

Bo von Schoultz, professor, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

»Menopausmedicin« ett växande ansvarsområde

Många frågor om hormoner och kvinnors hälsa ännu obesvarade

■ Andelen kvinnor i peri- och postmenopausal ålder som använder hormonell substitution i klimakteriet, »Hormone Replacement Therapy« (HRT) eller lokal hormonbehandling, har ökat kraftigt under det senaste decenniet. I en studie från Göteborg av kvinnor födda mellan 1930 och 1946 hade andelen HRT-användare ökat från 13 procent 1992 till 35 procent år 1998. Motsvarande andel som använde lågdosbehandling med enbart östrogen främst för slemhinnebesvär hade ökat från 8 till 11 procent [1].

De positiva effekterna av HRT på kvinnors hälsa och välbefinnande är ofta påtagliga, men osäkerheten framför allt om effekterna på det normala bröstet och om möjliga risker för hyperproliferation och cancer är stor och frågorna många. Liksom vid varje annan behandling måste fördelar och symptomlindring vid HRT noggrant vägas mot oönskade biverkningar och risker för komplikationer.

För närvarande finns ingen enhetlig uppfattning i dessa frågor, men en intensiv forskning och utvärdering av olika behandlingsregimer pågår. Symtomatisk behandling med HRT för olika klimakteriesymtom och besvär är för närvarande okontroversiell. Den livliga diskussionen gäller främst balansen mellan nytta och risk vid långtidsbehandling för att förebygga framtida sjukdom hos idag besvärsfria kvinnor.

Som framgår av Cecilia Magnussons och Elisabete Weiderpass' artikel i detta nummer av Läkartidningen kommer nu också nya data om möjliga skillnader mellan olika behandlingsregimer, främst östrogen enbart i jämförelse med östrogen i olika kombinationer med gestagen [2]. Behovet av individualisering blir alltmer uppenbart. Ökade kunskaper behövs också om möjliga skillnader mellan olika beredningsformer, t ex tabletter och plåster, och mellan olika doser för kvinnor i olika åldrar och med olika kroppskonstitution.

Symtomatisk behandling

Blodvallningar och svettningar, ofta tillsammans med yrsel, hjärtklappning och oro, är den helt dominerande orsaken till att kvinnor i klimakteriet önskar östrogenbehandling. Omkring 75 procent av alla kvinnor upplever vegetativa besvär under åren omkring menopaus. Effekterna av HRT vid vasomotoriska symtom är idag oomtvistade och tycks helt likvär-

SAMMANFATTAT

Menopausmedicin» är ett område i snabb tillväxt som kommer att kräva ett ökat engagemang av läkarkåren.

Alla kvinnor med klimakteriella besvär bör informeras om och vid behov erbjudas hormonell behandling.

Kvinnor med tidig spontan menopaus eller tidig ooforektomi (före 40–45 års ålder) bör rekommenderas hormonell substitution fram till 50 års ålder. Alla kvinnor med urogenitala atrofisymtom kan erbjudas behandling.

Kvinnor med ökad risk för osteoporos bör informeras om möjligheten till hormonell behandling.

Kvinnor som söker för profylaktisk behandling utan påtagliga aktuella symtom kan efter information om för- och nackdelar även erhålla detta. Allmänna rekommendationer om profylaktisk hormonsubstitution efter menopaus till symtomfria kvinnor kan däremot ej ges.

Se även artikeln på sid 418.

diga för olika preparatkombinationer och beredningsformer. En rad studier visar också positiva effekter på symtom som irritabilitet, ledvärk, sömnstörningar, humörförändringar och urogenitala atrofibesvär [3-5].

Östrogenbehandling under övergångsåren kan för många kvinnor innebära en förbättrad livskvalitet men blir tyvärr ofta försummad på grund av en obefogad oro för biverkningar och risker. Om man emellertid använder medelpotenta östrogener i lägsta effektiva dos med lämpligt gestagentillägg under en avgränsad tid om cirka fem till sex år får behandlingen anses i princip riskfri med mycket få kontraindikationer.

Östrogenbehandling i ungefär samma doser som för vegetativa besvär kan förebygga uppkomsten och bromsa förloppet av osteoporos. Risken för höft-, radius- och kotfrakturer har beräknats minska med 30–50 procent under pågående HRT [3-5]. Behandlingen behöver emellertid pågå under lång tid för att vara effektiv. Vid avbrott i behandlingen minskar skelettmassan med en hastighet som motsvarar den efter normal menopaus. Hur länge den frakturskyddande effekten kvarstår är osäkert; för att få en påtaglig effekt på livstidsrisken för frakturer bör östrogenbehandling pågå under lång tid, sannolikt minst tio år.

I vårt land har man hittills förhållit sig tveksam till tanken på generell profylaktisk behandling av för övrigt besvärslösa postmenopausala kvinnor. Däremot är östrogen tillsammans med ett adekvat tillskott av kalcium och vitamin D idag en etablerad och kostnadseffektiv förstahandsbehandling för vissa högriskgrupper [6]. Tidig menopaus, vegetativa klimakteriesymtom, spenslig kroppsbyggnad, ärftlighet, rökning och immobilisering är några kända riskfaktorer för osteoporos. Mätning av benmassan ger god vägledning för såväl indikationer som uppföljning av behandlingen. Även kvinnor med manifest postmenopausal osteoporos har god nytta av östrogen för att förebygga fortsatt urkalkning och minska risken för ytterligare frakturer.

Östrogen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom ...

På liknande sätt som för osteoporos visar en mängd epidemiologiska studier att långtidsbehandling med östrogen kan påtagligt minska risken för arteriell hjärt-kärlsjukdom. Behandlingen har uppgivits minska risken för insjuknande i hjärtinfarkt med ca 30–50 procent [3-5].

Data från observationsstudier har också ett mycket starkt stöd av experimentella fynd om behandlingens effekter på lipidmönster, kärltonus och blodflöde, liksom på fettupptag i kärlväggar, endotelfunktion och – i många djurexperimentella modeller – arteriosklerosutveckling.

... men trombosrisken komplicerar bilden

Den tidigare entydigt positiva bilden av östrogenbehandlingens effekter på hjärt-kärlsystemet har dock under senare år komplicerats. HRT har i flera studier visats innebära en upp till trefaldigt ökad risk för venös trombos, som sannolikt är dosberoende [7]. Även om riskökningen i absoluta tal är liten, två till tre extra fall av venös trombos hos 10 000 behandlade kvinnor per år, kan den vara betydelsefull för kvinnor med andra kända riskfaktorer såsom övervikt, hjärtsvikt, hög ålder, kända koagulationsrubbningar etc.

Det förefaller sannolikt men är ännu ej visat att det föreligger en skillnad mellan olika behandlingsformer, exempelvis mellan oral och parenteral behandling. Liksom i diskussionen om blodpropp och p-piller kan kanske även dos och typ av gestagen ha betydelse. År 1998 publicerades också den hittills enda prospektiva randomiserade behandlingsstudien, «Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study» (HERS), där kvinnor med koronar hjärtsjukdom erhöLL HRT som sekundär profylax [8].

Under en genomsnittlig uppföljningstid på drygt fyra år fann man under de första fyra till åtta månaderna hos dessa tidigare hjärtsjuka kvinnor med en medelålder på 67 år en ökad risk för återinsjuknande, som under studiens sista två år vändes i en skyddseffekt. Sammantaget fann man inga positiva effekter av HRT under fyraårsperioden.

HERS-studien diskuterad

Resultaten av HERS har under de senaste åren diskuterats livligt. En vanlig tolkning är att man här givit tidigare obehandlade hjärtsjuka kvinnor en alltför hög östrogendos, med åtföl-

En mycket tidig anatomilektion, detalj av en gravyr från mitten av 1600-talet, »De fyra årstiderna». Upplýftbara flikar på den avbildade kvinnokroppen avslöjar även de inre organen i olika lager. De runda skivornas rörliga visare symboliserar den tidens föreställningar om kroppens förhållande till kosmos.

Annons

Annons

jande ökad risk för blodpropp [9]. Behovet av individualisering och av en dosreduktion hos äldre kvinnor betonas av många.

Sammanfattningsvis har alltså östrogenbehandling en dualistisk effekt på hjärt-kärlsystemet. Det föreligger en något ökad risk för blodpropp, som är ungefär jämförlig med den riskökning som man tidigare har beskrivit vid p-pillerbehandling av yngre kvinnor. Effekten på koagulationsfaktorer uppkommer snabbt i anslutning till att behandlingen börjar. Samtidigt har östrogenbehandling en positiv effekt på artärsidan, liksom på den långsiktiga utvecklingen av åderförkalkning och de därmed sammanhängande riskerna för kranskärlssjukdom och infarkt. Beläggen för detta är fortfarande mycket starka.

För närvarande rekommenderas ej HRT för kvinnor med sekundär profylax mot hjärt-kärlsjukdom som enda indikation, medan däremot kvinnor under pågående behandling vid t ex en inträffad infarkt inte anses behöva avbryta behandlingen.

Preventiv effekt mot kolorektal sjukdom och demens?

Även kvinnor med koronarkärlssjukdom som har klimakteriebesvär eller osteoporos kan behandlas med HRT. Allt fler epidemiologiska studier talar också för en skyddseffekt av HRT mot kolorektal cancer. Denna kvinnans näst vanligaste cancersjukdom har i flera studier rapporterats minska med 20–30 procent under pågående behandling [3–5].

Experimentella data och många djurstudier visar också påtagliga effekter av HRT på centrala nervsystemet. Möjligheterna att förebygga demenssjukdomar som t ex Alzheimers sjukdom diskuteras livligt, medan behandlingsstudier av redan sjuka patienter ej givit särskilt uppmuntrande resultat [3–5].

Bieffekter och risker

Liksom de terapeutiska effekterna är biverkningarna av HRT ofta dosberoende. Vanliga östrogenbiverkningar, framför allt vid höga doser, är olika symtom på vätskeretention. Svullnad i kroppen, lätt viktökning, spänning och ömhet i bröstet är vanliga tecken. Huvudvärk och illamående förekommer också.

Framför allt utgör dock ofta gestagentillägget ett problem. Många kvinnor, omkring 10–15 procent, upplever negativ humörpåverkan med trötthet, irritabilitet och nedstämdhet. Blödningar, menstruationsliknande låga buksmärter samt aptit- och viktförändringar är andra gestagenrelaterade biverkningar som leder till att många kvinnor avbryter behandlingen [3].

Östrogener ger proliferation och ökad proteinsyntes i östrogenkänsliga vävnader såsom bröst och endometrium. Långvarig behandling med höga doser av enbart östrogen ger hyperproliferationstillstånd och medför en klart ökad risk för endometrie-cancer. En dos- och durationsberoende riskökning kvarstår även om man korregerar för olika felkällor, exempelvis att östrogenbehandlade kvinnor går på tätare läkarkontroller och att cancerfall därigenom diagnostiseras tidigare.

Det har dock visat sig att hyperproliferation kan undvikas genom tillägg av gestagen. För närvarande rekommenderas gestagentillägg till alla kvinnor (utom hysterektomerade) som behandlas med medelpotenta östrogener. Gestagenet reducerar östrogenets tillväxtstimulerande effekter, ger ett skydd mot hyperproliferation och minskar risken för endometrie-cancer [2–5].

Kvinnor som behandlas med kontinuerlig kombination av östrogen och gestagen tycks inte bara löpa mindre risk för endometrie-cancer än enbart östrogenbehandlade utan har också

en relativ skyddseffekt i jämförelse med obehandlade kvinnor.

Osäkerhet om risken för bröstcancer

Våra bristande kunskaper om effekterna av HRT på det normala bröstet och om möjliga risker för hyperproliferation och cancer är den främsta anledningen till att man idag är osäker om balansen mellan för- och nackdelar vid profylaktisk långtidsbehandling av besvärsfria kvinnor. Bröstcancer är kvinnans vanligaste cancersjukdom; i Sverige diagnostiseras nästan 6 000 nya fall per år. Könshormoner tycks vara centrala för uppkomsten av bröstcancer. Detta visas bl a av att den åldersspecifika incidensökningen kraftigt avtar vid 50-årsåldern, dvs då den endogena produktionen av könssteroider minskar. Så tycks ej vara fallet om kvinnan påbörjar HRT-behandling.

Stora sammanställningar av epidemiologiska data visar också en riskökning för bröstcancer vid såväl hormonell antikonception som HRT. Riskökningen tycks avta när behandlingen avslutas. I den stora referensundersökningen av poolade epidemiologiska analyser som utförts i Oxford har man givit siffror för den absoluta riskökningen [10]. Under perioden mellan 50 och 70 års ålder beräknar man att ca 45 fall av bröstcancer diagnostiseras per 1 000 obehandlade kvinnor. Vid HRT under fem år kommer två extra fall per 1 000 kvinnor att upptäckas under samma åldersperiod. Vid behandling under 10 respektive 15 år beräknas sex respektive tolv extra fall per 1 000 kvinnor att tillkomma.

Epidemiologiska data

Epidemiologiska data visar alltså en lätt till måttligt förhöjd risk men antyder också en förbättrad prognos för bröstcancer i anslutning till hormonbehandling. Det rör sig relativt ofta om små, lokalt begränsade tumörer med jämförelsevis gynnsamma histologiska karakteristika. I bl a ett par svenska undersökningar har man funnit en något förbättrad överlevnad i bröstcancer diagnostiserad hos HRT-användare än hos andra [10, 11]. Det förefaller också som om risksambandet gäller framför allt spensliga magerlagda kvinnor med kroppsmasseindex (BMI) under 25.

Det är ännu osäkert huruvida den mer gynnsamma prognosen är ett uttryck för screeningeffekter genom att hormonbehandlade kvinnor övervakas och diagnostiseras tidigare, eller om det rör sig om en direkt effekt av hormonbehandlingen. Under de senaste åren har nya data tillkommit som starkt talar för skillnader i risk mellan olika typer av behandlingsregimer [2, 12]. Tre epidemiologiska studier beskriver en större riskökning efter användning av kombinerad östrogen-/gestagenterapi än vid behandling med östrogen enbart.

Tolkningen av dessa data kompliceras av en närmast förbluffande brist på basal kunskap om det friska bröstets biologi och hormonella reglering. När det gäller t ex osteoporos, hjärt-kärlsjukdom och endometrie-cancer finns en djupgående kännedom om de biologiska mekanismerna för könshormoners effekter, medan osäkerheten när det gäller bröstet är mycket stor.

Det är synnerligen angeläget att närmare utforska effekterna av olika östrogener, gestagener och antiöstrogener var för sig och i kombination såväl på proliferation i bröstets epitelceller som på mammografisk brösttäthet. Utvecklingen av vävnadsspecifika hormonpreparat och selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM) kan erbjuda möjligheter till framtida hormonell prevention för kvinnor som löper ökad risk för bröstcancer.

Även om reproduktionsfaktorer och könshormoner spelar en tydlig roll som riskfaktorer är det mycket osäkert huruvida HRT har en negativ effekt på prognos och sjukdomsför-

lopp vid redan etablerad bröstcancer [13]. Kliniska erfarenheter, liksom resultaten från långtidsuppföljning av patientgrupper som hormonbehandlats efter bröstcancerdiagnos, visar positiva effekter på livskvalitet men ger inga säkra belägg för en snabb sjukdomsprogress. Flera små och okontrollerade undersökningar talar snarast för en positiv prognostisk effekt av hormonbehandling efter bröstcancerdiagnos.

För närvarande pågår två stora kontrollerade prospektiva studier i Sverige med syfte att belysa den viktiga frågan om såväl hälsovinster som risker förknippade med hormonell substitutionsbehandling till postmenopausala kvinnor med bröstcancer. Det kommer emellertid att dröja många år innan resultaten av sådana studier föreligger.

Kunskapen växer snabbt

Familjeplanering och menopausmedicin är två områden av avgörande betydelse för kvinnors hälsa. För närvarande behandlas över en miljon svenska kvinnor dagligen med östrogen och gestagen hormon i olika doseringar och regimer, framför allt för antikonception och som hormonell substitution i klimakteriet. Den medicinska kunskapen på dessa områden växer snabbt och kommer i framtiden att kräva ett kraftigt ökat engagemang inte bara av gynekologer och barnmorskor, utan även av läkare och sköterskor av alla kategorier [14].

Med ökade kunskaper om könshormoners, inklusive androgens, verkningsmekanismer och betydelse för kvinnors hälsa börjar man ana reella möjligheter att bekämpa de stora folksjukdomarna. Vi befinner oss sannolikt ännu bara i början av denna utveckling. Behovet av individualisering, liksom av ökade kunskaper om optimala doser och behandlingsregimer, blir alltmer uppenbart. Inom en snar framtid kommer kanske selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM), anti-östrogener och antiprogestoner att kunna erbjuda helt nya möjligheter att på ett vävnadsspecifikt sätt med ett minimum av biverkningar förebygga och behandla arterioskleros, osteoporos, diabetes och demenssjukdomar.

I Sverige finns idag drygt en miljon kvinnor över 60 år. Utvecklingen mot en förändrad befolkningsstruktur förstärks ytterligare när den stora 40-talistgenerationen åldras under 2000-talet.

Informationen viktig

Behandlingens syfte påverkar dess utformning. Blodvällningar och svettningar kan behandlas med gradvis minskade doser under en begränsad tidsperiod, medan profylax mot osteoporos kräver långtidsterapi. Varje kvinna måste bedömas individuellt, framför allt måste symptomens intensitet och svårighetsgrad vägas mot individuella riskfaktorer. Information och utbildning har stor betydelse. En välinformerad patient har lättare att själv väga för- och nackdelar, liksom att fördrå måttliga biverkningar i början av behandlingen.

Det är intressant att konstatera att kvinnliga läkare i Sverige och England, kanske även i andra länder, tycks använda HRT i betydligt större utsträckning än andra kvinnor i motsvarande ålder. I en svensk undersökning rapporterades att 88 procent av kvinnliga gynekologer och 72 procent av kvinnliga allmänläkare i perimenopausal ålder använde HRT [15]. Varje kvinna bör ges möjlighet att fatta ett eget välinformerat beslut i dessa frågor.

Rekommendationer om långtidsbehandling är svåra att ge. Vid en sammanvägning av för- och nackdelar med HRT torde i många fall fördelarna överväga. Samtidigt är bedömningen för varje enskild kvinna mera osäker. Flera teoretiska modeller har skapats där man genom att matematiskt beräkna utfallet i mortalitet vid profylaktisk behandling av en hel population funnit tydliga vinster [16]. Dessa kalkyler baseras dock främst på vinster i hjärt-kärlmortalitet, där ju en minskning

har en stark genomslagskraft i en befolkning med hög incidens av hjärt-kärlsjukdomar.

Resultaten grundar sig också på retrospektiva genomgångar med en eventuell selektion av friska kvinnor till behandlingsgruppen.

Kontrollerade prospektiva behandlingsstudier pågår och flera behövs som ytterligare underlag för diskussionen. Vi kan dock inte förvänta oss att dessa kommer att ge några slutgiltiga svar. Till sist måste beslutet alltid fattas av den enskilda kvinnan utifrån hennes egna behov och värderingar av risker, hälsovinster och livskvalitet.

Referenser

1. Thunell L, Stadberg E, Mattsson LÅ, Milsom I. Treatment of climacteric symptoms – a longitudinal study. *Maturitas* 2000; 35 suppl 1: 51.
2. Magnusson C, Weiderpass E. Hormonbehandling i klimakteriet. Olika effekt av östrogen och gestagen på cancerrisk i bröst och endometrium. *Läkartidningen* 2000; 97: 418-21.
3. Svensk förening för obstetrik och gynekologi arbets- och referensgrupp för klimakteriella problem (KARG). Substitutionsbehandling i klimakteriet – aktuella synpunkter, 1998. Rapport nr 38.
4. Clinical synthesis conference. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152-5.
5. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy; the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 1999; 32: 11-7.
6. Behandling av osteoporos. Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 1997; 8(1): 7-30.
7. Östrogenbehandling och blodproppsrisk. Information från Läkemedelsverket 1997; 8(3): 29-30.
8. 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. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
9. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy; collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
11. Jernström H, Frenander J, Fernö M, Olsson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80: 1453-8.
12. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-52.
13. von Schoultz E, Wilking N, Rutqvist LE, Theve T, von Schoultz B. Östrogenterapi. Är bröstcancer en kontraindikation för hormonell substitutionsbehandling? *Läkartidningen* 1994; 91: 1302-6.
14. Janson PO, Bergqvist A, von Schoultz B, Milsom I. Kvinnosjukvården efter millennieskiftet. Gynekologer tar allt bredare ansvar för kvinnors hälsa. *Läkartidningen* 2000; 97: 830-3.
15. Andersson K, Pedersen AT, Mattsson LÅ, Milsom I. Swedish gynecologists' and general practitioners' views on the climacteric period: knowledge, attitudes and management strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 909-16.
16. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.