

Nya rapporter om östrogenterapi

Ökad bröstcancerrisk; ingen effekt på Alzheimers sjukdom

Se artikeln
på sidan 2225
i detta nummer.

Östrogenbehandling av kvinnor med avtagande endogen produktion från äggstockarna har många fördelar. Effekten på symtom i form av svettningar, blodvallningar och torra slemhinnor är uppenbar. Risken för osteoporos, med dess konsekvenser i form av bl a kotkompressioner och frakturer, minskar; troligen finns det också en skyddseffekt avseende risken för hjärtinfarkt. Trots kända negativa effekter, t ex en viss riskökning för cancer i bröst och livmoderkropp, är inställningen till östrogenterapi mycket positiv hos såväl professionen som allmänheten.

Två nyligen publicerade artiklar i JAMA, som belyser risken för bröstcancer respektive effekten vid Alzheimers sjukdom av östrogenterapi, ger oss värdefull kunskap med direkt relevans för den kliniska verkligheten.

Gestagen motverkar cancerisk

I artikeln av Schairer och medarbetare värderas riskökningen för bröstcancer vid olika former av hormonell substitutionsbehandling [1]. Sedan åtminstone två decennier tillbaka är det känt att behandling med enbart östrogen medför en kraftigt ökad risk för endometrie-cancer.

Denna risk upphävs i princip om gestagen tillförs. Enbart hos kvinnor där livmodern har opererats bort kan gestagener undvaras.

Det finns övertygande epidemiologiska data som visar att tillskott av östrogen ger en ökad incidens av bröstcancer. Detta faktum gäller dock enbart behandling som pågått länge, och riskökningen upphör sedan ett par år förflutit efter behandlingens slut.

Schairers och medarbetares artikel

Författare

FOLKE FLAM

docent, gynekologiska kliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm.

E-post: folke.flam@stgoran.se

diskuterar framför allt om även kombinationsbehandling med östrogen-gestagen medför en riskökning, eller tvärtom (som i livmodern) minskar risken. Det finns få studier som har belyst detta. I en kohort om nästan 50 000 postmenopausala kvinnor som deltog i screeningprogram för bröstcancer i USA mellan 1980 och 1995 kartlades bruket av hormonbehandlingar, vilka relaterades till fynd av bröstcancer. Resultaten visar att kombinationsbehandlingen ökar risken för bröstcancer med 8 procent per år, medan riskökningen

Medicinska tidskrifter
skärper kraven
på sina skribenter:

Intresse-
konflikter
måste
redovisas!

Se debatt-
artikeln
på sidan 2236
i detta nummer.

Ju mer vi närmar oss en evidensbaserad medicin, desto större blir naturligtvis betydelsen av intressekonflikter hos dem som förser oss med »evidens» i form av artiklar i respektive medicinska tidskrifter. Det handlar inte bara om författare utan också om redaktörer och deras vetenskapliga rådgivare. Personliga ekonomiska intressekonflikter utgör dessutom bara en del av problemet. Lojaliteter uppstår ju på så många olika sätt, och det finns helt andra saker att förlora än trevliga och lönsamma kontakter med industrin.

Redaktörer under tryck

Att tidskriftsredaktörer kan stå under hårt tryck avslöjades i samband med avskedandet av JAMAs chefredaktör George Lundberg i januari 1999. BMJs Richard Smith skrev då i en ledarkommentar:

»Unsettling the establishment, one of my predecessors argued, is an editor's duty.» [1].

Trycket från starka kommersiella och andra utomvetenskapliga intressen ökar inom hela den medicinska världen. Forskarna blir alltmer beroende av finansierare som har förväntningar på att forskningens resultat skall passa deras syften.

Problemet är välkänt, och motmedel prövas som förhoppningsvis skall göra den medicinska litteraturen så fri från ovidkommande påverkan att den kan bli grunden för en verkligt trovärdig klinisk praxis. Som Jan Håkansson och medarbetare i detta nummer av Läkartidningen beskriver har ledande tidskrifter börjat ställa ökande krav på sina författare att öppet deklarera eventuella ekonomiska bindningar.

Författare

PER DALÉN

med dr, docent, Viken

E-post: pdalen@algonet.se

vid östrogenbehandling stannar vid 1 procent. Resultaten liknar dem som nyligen publicerats i en svensk studie [2].

Det skall noteras att risken omfattar enbart kvinnor som har pågående terapi eller har avslutat sin behandling för mellan ett och fyra år sedan. Intressant är också att riskökningen bara gäller kvinnor med kroppsmasseindex (BMI) under 24,4. Resultaten kommenteras i en ledare, där man dels konstaterar att ett par års behandling med målet att avhjälpa subjektiva symtom är riskfritt, dels aningen provokativt påpekar att prevention mot osteoporos och hjärtinfarkt kanske bäst uppnås med rökstopp, motion och allsidig kost [3].

Väga för- och nackdelar

Det är ett ovedersägligt faktum att hormonsubstitution ger många kvinnor

” Östrogenpreparat som selektivt ger de positiva effekterna utan negativa effekter på andra målorgan finns redan på marknaden, och här finns kanske framtiden. En annan personlig reflexion är att vi gynekologer kanske skall intressera oss mer för våra patienters bröststatus vid rutinkontroller.

en ökad livskvalitet, och det finns förstås ingen anledning att förändra den positiva grundinställningen. Dock bekräftar denna studie tidigare data (både djur- och humanstudier) vad gäller gestagens effekter på bröstvävnad. Denna kunskap får vägas in när man med den enskilda kvinnan diskuterar för- och nackdelar med hormonsubstitution.

Östrogenpreparat som selektivt ger de positiva effekterna utan negativa effekter på andra målorgan finns redan på marknaden, och här finns kanske framtiden. En annan personlig reflexion är att vi gynekologer kanske skall intressera oss mer för våra patienters bröststatus vid rutinkontroller.

Alzheimers sjukdom

Mulnard har i en välgjord randomiserad studie besvarat frågan om östro-

Särskilt höga har kraven blivit på författare till ledare och översiktsartiklar, där New England Journal of Medicine (NEJM) sedan 1990 i princip inte accepterar några intressekonflikter. Därför har det väckt pinsam uppmärksamhet när just den tidningen uppenbart brutit mot sina egna regler. Ett fall från hösten 1997 handlade om en läkare med anställning inom en multinationell kemikoncern som olämpligt nog hade anlitats att skriva en recension av en på andra håll mycket uppskattad bok om miljögifter och cancer. Recensionen blev ganska negativ och NEJM hade försummat att uppge recensentens bakgrund trots att den deklarerats.

Detta kommenterades mycket beskt i nordamerikanska nyhetsmedier, och man drog upp flera liknande försyndelser från tidningens sida så långt tillbaka som 1989 [2].

En artikel i NEJMs serie »Drug therapy» om behandling av håravfall, som publicerades i september 1999, blev

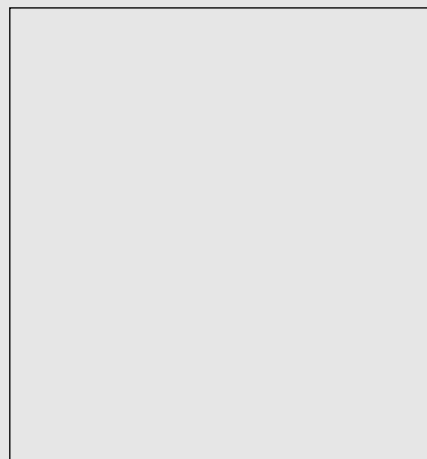


ILLUSTRATION: LASSE PERSSON

nästa uppmärksammade fall. Dr Vera Price var inbjuden författare och hade ärligt deklarerat att forskningsanslag från industrin betalades till hennes universitet för en stor klinisk prövning av produkter som hon skulle diskutera i

artikeln. Hon hade också haft konsultuppdrag för två berörda fabrikanter. Redaktionen ansåg inte detta vara diskvalificerande vid förhandsdiskussionerna.

Men medierna fick ögonen på saken, och NEJM reagerade snabbt genom att publicera ett brev från dr Price med redaktionens svar [3]. Redaktionen tog givetvis på sig hela skulden.

NEJM gick därefter tillbaka och granskade sina översiktsartiklar om läkemedel från 1997 och framåt. Man fann ytterligare 18 artiklar, där en eller flera av författarna hade befunnit sig i motsvarande situation som dr Price, deklarerat detta och ändå godkänts av redaktionen. Listan med dessa artiklar och intressekonflikterna publicerades nyligen, med redaktionens beklagande att man inte hade följt tidningens stränga policy [4].

Så svårt är det alltså att förverkliga en policy som inte ser särskilt komplicerad ut på papperet. Trots att redaktio-

ANNONS

genbehandling är av värde vid etablerad Alzheimers sjukdom [4]. Svaret är ett otvetydigt nej. Man valde på teoretiska grunder att testa effekten av rent östrogen, och behövde därför patienter som inte hade sin livmoder kvar och som led av lätt till medelsvår Alzheimer.

120 kvinnor delades in i tre grupper, som fick Premarina 0,625 mg eller 1,25 mg eller placebo. Behandlingen pågick under ett år. En mängd variabler utvärderades. För de få variabler där skillnad mellan grupperna uppstod var det till östrogenbehandlingens nackdel.

Detta är en stor besvikelse, eftersom såväl djurstudier som tidigare humanstudier visat på uppmuntrande förbättringar efter östrogenbehandling vid demens.

Dock har dessa studier omfattat få patienter och varit av kort duration.

Även här finns en redaktionell kom-

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

mentar som konstaterar att östrogen på teoretiska grunder borde vara av värde, men att förhoppningarna inte har infriats [5]. Dock konstateras att det nu behövs studier för att utröna den eventuella effekten av östrogen när det gäller prevention av Alzheimers sjukdom.

nen redan fått kännbar kritik för liknande fel gör man en lång rad missar inom ett begränsat område.

Större vaksamhet i USA

I USA är vaksamheten större än här hemma, och opinionen mot den tilltagande kommersialiseringen av bl a medicinsk forskning är där verkligen något att räkna med. En ledarkommentar i NEJM 1993 är fortfarande aktuell:

»Given the current climate of clinical investigation, financial conflicts of interest will probably continue to be a fact of academic life, but they must be responsibly regulated, with disclosure being a minimal requirement. Most academic institutions and journals have not gone far enough in dealing with this problem» [5].

Även BMJ ...

Nyligen kom en stor granskning i British Medical Journal av 50 systema-

tiska översikter och metaanalyser rörande astmabehandling [6]. Resultatet var nedslående: det stora flertalet av de referentbedömda tidskriftsartiklarna hade allvarliga metodologiska brister.

Det gällde bl a de sex artiklar som hade industrianknytning; fem av dessa kom fram till slutsatser som gynnade sponsorerna. Det viktigaste fyndet var emellertid att översikter i Cochrane Library höll mycket högre kvalitet än tidskriftsartiklarna.

»Peer review» i all ära, men i detta test klarade sig inte de vanliga medicinska tidskrifterna.

Största utmaningen i framtiden

Den största utmaningen ligger ännu i framtiden. Storskalig exploatering av det mänskliga genomet verkar oundviklig och kommer att ge upphov till otaliga affärsidéer med klinisk anknytning de närmaste årtiondena.

Referenser

1. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 2000; 283: 485-91.
2. Persson I, Weiderpass E, Bergström R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. Cancer Causes Control 1999; 10: 253-60.
3. Willet WC, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal estrogens – opposed, unopposed, or none of the above. JAMA 2000; 283: 534-5.
4. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. JAMA 2000; 283: 1007-15.
5. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer disease. Plausible theory, negative clinical trial. JAMA 2000; 283: 1055-6.

Referenser

1. Smith R. The firing of Brother George [editorial]. BMJ 1999; 318: 210.
<http://www.bmj.com/cgi/content/full/318/7178/210>
2. [CQS, 2192 Massachusetts Ave., Cambridge, MA 02140] Related articles. Conflict at New England Journal of Medicine. <http://www.cqs.com/nejmrevs.htm>
3. Price VH, Angell M, Wood AJJ. Authors' conflicts of interest: a disclosure and editor's reply. N Engl J Med 1999; 341: 1618-9.
<http://www.nejm.org/content/1999/0341/0021/1618.asp>
4. Angell M, Utiger RD, Wood AJ. Disclosure of authors' conflicts of interest: a follow-up. N Engl J Med 2000; 342: 586-7.
<http://www.nejm.org/content/2000/0342/0008/0586.asp>
5. Kassirer JP, Angell M. Financial conflicts of interest in biomedical research [editorial]. N Engl J Med 1993; 329: 570-1.
<http://www.nejm.org/content/1993/0329/0008/0570.asp>
6. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. BMJ 2000; 320: 537-540.
<http://www.bmj.com/cgi/content/full/320/7234/537>