

Östrogen vid och efter klimakteriet – problem och möjligheter för primärvården

I en nyligen publicerad artikel i Läkartidningen tar Birgitta Hovellius och medarbetare upp viktiga aspekter på östrogenbehandling [1]. Jag instämmer i deras slutsatser men har tagit en lite annorlunda väg till dem.

JOHN BLIVIK
distriktsläkare, Lyckeby vårdcentral

Ämnet är också stort och rymmer många kliniska men framförallt etiska problem. Komplexa folkhälsoproblem som detta bör kanske rent av huvudsakligen handläggas i en primärvård med intresse för prevention och skapande av ett helhetsperspektiv tillsammans med patienten. Inte minst tillgänglighet och möjlighet till uppföljning är ju också faktorer som talar för primärvården som lämpligaste bas för detta åtagande.

Eller ska vi inte syssla med klimakterierelaterad rådgivning och förskrivning i primärvården? Jag hävdar att vi ska det, på ett försiktigt och inkännande sätt, annars riskerar vi att inte bara skada utan också att luras, och det håller inte etiskt. De flesta av oss sätter ju också patienten främst och då får man ibland skriva ut lite obekväma saker, eller?

Riskerna bagatelliserar

Som Hovellius och medarbetare sammanfattar [1] är många kolleger och särskilt gynekologer liberala med östrogen till medelålders kvinnor, och indikationerna för behandling skiftar. Jag brukar själv (o)roa mig med att fråga kvinnor på mottagningen hur det gick till när de fick sitt östrogen insatt, neutrala frågor om vilken information de fick osv. Svaren har förstärkt min ståndpunkt att man bagatelliserar risker med östrogen parallellt med att man gärna använder svaga bevis för dess potentiella positiva effekter.

Man har dessutom sällan ett tidsperspektiv på behandlingen, vilket kan ha flera orsaker, bekvämlighet, men också rädsla för att den osteoporosförebyggande effekten skall elimineras snabbt vid utsättandet. Det är förstås också jobbigt att plötsligt rekommendera utsättning på grund av ackumulerade risker som man inte klagat vid insättandet. Man kan ju också stöta sig med kolleger!

Lämplig vårdnivå

Risken för bröstcancer borde enligt min mening föranleda flera utsättningsför-

sök (gärna gradvisa under lång tid för att efterlikna det »goda klimakteriet«) efter fem års behandling.

Många kvinnor slutar självmant med hormonersättningsterapi (HRT) på grund av blödningsproblem. De som fortsätter har sällan gynekologiska besvär. Det finns en ökad risk för endometrie-cancer vid enbart östrogenbehandling utan samtidig progesteronbehandling. Som tur är sker sådana felmedicineringar endast av misstag och är sällsynta (jag har själv upplevt det en gång under randutbildningen på gynekologiklinik). Risken för sådana misstag ökar sannolikt om patienterna endast besöker gynekologmottagningen vartannat år och däremellan får telefonrecept.

Min konklusion blir att en allmänläkare istället primärt borde handha HRT-patienterna. Det borde öka förutsättningarna för en mer balanserad östrogenattityd gentemot kvinnorna.

Sambandet bröstcancer–östrogen

Cirka 7 procent av kvinnorna i Sverige får bröstcancer (absolut livstidsrisk). Drygt 30 procent av alla postmenopausala kvinnor använder östrogensubstitution [1]. Man kan alltså förvänta sig att en stor andel (säkert över 30 procent!) av den stora gruppen kvinnor som insjuknar i bröstcancer använder östrogen. Dessa kvinnor riskerar då att konfronteras med en bröstkirurg som närmast skuldbelägger dem för att de tagit östrogen (jag har själv träffat ett par sådana kvinnor).

Ökar då HRT risken för bröstcancer? Ja, enligt Läkemiddelsverket, Socialstyrelsen och SBU är det så. Man talar till och med om så stora relativa riskökningar som 1,5–2,3, även om man lyckas benämna dessa 150–230-procentiga riskökningar som »mätliga«, se t ex »State of the Art – Osteoporos« i Socialstyrelsens Medicinsk faktadatabas MARS :

»En annan omdiskuterad effekt av östrogen är om man har en ökning av bröstcancerfrekvens eller inte. Ett flertal metaanalyser har gjorts. SBU-rapporten konkluderar:

- Att hormonsubstitution med såväl

konjugerade östrogen som östradiolpreparat ökar risken för postmenopausal bröstcancer först efter många års behandling (>6–10 år).

- Att risknivån ökar med år av behandling till en måttligt ökad risknivå med relativa risktal från 1,5–2,3.«

Se Internetadress: <http://www.sos.se/mars/stao84/stao84.htm#Behandling>

Studier om riskökning

Att man ändå fastslår att det finns en riskökning är ingen ogrundad utan en kvalificerad gissning baserad på stora välgjorda epidemiologiska studier. Det finns en mängd studier och metaanalyser på dessa som kan sammanfattas med att de som påvisar en riskökning är mer välgjorda än övriga studier, och att det ofta handlar om en 30-procentig relativ riskökning efter 5–10 års östrogenbehandling [2].

Det är också i de större fall-kontrollstudier som man hittar riskerna, framför allt för kvinnor med HRT och samtidig hereditet för bröstcancer (relativ riskökning 3–4 gånger) [3]. En stor prospektiv kohortstudie av Colditz och

Jag brukar själv (o)roa mig med att fråga kvinnor på mottagningen hur det gick till när de fick sitt östrogen insatt, neutrala frågor om vilken information de fick osv. Svaren har förstärkt min ståndpunkt att man bagatelliserar risker med östrogen parallellt med att man gärna använder svaga bevis för dess potentiella positiva effekter.

medarbetare på 23 600 kvinnor pekar på en genomsnittlig relativ riskökning för bröstcancer hos östrogenbrukarna (oavsett behandlingstid) med 30 procent [4], vilket också visats i efterföljande meta-analyser [5].

Det finns dessutom faktorer som talar för att riskerna kan vara ännu större. Det kan t ex vara så att kvinnor med bröstcancer i släkten (som därmed har en 2–3-faldigt ökad bröstcancerrikt) tenderar/rekommenderas att avstå från östrogenbehandling [6], och därmed kommer att ingå i den obehandlade kontrollgruppen.

Läkemedelsverket talar redan 1995 om en relativ riskökning på 30 procent efter 5–7 års behandling, vilket sägs motsvara en ökning av den absoluta livstidsrisken från 7 till 9 procent.

I ett »Sverigeperspektiv« kan man räkna med att det blir fråga om hundratals kvinnor när man betänker att drygt 5 200 kvinnor insjuknar och 1 500 dör i bröstcancer årligen i Sverige (se: <http://www.sos.se/mars/sta005/sta005.htm#Epidemiologi>), och att en stor andel (se ovan) av dessa kvinnor har östrogensubstitution.

Inverterar man den absoluta riskökningen får man plötsligt något som ibland kallas NNH (number needed to harm). Resultatet blir då faktiskt 50, dvs behandlar vi 50 postmenopausala kvinnor med östrogen orsakar vi på sikt en bröstcancer. Incidensen ökar dessutom och sedan 1800-talet har den tredubblats [7].

I USA ses ett liknande mönster. Där har bröstcancerincidensen ökat med 30 procent sedan 1980, parallellt med det ökade östrogenanvändandet sedan 1970-talet [6]. Förutom att man i studier ser ett dos-responssamband med ökad risk vid längre behandling finns dessutom konsistens med andra fakta, som t ex vetenskapen att sen menarche ökar risken för bröstcancer och att tidigt ooforektomerade kvinnor endast har 1/3-dels av totalantalet kvinnors bröstcancerincidens. Antiöstrogenet Tamoxifen är en central del i den medicinska behandlingen av bröstcancer [6].

Bör beaktas vid bröstcancerscreening

En helt annan aspekt som tangerar dessa problem är utvärdering av mammografiscreening. Kan man verkligen förvänta sig att mammografiscreening mäktar med att sänka mortaliteten i bröstcancer i ett läge där östrogenförskrivningen ökar och har ökat så pass mycket parallellt? Man bör alltså korrigera för östrogenbehandling i dessa analyser.

Argumentet emot

Standardargumentet mot ovanstående »oroande riskpratande« brukar vara att

östrogen minskar riskerna för hjärt-kärlsjukdom och benskörhet. Man har visserligen sett epidemiologiska studier talande för detta, men också sådana som talar för ökade risker för både stroke och hjärtinfarkt med östrogen [8].

Saken blir ännu allvarligare när en randomiserad studie på 2 763 kranskärlsjuka kvinnor misslyckas med att visa någon livsförlängande eller kardioprotektiv effekt av östrogenet efter fyra års behandling [9]. Däremot såg man en initial ökning av »CHD events« (t ex hjärtinfarkter) samt en ökning av gallblåsesjukdom och tromboembolisk sjukdom.

Benskörheten

Benskörheten då? Ja, man har i epidemiologiska (observations-)studier sett en positiv effekt på bentäthet och frakturincidens, men det förefaller som om effekten försvinner efter utsatt östrogenbehandling [10]. Även här, som i hjärt-kärlsammanhang, finns inte en enda randomiserad kontrollerad studie som talar för frakturreduktion. Menopausens och östrogenets roll har dessutom tonats ned [11]. Medelåldern för höftfrakturpatienterna är dessutom 81 år i Sverige.

Inget lätt beslut

Att livskvaliteten ökar och övergångsbesvären försvinner av HRT är väntat och visat [12], men min erfarenhet är att kvinnan ofta blir förvånad när hon förstår att besvären kommer åter när hon slutar med östrogenet.

Ett seriöst beslut att behandla eller inte behandla övergångsbesvär med östrogen är inte lätt. Det måste vi inse, och det måste vi dessutom få patienten, som ska vara delaktig i beslutet, att inse. För som Hippokrates sa: »Primum est non nocere«. Det är dock helt OK att som patient välja att ta kalkylerade risker (se bara på rökarna!).

I fråga om östrogensubstitution anser jag att patienten skall kunna både förstå och värdera för- och nackdelar på såväl kort som lång sikt – annars är det nog bäst att avstå från behandling.

Referenser

1. Hovelius B, Ekström H, Esseveld J, Landgren BM, Vinge E. Klimakteriet – sjukligt, bagatelliserat eller normalt? *Läkartidningen* 2000; 97: 5927-30.
2. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994; 5: 415-21.
3. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
4. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 2648-53.
5. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-80.
6. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and the risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 177-80.
7. Persson I, Bergström R, Sparen P, Thorn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958–1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68: 1247-53.
8. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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.
10. Delmas PD. HRT in the prevention and treatment of osteoporosis. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 155-60.
11. Kanis JA. Estrogens, the menopause, and osteoporosis. *Bone* 1996; 19 (5 suppl): 185-190S.
12. Wiklund I. Östrogenbehandling i klimakteriet har god effekt på livskvalitet. *Läkartidningen* 1999; 96: 1582-5.