

# HORMONBEHANDLING I KLIMAKTERIET

Skiftande forskningsresultat om risker och nytta

**Kunskaperna om hormonbehandlingens risker i klimakteriet är bristfälliga. Den stora osäkerheten gäller sambandet med bröstcancer.**

**Forskningsaktiviteten inom området är emellertid intensiv och resultat från en mångfald studier har nyligen publicerats. Här ges en översikt av dagens kunskapsläge.**

Hormonbehandling i klimakteriet är en av 1990-talets viktiga medicinska angelägenheter. Behandlingen är kanske den enskilda faktor, rökning undantagen, som har potentiellt mest inverkan på livskvalitet, morbiditet och mortalitet hos postmenopausala kvinnor. Hormonsubstitution tycks påverka risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, cancer, benskörhet samt kanske också demens. Dessutom har behandlingen en god effekt på de östrogenbristsymtom som besvärar ett stort antal postmenopausala kvinnor.

Idag lever en svensk kvinna i genomsnitt mer än en tredjedel av sitt liv efter menopaus och tiotusentals kvinnor ställs varje år inför valet att påbörja hormonbehandling eller ej. Mot denna bakgrund är en kritisk värdering av risker och nyttoeffekter med hormonterapi nödvändig.

## Förbättrad livskvalitet

Vid tiden för menopaus minskar den endogena östrogenproduktionen markant. Östrogenbristen kan ge upphov till en mängd symtom varav svettningar, blodvallningar, sömnstörningar, koncentrationssvårigheter, torrhet i underlivet, urinvägsinfektioner och mins-

kad sexuell lust är viktiga exempel. Majoriteten av postmenopausala kvinnor upplever någon gång besvär av det här slaget och för en stor andel medför de en allvarlig försämring av livskvaliteten. Förutom de vittnesmål allmänläkare och gynekologer får ta del av visar kontrollerade studier [1] hur hormonsubstitution effektivt lindrar symtomen och förbättrar livskvaliteten hos kvinnor med klimakteriebesvär.

## Bröstcancer

Bröstcancer är hundrafalt vanligare hos kvinnor än hos män, och risken ökar bl a vid tidig menarche, sen menopaus, låg paritet och hög ålder vid första fullgångna graviditet. Incidensen ökar exponentiellt med ålder fram till menopaus, varefter ökningen avtar märkbart [2]. Dessa samband antyder att köns-hormoner är av central betydelse för uppkomsten av bröstcancer. Att genom hormonsubstitution förlänga exponeringen för könshormoner skulle således väl kunna leda till en ökad risk för denna kvinnans vanligaste cancersjukdom.

Åtskilliga epidemiologiska studier av sambandet mellan postmenopausal hormonbehandling och bröstcancer har genomförts. Det råder numera enighet om att korttidsanvändning ej ökar risken. Däremot tycks långtidsbehandling (mer än 10–15 år) medföra en måttligt förhöjd risk. Resultaten varierar dock mellan olika studier – från oförändrad risk till en nästan trefaldig riskökning [3]. I en meta-analys från 1993 konkluderades att användning under mer än 15 år innebär en ca 30-procentig riskökning [4].

Tidigare undersökningar har framförallt studerat effekterna av östrogen-terapi utan tillägg av gestagener. Proliferationsaktiviteten i bröstkörtelepitet, som är relaterad till risk för canceromvandling, har befunnits vara högst i menstruationscykelns sekretoriska fas, dvs då cellerna står under inflytande av både östrogen och progesteron [5]. Detta har väckt misstankar om att kombinerad östrogen-gestagenbehandling skulle kunna öka cancerrisken mer än östro-genivet ensamt.

I en studie från vår egen grupp visade sig också långtidsanvändning av

kombinationsbehandling vara behäftad med en fyrfaldigt ökad bröstcancer-risk (dock få exponerade fall) [6]. Under det senaste året har dock resultat från stora studier publicerats, tre nordamerikanska samt en europeisk, vilka analyserat effekten av kombinationsbehandling på bröstcancer-risk [7–10]. Bara en av dessa, den s k Nurses' Health Study [8], kunde påvisa en ökad risk för kvinnor med pågående behandling, såväl med som utan gestagentillägg (relativ risk 1,41 respektive 1,32).

## Motstridiga resultat

Vad är orsaken till dessa uppenbart motstridiga resultat? För det första innefattar »postmenopausal hormonbehandling» allt från lokala preparat med försumbar systemeffekt (krämer eller vagitorier) till olika typer av medelpotenta östrogener med eller utan tillägg av gestagener. Gestagener ges i sin tur i olika dos, är av olika typ (testosteron- eller progesteronderiverade) och kan kombineras antingen kontinuerligt eller cykliskt med östrogen.

Då behandlingstraditioner varierar från land till land kan en förklaring till de divergerande resultaten vara att man faktiskt studerar olika exponeringar. Så används t ex testosteronderiverade gestagener, vilka i en studie visade sig vara skadligare för bröstet än progesteronderiverade gestagener [9], i större utsträckning i Europa än i USA. För det andra förekommer troligen viktiga interindividuella skillnader mellan olika studiepopulationer, skillnader som skulle kunna modifiera risken att utveckla bröstcancer efter hormonsubstitution. Är sjuksköterskorna i Nurses' Health Study [8] mer hälsomedvetna, och därmed smalare än genomsnittsamerikanskan i Newcombs studie [7]? Då det finns belägg för att risken att insjukna i bröstcancer är större hos smala hormonanvändare än hos kraftigare [11,12] skulle en sådan skillnad delvis förklara varför studierna ger så motsä-gelsefulla resultat.

Postmenopausal hormonsubstitution – alla behandlingstyper sammantaget och på populationsnivå – tycks inte medföra någon stor riskökning för bröstcancer. Ett antal frågor måste dock

## Författare

CECILIA MAGNUSSON  
läkare, doktorand

INGEMAR PERSSON  
läkare, docent; båda vid institutio-nen för cancerepidemiologi, Akade-miska sjukhuset, Uppsala.

besvaras innan behandlingens inflytande på den enskilda kvinnans risk kan bedömas. Hur påverkar olika typer av behandlingar risken? Varierar risken med egenskaper hos individen? Spelar det någon roll när behandlingen påbörjas och avslutas? Vår grupp arbetar just nu med att analysera data från en stor fall-kontrollstudie där dessa frågor skall undersökas i detalj.

### Osteoporos

Osteoporos och dess konsekvenser är ett växande problem i vår åldrande befolkning. Varje år inträffar ett stort antal höftfrakturer vilka huvudsakligen orsakas av benskörhet. Benskörhet är tydligt relaterad till ålder, och medelåldern för uppkomst av höftfrakturer är 80 år. Från menopaus till 80 års ålder förlorar en kvinna ca 30 procent av sin benmassa. Den initiala, snabba förlusten antas huvudsakligen vara östrogenberoende medan den senare, långsamare, är åldersberoende. Epidemiologiska studier visar att hormonsubstitution kan förebygga den snabba benförlusten och därmed minska risken för osteoporotiska frakturer. Kvinnor under 75 år som använt medelpotent östrogen, med eller utan gestagen, under minst 7 års tid rapporteras löpa ca 50 procent lägre risk att drabbas av höftfrakturer [13] än andra kvinnor i samma ålder.

Huruvida den skyddande effekten kvarstår lång tid efter behandlingens avslutande, dvs i de äldre osteoporotiska frakturer blir vanliga, är idag oklart. Resultat från Framingham-studien visade att flera års hormonsubstitution hade en negligerbar effekt på bendensitet hos kvinnor äldre än 75 år [14]. En annan amerikansk undersökning kunde dock demonstrera en halverad risk för höftfrakturer hos kvinnor äldre än 65 år med pågående behandling jämfört med kvinnor utan behandling [13].

### Ofullständig forskning

Viktiga frågor kvarstår: Måste behandlingen vara livslång? Har behandlingen effekt om den initieras vid hög ålder? Elimineras rökning, såsom antytts i vissa studier, den preventiva effekten [15]? Följaktligen krävs ytterligare svar innan tesen att hormonsubstitution halverar risken för osteoporotiska frakturer – i de åldersgrupper där sådana förekommer – kan antas vara sann.

### Endometrieccancer

Att postmenopausal östrogenterapi ökar risken att insjukna i endometrieccancer får anses klarlagt. Sambandet är durationsberoende och användning under mer än tio år är associerad med en cirka tiofaldigt ökad risk. Denna till synes dramatiska »sidoeffekt» av hor-

monbehandling måste dock ses i ljuset av två viktiga fakta. Tumörer som utvecklats efter exponering för östrogen verkar vara mindre aggressiva än »spontan» utvecklade tumörer – femårsöverlevnaden tycks motsvara normalpopulationens.

Dessutom finns tydliga indikationer om att tillägg av gestagen (under minst 10 dagar varje månad) eliminerar incidensökningen [16], vilket ter sig biologiskt troligt då den höga celledelnings-hastigheten under menstruationscykelns mittfas reduceras efter den post-ovulatoriska stegringen av progesteron i serum [17]. Ytterligare studier krävs dock innan en ökad endometrieccancer-risk efter kombinationsbehandling kan uteslutas.

### Ischemisk hjärtsjukdom

Under den senaste tioårsperioden har överväldigande belägg framförts för att hormonsubstitution skyddar mot hjärt-kärlsjukdom. Kvalificerade studier har visat en halverad incidens av och mortalitet i ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor med framförallt pågående östrogenbehandling [18]. Även undersökningar av fysiologiska faktorer, såsom lipoproteiner, insulin, fibrinogen etc, tyder på fördelaktiga effekter av östrogentillförsel [19]. Ytterligare bevis för att könshormoner skyddar mot hjärt-kärlsjukdom är att kvinnor som genomgått ooforektomi, före normal menopaus, löper en väsentligt större risk att insjukna än kvinnor med intakta ovarier.

Man har tidigare hyst farhågor om att gestagentillägg skulle motverka östrogenets gynnsamma effekt. Gestagener har nämligen befunnits påverka leverns produktion av lipoproteiner på ett negativt sätt. Aktuella undersökningar antyder dock att även kombinationsbehandling minskar risken för ischemisk hjärtsjukdom [19-22].

### Osäkerhet om effekt

Trots dessa resultat kvarstår osäkerhet om hormonsubstitutionens kardioprotektiva effekt. Skyddssamband är visat endast i observationella studier, varvid särskilt två selektionsmekanismer kan leda till snedvridning av resultaten. Kvinnor som använder hormonbehandling utgör en selekterad grupp, vilket avspeglas i skillnader i bl a socioekonomisk status (högre), rökvanor (röker mindre) och kroppsbyggnad (smalare) [23]. Vidare har det funnits en motvilja hos läkarkåren, troligen orsakad av kändedom om sambandet mellan p-pilleranvändning och hjärtinfarkt/ trombos, att föreskriva medelpotenta östrogenpreparat till kvinnor med kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom [24]. Dessa mekanismer kan leda till en »healthy

drug user effect», dvs att kvinnor med hormonterapi löper lägre risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom oavsett behandlingen. Man har försökt justera för en sådan effekt och funnit att skyddssambandet kvarstår, om än något svagare. Vår uppfattning är ändå att en del snedvridande faktorer (confounders) är svåra att mäta, och därmed att kontrollera, i observationella studier och att riskerna därför kan vara underskattade.

Dessutom har man i de flesta studier ej kunnat påvisa ett dos-responsförhållande (dvs att risken minskar proportionellt med ökande dos och behandlingsduration) vilket gör sambandets kausalitet tveksam. Till sist råder det även oklarhet om huruvida den eventuellt förebyggande effekten kvarstår efter avslutad behandling.

Huruvida hormonsubstitution påverkar risken för cerebrovaskulär sjukdom är ej klarlagt.

### Venös tromboembolism

Nyligen publicerade The Lancet resultat från tre epidemiologiska undersökningar som alla beskriver en ökad risk för venös tromboembolism hos kvinnor med postmenopausal hormonbehandling [25-27]. Trots (den något förvånande) frånvaron av tidigare belägg för samband samt att de aktuella studierna baseras på få fall, får den sammanlagda bevisbördan anses väga tungt. Studierna, varav en är prospektiv och två retrospektiva, visar en två- till fyrfaldigt ökad risk för venös trombos/lungemboli hos kvinnor under pågående behandling såväl med kombinerad östrogen-gestagenterapi som med endast östrogen. Riskökningen var beroende av dosen östrogen i de två retrospektiva studierna [25, 26], men däremot inte durationsberoende i någon undersökning (snarare verkade risken vara störst hos korttidsanvändare).

För att rättvist kunna bedöma betydelsen av denna relativa riskökning måste man ta hänsyn till den absoluta förekomsten av tromboembolisk sjukdom. Så var den årliga incidensen av primär lungembolism hos kvinnor i åldern 50-74 år i Nurses' Health Study omkring 10 fall per 100 000 individer [27], medan t ex bröstcancerincidensen för samma åldersgrupp i Sverige enligt officiell statistik 1996 är ca 250 fall per 100 000 individer.

### Koloncancer

Man har föreslagit att postmenopausal hormonbehandling påverkar risken att insjukna i ytterligare en vanlig cancersjukdom – koloncancer. Flera aktuella studier anger ca 50 procent lägre förekomst av koloncancer hos kvinnor med hormonbehandling, framförallt långtidsbehandling och pågående be-

**ANNONS**

handling, än hos andra kvinnor [28, 29]. Andra undersökningar har dock ej påvisat ett sådant samband.

### Effekt kan bero på selekterad grupp

Att cancerutveckling i tjocktarmen skulle kunna påverkas av hormonbehandling är möjligt då östrogen inhiberar koloncancer cellers tillväxt in vitro. Dessutom minskar östrogen sekretionen av gallsyra, vilket skulle kunna vara fördelaktigt då gallsyrakoncentration är associerad med risk för koloncancer [29]. Kopplingen mellan koloncancer och hormoner kan dock vara en effekt av att hormonanvändare utgör en selekterad grupp kvinnor. De tycks, som tidigare nämnts, vara smalare, ha bättre kosthållning, röka i mindre utsträckning och ha bättre utbildning än andra kvinnor, vilket i sig kan förklara riskminskningen (jämför med diskussionen om hormoner och hjärtsjukdom). Givet denna invändning och de motsägelsefulla studieresultaten måste framtida forskning få utvisa huruvida hormonsubstitution kan förebygga koloncancer eller ej.

### Alzheimers sjukdom

Kvinnor är äldre än män vid insjuknandet i Alzheimers sjukdom. Alzheimerpatienter har lägre totalhalt östrogener i serum vid diagnos än normalbefolkningen. Djurförsök visar att östrogen förbättrar funktionen hos kolinerga bansystem i CNS, vilka är skadade vid Alzheimers sjukdom [30, 31]. Dessa data inger förhoppningar. Kan postmenopausal hormonsubstitution förebygga presenil demens? Det fåtal epidemiologiska studier som hittills genomförts har varit inkonklusiva och saknat statistisk styrka. Värt att notera är dock att en uttalad durationsberoende riskreduktion noterats i två aktuella studier [31, 32]. Den potentiella folkhälsonytan av en skyddande effekt gör fortsatt forskning mycket angelägen.

### Kommentar

Våra kunskaper om hur hormonbehandling i klimakteriet påverkar sjukdomsrisk hos den enskilda individen är bristfälliga. Klart är att behandlingen kan ha en betydelsefull och positiv effekt på livskvaliteten hos symptomatiska kvinnor samt hos vissa kvinnor förebygga insjuknande i benskörhet och hjärt-kärlsjukdom. Hormonsubstitution tycks tyvärr även öka risken för venös tromboembolism, något som dock har liten betydelse då detta är en ovanlig sjukdom.

Den stora osäkerheten och oron gäller däremot sambandet med bröstcancer risk. Vår bedömning är att lång tids östrogensubstitution, med eller utan

tillägg av gestagen, leder till en moderat riskökning. Om detta är sant skulle den kumulativa risken för en kvinna som använt hormonsubstitution under mer än 10–15 år att insjukna i bröstcancer upp till 75 års ålder öka från ca 7 procent till ca 9.

En viktig invändning mot alla resultat som redovisats i denna artikel är »confounding by indication», dvs att behandlingsindikationen per se influerar sjukdomsrisk. Klimakteriesymtom kan vara en indikator på östrogenbrist. Om östrogen verkligen påverkar risken för de sjukdomar som här diskuteras, skulle förekomsten av bröstcancer vara lägre, hjärtinfarkt högre, osteoporos högre, endometrie cancer lägre etc hos kvinnor med symtom än hos symptomfria kvinnor. För att driva resonemanget till sin spets kan alla epidemiologiskt påvisade riskskillnader mellan kvinnor med hormonterapi (och, såsom oftast är fallet, klimakteriesymtom) och andra kvinnor vara undervärderade.

Vår åsikt är att generella rekommendationer angående särskilt långtids- och förebyggande hormonbehandling knappast kan utfärdas. Istället måste kvinnan själv, efter noggrann information om möjliga, långsiktiga effekter av behandlingen (och hur osäkra dessa samband i vissa fall är), fatta sitt eget behandlingsbeslut.

### Referenser

1. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836-40.
2. Steinberg K, Thacker S, Smith J, Stroup D, Zack M, Flanders D et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 15: 1985-90.
3. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-7.
4. Newcomb P, Longnecker M, Storer B, Mitendorf R, Baron J, Clapp R et al. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 788-95.
5. Colditz G, Hankinson S, Hunter D, Willett W, Manson J, Stampfer M et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
6. Stanford J, Weiss N, Voigt L, Daling J, Habel L, Rossing MA. Combined estrogen and progestin replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137-42.
7. Schuurman A, van den Brandt P, Goldbohm A. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 416-24.
8. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of osteoporotic fractures research group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.

9. Felson D, Zhang Y, Hannan M, Kiel D, Wilson P, Anderson J. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1141-6.
10. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
11. Nabulsi A, Folsom A, White A, Patsch W, Heiss G, Wu K et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
12. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
13. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergström R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-8.
14. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, Colditz G, Willett W, Rosner B et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
15. Daly E, Vessey M, Hawkins M, Carson J, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
16. Jick H, Derby L, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton K. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
17. Grodstein F, Stampfer M, Goldhaber SZ, Manson J, Colditz G, Speizer F et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
18. Jacobs E, White E, Weiss N. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer (Seattle, Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 359-66.
19. Calle E, Miracle-McMahill H, Thun M, Heath C. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-23.
20. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.

Fullständig referenslista kan erhållas från Cecilia Magnusson, Institutionen för cancer-epidemiologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.