they may not understand instructions given to them, or they may change their minds regarding participation [1].

Postmenopausal hormone therapy (PHT) has been increasingly used during recent decades. The determinants affecting adherence in everyday practice have been well documented—PHT adherence is regarded as higher among hysterectomised women, with higher education, past oral contraceptive use, no births, later menopause, regular physical activity, decreasing with older age and a higher body mass index [9–13]. The factors influencing adherence in long-term randomised PHT clinical trials have received less attention and we investigated this topic closer. Moreover, there are very few reports on this issue from Eastern Europe [14]. Among post-communist countries PHT has been used since the 1990s, while in western countries it has been used for decades.

The current study is a sub study in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy (EPHT) trial, where it was planned to combine the long-term disease

outcomes (cardiovascular diseases, cancers, fractures) with the trial data from the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM)[15]. The objective of this paper was to investigate the adherence to trial treatment and the factors related to non-adherence both in a blind and non-blind trial setting among Estonian women who participated in the EPHT trial.

## **2. Material and methods**

Postmenopausal women living in Harju County (includes the capital, Tallinn) and Tartu County (includes Tartu town), aged 50 to 64 (in the pilot study, the 45 women were aged 45 to 64) participated in the long-term preventive EPHT trial. Women were recruited by means of postal questionnaires. Those who responded and were found eligible (n=4295) were randomised into two groups: a blind group with PHT and a placebo arm, and a non-blind group with open-label PHT and a no drugs arm. After the randomisation, women were invited to a recruitment examination and the group was revealed to them, but not the arm [16]. Finally, 1823 of the 2431 women who came to the examination were recruited.

In the non-blind group women received a continuous regimen of oral conjugated estrogens 0.625 mg/day, combined with medroxyprogesterone acetate 2.5 (or 5.0 mg/day if within three years of the last period) (n=503) or no drugs (n=524). In the blind group women received the same active treatment (n=415) or a matched placebo (n=381). All study medication bottles had a unique identification number. In the non-blind group, the drug name was indicated and added. The first women received drugs which were packed into bottles with 90 tablets for three months, while later bottles contained 215 tablets for seven months use, after which women were asked to come to collect a new drug bottle. In the event the participant did not appear, she was reminded by phone or by mail. The duration of intervention was originally planned for five years. After publication of WHI (Women's Health Initiative) trial results [4,17–19] and other studies on PHT [20], the length of treatment was shortened to four years, until at the end of May 2004 the intervention was stopped completely with an average follow-up of 3.6 years. Restarting the trial treatment was not prohibited, but participants were asked to inform the trial team about the date of stopping, restarting the treatment and the reasons. Control arm women were asked to inform about starting and duration of the PHT use, name of the drug and the reasons for treatment.

Women were sent postal follow-up questionnaires annually regarding their health status and to invite them for an annual medical check-up. Background characteristics were collected from recruitment questionnaires, questions on physical activity and satisfaction with the trial were collected from annual postal questionnaires. Attending medical check-ups and answering questionnaires were used as variables to study the relationship with adherence, whether adhering to treatment was related to adhering to other trial suggestions. The first two doctor's appointments and responses to the first two questionnaires were used in the analysis. It was assumed that if participants had not adhered during the first years, then there would be few who would change their behaviours later. All participants could have attended the first two doctor's visits regardless of the length of treatment. Data about the reasons for non-adherence were collected from annual questionnaires, from reports sent weekly by trial midwives, and during annual medical check-ups. If reason remained unknown, the woman was contacted through a separate letter or phone call.

Grouping into low (1–19%), medium (20–79%) and high adherence (80–100%) groups was used to calculate adherence rates in different trial years [21]. Calculations were based on information about the drug-bottles collected and self-reporting. Collected drugs were regarded as taken if woman had not stated otherwise. Adherence rates were calculated as the number of pills taken, divided by the number of days from the day when she received the bottle to the day she got a new one, or to the reported date of discontinuation. In the control arm women were defined as adherent if she had more than 80% of the days without PHT.

In this paper a woman was classified as non-adherent if she had stopped treatment for at least six month period in treatment arms or used PHT for at least six month period in the control group. A Kaplan-Meier survival curve was used to describe the time until discontinuation of the recommended therapy or starting therapy in the control group. The relationship between treatment adherence and baseline characteristics was analysed by the Cox proportional hazard model, and hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Separate Cox analyses were performed for trial treatment arms and for control arm because adherence signified a different behaviour (stopping versus starting). Time up to a discontinuation of therapy (that lasted for a period of at least six months) or time up to the starting of PHT (that lasted for a period of at least six months) were used as outcomes in the models. Factors from background data were analysed separately from the data from follow-up

questionnaires to increase the preciseness of the model and because the data collected from annual questionnaires were not available for all participants. Analyses were carried out using statistical software R 2.0.1 [22].

### 3. Results

The background characteristics of the trial participants are described in Table 1. The mean age at recruitment was 59 years and the mean age at menopause was 50 years. Among the women, the reported rates of hysterectomies (13%) and previous oral contraceptive use (7%) were low. A total of 15% were currently smoking while 70% had never smoked.

Table 2 gives percentages of the women in each adherence level throughout the trial in the four trial arms. At the end of the first year, less than half of the participants took over 80% of their assigned treatment. At the end of the second year, the rate had decreased approximately 15% in all three arms. In the next years, the decline in adherence rates was moderate. The proportion of women who had not taken any tablets or less than 1% of treatment was lower than 10% at the end of the first year in all treatment arms, while at the end of the second year there were more than 40% of those who had not taken their treatment during the second year. The proportion of adherent control women who did not start PHT remained at about 90% throughout the trial years.

Figure 1 shows Kaplan-Meier curves of the time until treatment discontinuation in treatment arms and the time to starting PHT among control arm women. The adherence rates declined remarkably during the first year when women had to collect their second drug bottle. Less than 10% of control group women started taking prescribed PHT.

Older women, those with low education, those with only one birth and those who had never used oral contraceptives were more likely to discontinue (Table 3). Participants with two or more births were more likely to continue compared with those with one birth. Further analyses were made according to the distribution of births and background factors. Previous oral-contraceptive use was higher among women with more than one birth (11%), and with no births (9%), compared with women with only one birth (6%) ( $p=0.04$ ). No other factors showed statistically significant differences. According to Cox analysis, the relationship between adherence and the number of births is not affected by previous oral contraceptive use,

but is due to some other factors not measured in this study. Otherwise, discontinuation was not related to treatment group, age at menopause, marital status, hysterectomy, body mass index and smoking. Discontinuation was related to not attending the first two scheduled medical check-ups or not answering the annual questionnaires, especially if neither had occurred. Participants who were satisfied with the information received from doctors and midwives or who had reported doing some physical activity during their spare time tended to be more adherent. No relationship between discontinuation among treatment arm women and the information gained from leaflets mailed by the research team was found. The same analysis was done in the control group, although so few women started prescribed PHT (n=22) that the data have not been presented in a table. In the control group, a similar relationship between the background characteristics and starting treatment was noticed but an older age at menopause (HR=1.15, 95% CI: 1.00–1.32), lower body mass index (HR=1.12, 95% CI: 1.01–1.22) showed a slightly higher risk of starting PHT.

Among the treatment arms, the two most cited reasons for discontinuing treatment were side-effects (40% in the non-blind PHT arm, 32% in the blind PHT arm) and the woman's "own choice" to discontinue (Table 4). The most frequently reported side-effects were similar in the two PHT arms, while in the placebo arm, side-effects were reported less. By "own choice", it is meant a loss of interest in participation and an unwillingness to take trial treatment, as stated by the women. Other reasons included absent-mindedness, out of tablets, on recommendation (by a physician, midwife, family member or a friend), the drug not having any effect, fear of using hormones or fear of an increased cancer risk, medical contraindication appearing during the trial. A few women started prescribed PHT because they felt that their menopausal symptoms had not disappeared.

Control group women (n=22) started PHT mainly due to the menopausal symptoms (77%) and on doctor's recommendation (50%). A total of 9% in control group gave no reason for starting their treatment.

#### **4. Discussion**

Of the 1823 Estonian women who participated in the EPHT trial from the year 1999 to 2004, half of them discontinued their allocated treatment within the first year, when they should have come to receive the second batch of drugs. During the following years the decline remained moderate. Age, education, number of births, oral

contraceptives use and physical activity were related to treatment taking. Women cited the side-effects and loss of interest in participating as the commonest reasons to discontinue.

In our trial, adherence rates were lower than reported in most other clinical trials: adherence rates in earlier PHT trials with the same regimen had been approximately 80% during the first two years of the trial and about 75% at the end of the third year [2–4]. The adherence in clinical trials is higher than in everyday life [23,24], where nearly half of women initiating PHT discontinue within the first year [12,23,25]. In everyday life, only one third of women continue to the end of the second year [26]. Through subsequent years, discontinuing rates have been reported as remaining nearly the same [27,28]. The adherence in our trial was similar to that found for PHT use in everyday life.

What would explain the lower adherence and the high discontinuation rate? First, the proportion of PHT users in Estonian everyday practice is also lower than in western countries and postmenopausal hormones are used for shorter periods. According to the data provided by the Estonian State Agency of Medicines, less than 10% of menopausal women used PHT in 2003 [29]. In 2000, the PHT sales were the same as the 1985 levels in Finland [30]. Furthermore, this generation of Estonian women did not commonly use oral contraceptives (OC); in our trial, 7% of the women reported ever using OC. Previous studies have shown OC to be a predicting factor of later PHT use [12,31], although not systematically [23]. Second, the research team did not want to force women very actively, as they were aware of PHT benefits and harms. Also, while our trial was in process, the first report of WHI trial came to our knowledge in the summer of 2002 [4], and it supported the decision not to push for higher adherence. Third, in our trial, women were asked to come to the first annual medical check-up after twelve months, while for example in the WHI trial it was after six months [4].

Many Estonian menopausal women think that menopause is a natural part of life and it does not need treatment by a physician [32]. The second most common reason for discontinuation in our study was women's own choice to discontinue. Possibly, regardless of initial interest, some women had difficulties to change their thinking and to take drugs for a long-term period. Also, the reason "out of tablets" may reveal women's unwillingness, because they could have collected more drugs. Some women, most commonly in the non-blind PHT arm, reported that a physician, family members

or a friend recommended they should stop. If a woman is unsure about the therapy, she may be more influenced by someone else's recommendation to stop [25]. Some previous trials have reported that an important reason for discontinuing PHT was fear of cancer [33,34]. In our trial this reason was not common. It is possible those who were concerned about hormone therapy were not interested in participating in the trial in the first place. The women in our trial reported vaginal bleeding, breast tenderness, fluid retention, nausea and headache as reasons for discontinuation. These are common side-effects with PHT [9–11,31,35–40]. Weight-gain was also mentioned as a reason for discontinuing, although the literature suggests that PHT does not increase weight, and any increase may be caused by other factors related to ageing [2,41].

Hormone therapy adherence has been reported to be higher among hysterectomised women, with higher education, past oral contraceptive use, having no births, later menopause, while being lower among older women and women with a higher body mass index [9–13]. Our results are consistent with these studies except in the case of hysterectomised women, who were not more adherent; possibly because of the low proportion (13%) of hysterectomised women in our trial. Our result differs from previous findings in that women with only one birth were more likely to discontinue treatment compared to women with two or more births. Presumably, the women with a higher number of births are more experienced in utilizing gynaecological services. Adherence in ordinary PHT use has been reported to depend on how well informed the patient feels [27]. In our trial, participants who answered that they were not satisfied with the information they received had a higher chance of discontinuing, the results being consistent both in the treatment and control arms.

The background characteristics in the different trial arms were evenly distributed despite the unconventional randomisation method. Similar proportions of adherent women and reasons for non-adherence in the blind and non-blind treatment arms confirm the generalizability of the results. Women who were recruited were older (mean age at recruitment was 59 years) than most women usually taking PHT. But we believe that our results are generalizable also to menopausal women because the results were in accordance with previously known observational studies on younger women.

A limitation of our study is the selected way of assessing adherence – counting the amount of drugs collected and self-reporting. In particular, the adherence calculations for women who took only the first batch of drugs and did not come to collect the



second may be overestimated. However, women responded well to the questions about discontinuation in annual questionnaires and actively contacted the trial team.

In conclusion, adherence in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial was similar to that found for PHT use in everyday life. Treatment adherence correlated to younger age, higher education, previous oral contraceptive use, physical activity and satisfaction with received information. In the treatment arms, the two most often cited reasons for non-adherence were side-effects and woman's loss of interest in participation, regardless of initial willingness. Control group women started PHT mainly due to menopausal symptoms or on a doctor's recommendation.

### **Acknowledgements**

The trial was supported by the Academy of Finland, the Finnish Ministry of Education (Doctoral Programs in Public Health) and Estonian Ministry of Education and Research (target funding 01921112s02). The drugs were donated by Wyeth-Ayerst via the WISDOM trial (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause). Authors are grateful to the participating women for their co-operation and to the trial team.

### **References**

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3rd ed. New York: Springer; 1998.
2. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–13.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33.
5. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: Wiley; 1983.

6. Ganz PA, Day R, Costantino J. Compliance with quality of life data collection in the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) breast cancer prevention trial. *Stat Med* 1998;17:613–22.
7. Reynolds RF, Obermeyer CM, Walker AM, Guilbert D. Side effects and sociobehavioral factors associated with the discontinuation of hormone therapy in a Massachusetts health maintenance organization. *Menopause* 2001;8:189–99.
8. Cramer JA. Overview of methods to measure and enhance patient compliance. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 3–10.
9. Coope J, Marsh J. Can we improve compliance with long-term HRT? *Maturitas* 1992;15:151–8.
10. Oddens BJ, Boulet MJ. Hormone replacement therapy among Danish women aged 45–65 years: prevalence, determinants, and compliance. *Obstet Gynecol* 1997;90:269–77.
11. Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Jensen LB, Kolthoff N, Abrahamsen B et al. Improving compliance with hormonal replacement therapy in primary osteoporosis prevention. *Maturitas* 1997;28:137–45.
12. Reynolds RF, Walker AM, Obermeyer CM, Rahman O, Guilbert D. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy in a Massachusetts HMO. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1056–64.
13. Manzoli L, Di Giovanni P, Del Duca L, De Aloysio D, Festi D, Capodicasa S et al. Use of hormone replacement therapy in Italian women aged 50–70 years. *Maturitas* 2004;49:241–51.
14. Fistonic I, Srecko C, Fistonic M, Skegro I. Menopause in Croatia. Socio-demographic characteristics, women's attitudes and source of information, compliance with HRT. *Maturitas* 2004;47:91–8.
15. Vickers M, Meade T, Darbyshire J. WISDOM: history and early demise - was it inevitable? *Climacteric* 2002;5:317–25.
16. Hemminki E, Hovi S-L, Veerus P, Sevón T, Tuimala R, Rahu M et al. Blinding decreased recruitment in a prevention trial of postmenopausal hormone therapy. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1237–43.
17. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE 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(20):2663-72.
18. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003, 349(6):523-34.
  19. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, 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(20):2651-62.
  20. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362:419-27.
  21. Hurley JS, Frost EJ, Trinkaus KM, Buatti MC, Emmett KE. Relationship of compliance with hormone replacement therapy to short-term healthcare utilization in a managed care population. *Am J Manag Care* 1998;4:1691–8.
  22. The R Project for Statistical Computing. <http://www.r-project.org/> Accessed 15.03.2005.
  23. Gass MLS, Robert RW, Liu JH, Cedars MI. Characteristics of women who discontinue using hormone replacement therapy. *Menopause* 1997;4:19–23.
  24. Shmueli Y, Berlin JA, Knauss J, Lydick E. Compliance with oral HRT in postmenopausal women in clinical trials — meta analysis. *Maturitas* 2003;46:33–44.
  25. Vihtamäki T, Savilahti R, Tuimala R. Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? *Maturitas* 1999;33:99–105.
  26. Thorp JM Jr, 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.
  27. Eiken P, Kolthoff N. Compliance with 10 years oral hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2002;41:81–6.
  28. Leung TN, Haines CJ, Chung TK. Five-year compliance with hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Maturitas* 2001;39:195–201.
  29. State Agency of Medicines. Ravimistatistika aastaraamat 2003 (Estonian Statistics on Medicines 2003)

<http://www.sam.ee/orb.aw/class=file/action=preview/id=1754/Ravimistatistika+aastaraamat+2003.pdf>. Accessed 15.03.2005.

30. Hemminki E, Karttunen T, Hovi S-L, Karro H. The drug industry and medical practice—the case on menopausal hormone therapy in Estonia. *Soc Sci Med* 2004;58:89–97.
31. Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000;95:507–12.
32. Hovi S-L, Veerus P, Karro H, Topo P, Hemminki E. Women's views of climacteric at the time of low menopausal hormone use, Estonia 1998. *Maturitas*. In press. doi:10.1016/j.maturitas.2004.11.001
33. Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:325–28.
34. Voss S, Quail D, Dawson A, Backstrom T, Aguas F, Erenus M et al. for the Euralox Investigators Group. A randomised, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:874–85.
35. Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. *Obstet Gynecol* 1990;75 Suppl 4:77–80.
36. Cano A. Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1994;20:91–9.
37. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI. Fortnightly review: management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 1997;315:37–42.
38. Björn I, Bäckström T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;32:77–86.
39. Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:899–905.
40. Manonai J, Theppisai U, Suchartwatnachai C, Jetsawangsi T, Chittachoen A. Compliance with hormone replacement therapy in Thai women. *Maturitas* 2003;44:201–5.

41. Van Seumeren I. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000;34 Suppl 1:3-8.

Table 1

Background characteristics of the women in the four trial arms, the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial

Characteristic	Blind PHT n=415	Placebo n=381	Non-blind PHT n=503	Control n=524
Mean age in years at recruitment, (S.D.)	58 (4)	59 (4)	59 (4)	59 (4)
Mean age in years at menopause, (S.D.)	50 (4)	50 (4)	50 (4)	51 (4)
Mean BMI, (S.D.)	27 (5)	27 (4)	27 (5)	27 (5)
Educational level, (%)				
Primary school	46 (11)	41 (11)	47 (9)	63 (12)
Secondary school	234 (56)	221 (58)	281 (56)	291 (56)
University	135 (33)	118 (31)	175 (35)	170 (32)
Married/cohabiting, (%)	256 (62)	229 (60)	321 (64)	326 (62)
Number of births, (%)*				
None	30 (9)	27 (9)	37 (9)	41 (10)
1	72 (22)	76 (24)	105 (26)	123 (29)
2	172 (51)	160 (51)	211 (51)	196 (45)
3–7	61 (18)	50 (16)	56 (14)	71 (16)
Hysterectomies, (%)*				
Yes	46 (11)	48 (13)	68 (14)	71 (14)
No	356 (89)	323 (87)	423 (86)	436 (86)
Oral contraceptives, (%)*				
Ever use	38 (15)	25 (11)	39 (13)	25 (8)
Never used	221 (85)	202 (89)	260 (87)	296 (92)
Smoking, (%)				
Never	279 (67)	273 (71)	351 (70)	377 (72)
Currently	67 (16)	52 (14)	68 (13)	88 (17)
Past	16 (17)	56 (15)	83 (17)	58 (11)

The data comes from recruitment questionnaires.

Abbreviations: PHT, postmenopausal hormone therapy; S.D. standard deviation; BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>).

\*Among those whose data available.

Table 2

Adherence levels in different time periods, in the four trial arms, the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial

Time period	Arm	(n)	Percentage of women in different adherence groups			
			<1	1–19	20–79	≥80
1 <sup>st</sup> year	Blind PHT	(414)	6	10	38	46
	Placebo	(381)	10	9	46	36
	Non-blind PHT	(502)	7	11	36	46
	Control	(524)	0	2	6	92
2 <sup>nd</sup> year	Blind PHT	(413)	39	4	26	31
	Placebo	(380)	49	4	22	25
	Non-blind PHT	(502)	39	4	23	34
	Control	(523)	0	3	5	92
3 <sup>rd</sup> year	Blind PHT	(330)	34	2	23	41
	Placebo	(305)	44	2	25	29
	Non-blind PHT	(390)	35	1	25	39
	Control	(447)	1	3	7	89
4 <sup>th</sup> year	Blind PHT	(165)	11	3	30	56
	Placebo	(159)	30	4	24	42
	Non-blind PHT	(208)	19	3	32	46
	Control	(235)	1	1	10	88
The whole study period	Blind PHT	(415)	8	29	34	30
	Placebo	(381)	10	31	36	23
	Non-blind PHT	(503)	7	29	33	30
	Control	(524)	0	2	7	92

Abbreviation: PHT, postmenopausal hormone therapy.

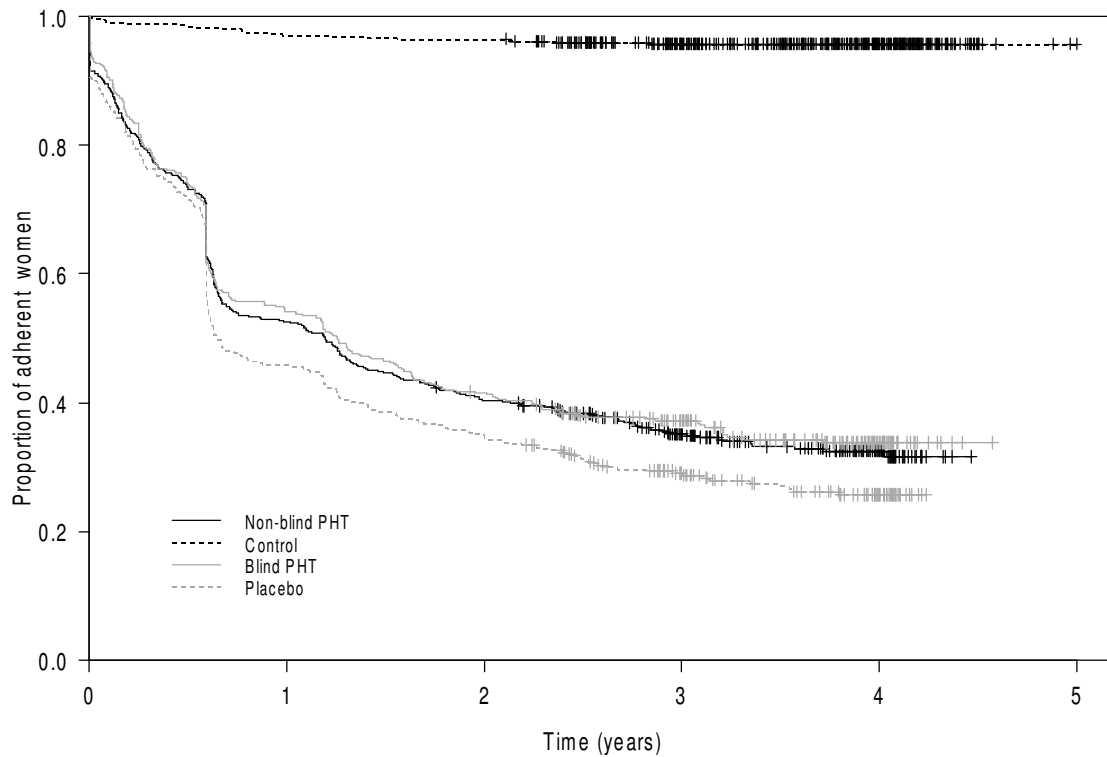


Figure 1. Time (Kaplan-Meier method) until discontinuation the recommended therapy (or starting therapy in the control group) for a period of at least six months among all women during the trial in different trial arms, the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial. Tick marks denote censored cases.



Table 3

Factors influencing treatment discontinuation for a period of at least six months, hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI), the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial

Factor		HR	95% CI
Study arm	Placebo	1	
	Non-blind PHT	0.89	0.75–1.04
	Blind PHT	0.85	0.72–1.01
Age* (years)		1.03	1.01–1.05
Age at menopause* (years)		0.99	0.97–1.01
Educational level	University	1	
	Secondary school	1.08	0.93–1.26
	Primary school	1.29	1.01–1.66
Marital status	Married/cohabited	1	
	Single	0.98	0.72–1.34
	Divorced	0.86	0.71–1.04
	Widowed	1.01	0.83–1.23
Number of births	1	1	
	None	0.74	0.54–0.99
	2	0.73	0.61–0.89
	3–7	0.63	0.48–0.81
BMI*		1.00	0.99–1.02
Hysterectomies	No	1	
	Yes	0.91	0.74–1.17
Smoking	No	1	
	Yes	1.09	0.89–1.33
Attending doctoral visits (V) and answering annual questionnaires (Q)	Q = Yes; V = Yes	1	
	Q = No; V = No	6.45	5.27–7.91
	Q = No; V = Yes	1.79	1.28–2.52
	Q = Yes; V = No	2.94	2.39–3.62
Oral contraceptives	Used	1	
	Never used	1.40	1.04–1.90
Physical activity	None	1	
	Some	0.53	0.34–0.81
	Frequently	0.59	0.39–0.81
Satisfied with information received from doctor or	With both	1	
	With either one	1.21	0.95–1.54

midwife	Dissatisfied		1.75	1.20–2.50
Satisfied with information leaflets sent by trial staff	Satisfied		1	
	Wanted more information	more	1.08	0.76–1.55
	Dissatisfied		1.04	0.73–1.48

Abbreviations: PHT, postmenopausal hormone therapy; BMI, body mass index.

\*Increase in one unit increases the risk as indicated.

Table 4

The most common self-reported reasons for discontinuation for a period of at least six months among women in treatment arms<sup>1</sup>, the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy trial

Self-reported reason	Blind PHT (n=269) %	Placebo (n=276) %	Non-blind PHT (n=333) %
Side-effects	32	16	40
“Own choice”	32	26	21
Absent-mindedness	11	10	8
Out of tablets	8	11	7
Someone recommended against	7	6	3
No effect	4	5	2
Fear of cancer	3	4	4
Medical contraindication	3	4	6
Started prescribed PHT because of menopausal symptoms	1	6	0
No reason given	3	7	7
Most common side-effects as a reason for discontinuation			
Bleeding	12	3	14
Mastodynia	11	5	12
Weight gain	5	5	9
Headache	3	3	5
Fluid retention	1	1	5

<sup>1</sup>More than one reason was possible and a woman may be counted several times.

Abbreviation: PHT, postmenopausal hormone therapy.

## CURRICULUM VITAE

**Nimi:** Sigrid Vorobjov

**Sünniaeg:** 20. juuni 1974

### **Haridus:**

1981–1992 Tartu 2. keskkool

1993–1996 Tallinna Meditsiinikool

2000–2001 TÜ õendusteaduse bakalaureuseõpe

2002–2005 TÜ arstiteaduskonna rahvatervise magistriõpe

### **Erialased töökogemused:**

1996–2002 õde Tallinna Lastehaigla intensiivravi osakonnas

2002–2003 vaneminsener Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudis

2003– teaduriabi Tervise Arengu Instituudis

### **Teadustegevus:**

Peamiseks uuringuvaldkonnaks on olnud ravijärgimuse uurimine.

## TARTU ÜLIKOOLI MAGISTRITÖÖD RAHVATERVISHOIOUS

1. **Diva Eensoo.** Kehalise aktiivsuse seosed vaimse tervise ja isiksuse omadustega. Tartu, 2000.
2. **Karin Lilienberg.** Antropomeetrilised näitajad ja nende seosed vereplasma lipiidide ning arteriaalse vererõhuga Tallinna kooliõpilaste uuringute alusel aastatel 1984–86 ja 1998–99. Tartu, 2002.
3. **Liis Merenäkk.** Koolilaste alkoholi ja narkootikumide tarbimise seos isiksuseomaduste ning vereliistakute monoamiinoksüdaasi aktiivsusega. Tartu, 2002.
4. **Anneli Zirkel.** Ravimite ja rahvameditsiini meetodite kasutamine Eesti elanike poolt. Tartu, 2002.
5. **Valentina Orav.** Tartu linna siseujulate tervisekaitseline olukord ja vee kvaliteet. Tartu, 2002.
6. **Katrin Kiisk.** Muutuste käsitlemine organisatsioonikultuuri, juhtide rolli, meeskonnatöö ja alternatiivide hindamise aspektist SA TÜK Kopsukliiniku asukoha muutuse näitel. Tartu, 2003.
7. **Mare Remm.** Helmintiaaside esinemine Tartu piirkonna lastepäevakodude lastel ja seda mõjutavad tegurid. Tartu, 2003.
8. **Liis Rooväli.** Haiglaravi kasutamine ja kättesaadavus Eestis: demograafilised erinevused ja kauguse mõju. Tartu, 2003.
9. **Krystiine Liiv.** Suitsetamise seotus isiksuseomadustega teismeliseas. Tartu, 2003.
10. **Svetlana Lissitsina.** B- ja C-viirushepatiitide haigestumuse epidemioloogiline uurimine Ida-Virumaal. Tartu, 2003.

11. **Tiiu Rudov.** Immuniseerimise järelevalves esinevad probleemid. Tartu, 2003.
12. **Natalja Zubina.** Solaariumiteenuse tervisekaitsealased aspektid. Tartu, 2003.
13. **Mihhail Muzotsin.** Fluoriidide sisaldus Pärnu alamvesikonna elanike joogivees, nende toksilisusest tulenevate terviseriskide analüüs ja võimalik juhtimine. Tartu, 2003.
14. **Mai Vaht.** Looduslik ultraviolettkiirgus Pärnu rannas ja selle mõju päevitajate lümfotsüütide alaklassidele. Tartu, 2004.
15. **Irina Filippova.** Patient dose survey in x-ray radiography. Tartu, 2004.
16. **Urve Eek.** Marutõve oht Eestis aastatel 1999-2003. Tartu, 2004.
17. **Natalia Kerbo.** Immunoprofülaktika mõju punetiste epideemiaprotsessile Eestis. Tartu, 2004.
18. **Leena Albreht.** Viru-Peipsi alamvesikonna joogivee tervisekaitseline hinnang. Tartu, 2004.
19. **Marina Karro.** Tallinna välisõhu saastumuse võimalik mõju tervisele. Tartu, 2004.