

Martin Stjernquist, docent, universitetslektor, institutionen för obstetrik och gynekologi, Malmö, Lunds universitet, överläkare, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (*martin.stjernquist@obst.mas.lu.se*)

Efter den i förtid avbrutna Women's Health Initiative-studien

Nya amerikanska rekommendationer för hormonbehandling i klimakteriet

Den nyligen i förtid avbrutna Women's Health Initiative (WHI)-studien har skapat stor uppmärksamhet och kommenterades för en tid sedan i Läkartidningen av dels Bo von Schoultz [1], dels Peter Henriksson [2]. Resultaten har föranlett den rådgivande expertpanelen inom The North American Menopause Society (NAMS) att, i samband med NAMS årliga möte i Chicago i oktober 2002, presentera nya rekommendationer för hormonbehandling i klimakteriet.

Olika behandlingstraditioner i Europa och USA

Sedan länge har det varit praxis att ge generell hormonbehandling i form av enbart östrogen till hysterektomerade kvinnor, medan kvinnor med intakt uterus erhållit en kombination av östrogen och gestagen för att skydda mot hyperproliferation och malign utveckling i endometriet. I USA, Storbritannien och Australien dominerar östrogen i form av skonjugerade ekvina östrogener kombinerade med gestagenet medroxiprogesteronacetat, vilket farmakologiskt står nära naturligt progesteron.

I Europa (och Sverige) förskrivs framför allt 17- β -östradiol i kombination med olika 19-nortestosteronderivat, t ex noretisteronacetat, levonorgestrel och dionegegest. Nyligen har trimegeston, som är ett norpregnangestagen, tillkommit. Även kombinationen 17- β -östradiol och medroxiprogesteronacetat förekommer på den svenska marknaden, medan skonjugerade ekvina östrogener alltid kombineras med medroxiprogesteronacetat. I USA marknadsförs även preparat innehållande låga doser av det syntetiska östrogetinet etinylöstradiol för behandling av klimakteriella symtom (Fakta 1). I Sverige förekommer etinylöstradiol enbart i kombinerade piller.

Konjugerade ekvina östrogener utvinns ur urin från dräktiga ston och innehåller en blandning av östron och ekvilin. 17- β -östradiol motsvarar naturligt östradiol men administreras bundet till valerat eller i mikroniserad form för att uppnå depåeffekt. Med hänsyn till det farmakologiska ursprunget har nordtestosteronderivat ofta mer androgena effekter än medroxiprogesteronacetat.

Hormonbehandlingen kan administreras peroralt eller transdermalt, i form av plåster eller gel. Gestagen kan alternativt tillföras via intrauterint inlägg. För lokal, intravaginal

SAMMANFATTAT

En behandlingsarm vad gäller hormonsubstitution i klimakteriet inom Women's Health Initiative-studien har nyligen avbrutits, eftersom riskerna bedömdes överstiga fördelarna.

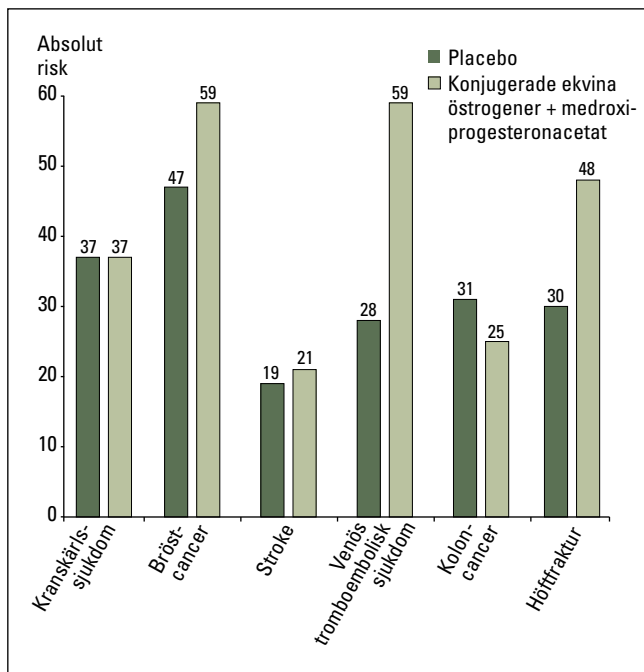
De tydligaste effekterna var ökad risk för venös tromboembolisk sjukdom, minskad risk för frakturer, avsaknad av gynnsam effekt på kranskärlssjukdom samt tidsberoende riskökning för bröstcancer.

Enligt nya amerikanska rekommendationer är vasomotoriska och urogenitala besvär de primära behandlingsindikationerna. Gestagen skall ges endast för att skydda endometriet. Hormonbehandling skall inte ges som primär eller sekundär prevention av kranskärlssjukdom. Alternativ terapi bör övervägas för prevention av osteoporos. Hormonbehandling skall ske under så kort tid och med så låg dos som möjligt. Individuell riskprofil är väsentlig. Kvinnor skall informeras om kända risker.

I artikeln här betonas också återhållsamhet med hormonbehandling vid ökad trombosrisk, analogt med bedömningarna vid förskrivning av p-piller. Dessutom konstateras att de amerikanska rekommendationerna möjligen är för strikta vid ökad risk för osteoporos.

behandling av slemhinnebesvär vid urogenitalt åldrande har traditionellt den svagare metaboliten östriol använts, men preparat innehållande det mer potenta östradiol är nu också väletablerade på denna indikation.

Östrogenbehandling är sedan länge etablerad som effektiv behandling av vegetativa besvär i klimakteriet, och gestagentillägget har alltså tillkommit för att skydda endometriet under östrogenbehandlingen. Sedan många år pågår en intensiv debatt om hormonbehandlingens positiva och negativa effek-



Figur 1. Absolut risk visad i HERS I- + II-studierna (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), antal fall per 10 000 och år. Bearbetat från [12-14].

ter på ett flertal sjukdomar, bl a åtskilliga stora folksjukdomar. Eftersom cirka en tredjedel av den kvinnliga befolkningen befinner sig över menopausåldern (median i Sverige 51 år) har resultaten av denna debatt naturligtvis stora konsekvenser för både folkhälsan och hälsoekonomin. Den i förtid avbrutna WHI-studien intensifierar nu diskussionen.

Framför allt följande sjukdomar tilldrar sig intresse i samband med hormonbehandling:

- Kranskärslsjukdom
- Stroke
- Djup ventrombos
- bröstcancer
- Endometrie cancer
- Kolorektal cancer
- Osteoporos och frakturer
- Alzheimers sjukdom, depression

Tidigare studier har gett motstridiga resultat

Det har genom åren gjorts ett mycket stort antal observationsstudier, i form av både fall-kontroll- och kohortstudier. De mest omfattande undersökningarna, om man ser till antalet deltagare, är utförda i USA och studerar därför framför allt hormonbehandling i form av konjugerade ekvina östrogen kombinerade med medroxi-progesteronacetat. Många undersökningar har också kritiserats för selektionsnedvridning, eftersom kvinnor som väljer hormonbehandling i USA ofta har en annan hälsoprofil än de som avstår från behandling.

Nurses Health Cohort Study, som omfattar 121 700 sjuksköterskor i USA, har indikerat cirka 50 procents riskminskning för hjärtinfarkt [3], och liknande resultat har erhållits från en mindre, svensk kohortstudie omfattande 23 000 kvinnor [4]. I den amerikanska undersökningen användes konjugerade ekvina östrogen kombinerade med medroxi-progesteronacetat och i den svenska 17- β -östradiol kombinerat med levonorgestrel. I dessa studier registrerade man inte några säkra effekter avseende stroke.

När det gäller trombos har både biokemiska och epidemio-

II Fakta 1

Östrogen och gestagener som används vid hormonbehandling

Följande östrogen och gestagener används vid hormonbehandling i klimakteriet. Etinylöstradiol förekommer i Sverige endast i kombinerade p-piller och inte som hormonbehandling i klimakteriet.

Östrogen

Konjugerade ekvina östrogen

17- β -östradiol (valerat/mikroniserat)

Östriol

(Etinylöstradiol)

Gestagener

Medroxi-progesteronacetat

19-nortestosteronderivat:
Noretisteronacetat (NETA)

Levonorgestrel

Dione gest

Norpregnanderivat:

Trimegeston

logiska studier gett motstridiga resultat [5], till skillnad från situationen vid behandling med kombinerade p-piller där trombosrisken ju anses klart ökad [6]. Nyare studier talar dock för ökad trombosrisk vid hormonbehandling i klimakteriet [7]. Stora metaanalyser talar starkt för en terapidurationsberoende riskökning för bröstcancer, med en genomsnittlig relativ risk på 1,3 [8]. Att risken för endometrie cancer är kraftigt förhöjd vid ren östrogenbehandling och att den motverkas effektivt av gestagentillägg får anses oomtvistat.

En minskad risk för kolorektal cancer har länge diskuterats och stöds av epidemiologiska metaanalyser [9]. När det gäller osteoporos har belägg funnits för att hormonbehandling ökar bentäthet, men i metaanalys av randomiserade studier har man ej funnit övertygande evidens för minskad frakturfrekvens [10, 11]. Det finns idag inte heller någon konsensus angående effekten av hormonbehandling på Alzheimers sjukdom, depression eller kognitiva funktioner [11].

Man har alltså med spänning avvaktat resultaten av randomiserade placebokontrollerade studier.

HERS-studien – endast redan kronarsjuka kvinnor ingick

Resultaten från The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) publicerades 1998 [12]. HERS var en randomiserad, blindad, placebokontrollerad studie, i vilken 0,625 mg konjugerade ekvina östrogen i kombination med 2,5 mg medroxi-progesteronacetat jämfördes med placebo på ett material omfattande 2 763 kvinnor med dokumenterad kranskärslsjukdom. Medelåldern var 67 år (variationsvidd 55–79) och uppföljningstiden i medeltal 4,1 år. Studien var sålunda sekundärpreventiv avseende kranskärslsjukdom.

Resultaten tydde på en ökad risk för hjärtinfarkt i terapigruppen under det första behandlingsåret, ingen skillnad andra året och en reducerad risk år 3–5. Deltagarna inbjöds till en fortsatt öppen studie (HERS II [13, 14]), där de ombads kvarstå på tidigare behandling efter konsultation med sin ordinarie läkare. Totalt 2 321 kvinnor (93 procent) fortsatte i HERS II under i medeltal 2,7 år (medeltal totalt 6,8 år). Andelen kvinnor som kvarstod på aktiv hormonbehandling minskade från 81 procent år 1 till 45 procent år 6. I placebogruppen ökade användningen av aktiv terapi från 0 procent det första året till 8 procent sjätte året. Figur 1 visar absolut och Tabell I relativ riskförändring för olika sjukdomar i en kombinerad »intention to treat«-analys av både HERS I och HERS II.

De absoluta riskökningarna är som synes trots allt låga, och den enda förändring som är signifikant på 95 procents nivå (dvs konfidensintervallet innefattar inte 1) är ökad risk

Tabell I. Relativ risk (RR) och ojusterade konfidensintervall på 95 procents nivå (KI). Bearbetat från HERS I- och HERS II-studierna [12-14].

Sjukdom	RR	KI
Koronarsjukdom	0,99	0,84–1,17
Bröstcancer	1,27	0,84–1,94
Stroke	1,09	0,88–1,35
Venös tromboembolisk sjukdom	2,08	1,28–3,40 ¹
Kolorektal cancer	0,81	0,46–1,45
Höftfraktur	1,61	0,98–2,66
Totala frakturer	1,04	0,87–1,25

¹ Den relativa risken är skild från 1 på 95 procents nivå.

för djup ventrombos. I övrigt ses ingen riskförändring för kranskärlssjukdom (även om en ökad risk iaktogs under första året), icke-signifikant tendens till riskökning för stroke, bröstcancer och frakturer samt icke-signifikant riskminskning för kolorektal cancer. Den ökade förekomsten av höftfrakturer i behandlings- jämfört med placebogruppen (48 respektive 30/10 000 och år) ter sig anmärkningsvärd. Studiepopulationen var ju åldrad och sjuklig, och författarna till HERS-rapporten kommenterar iakttagelsen med att skillnaden inte är statistiskt signifikant, mindre uttalad i »as treated«-analysen och biologiskt osannolik. Författarna framhåller också att kvinnorna inte var utvalda för studier av osteoporos och att konsekventa radiologiska undersökningar inte genomfördes, varvid t ex kotfrakturer kan ha undgått upptäckt.

Någon statistiskt signifikant effekt beroende på användning av statiner eller acetylsalicylsyra iaktogs inte i HERS-studierna.

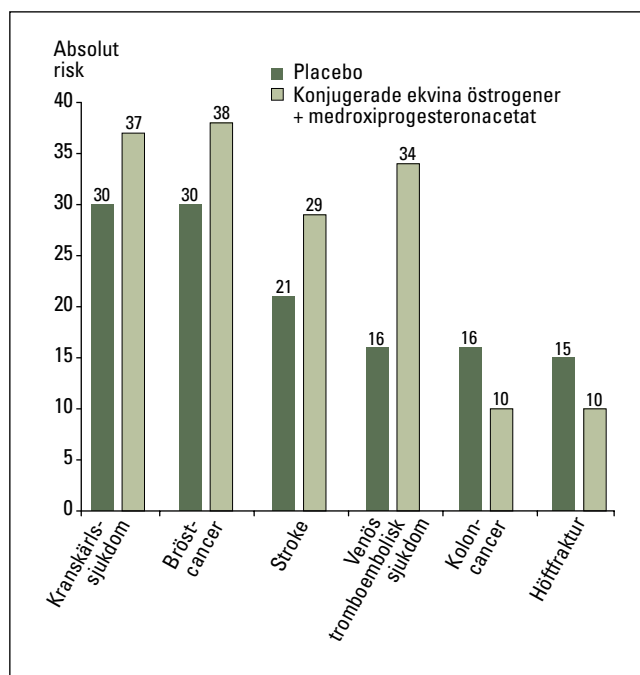
HERS-studierna studerade ju kvinnor med etablerad kranskärlssjukdom och gav ingen information om primärpreventiva effekter av hormonbehandling. Man avvaktade därför resultaten från randomiserade studier på friska kvinnor. Två stora kliniska studier av denna typ hade påbörjats under 1990-talet – Women's Health Initiative (WHI) och Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM).

WHI-studien avbröts på grund av ökad bröstcancer risk

WHI-studien är en multicenterstudie, stödd av National Institutes of Health (NIH), som startade 1993 och som består av tre kliniska studier, en samhällspreventions- och en observationsstudie – tillsammans omfattande 162 000 friska kvinnor i åldern 50–79 år med en medelålder på 63,2 år ± 7,1 (SD).

En av de kliniska studierna (totalt 68 000 kvinnor) avser hormonbehandling och består i sin tur av två delar: en i vilken ren östrogen terapi (0,625 mg konjugerade ekvina östrogen/dag) och placebo jämförs hos hysterektomerade kvinnor (10 739) och en där kvinnor med intakt uterus (16 608) randomiseras till antingen kombinerad terapi med östrogen och gestagen (0,625 mg konjugerade ekvina östrogen + 2,5 mg medroxiiprogesteronacetat/dag, 8 506 kvinnor) eller placebo (8 102 kvinnor).

Vid studiens start hade 7,7 procent anamnes på kranskärlssjukdom, vilket gör att man i viss mån kan ifrågasätta om studien kan betraktas som rent primärpreventiv. Åldersfördelningen vid start var 33,4 procent 50–59 år, 45,3 procent 60–69 år och 21,3 procent 70–79 år. Endast en tredjedel tillhörde således den åldersgrupp där hormonbehandling vanligen brukar initieras. Endast 24 procent hade tidigare inte använt hormonterapi, vilket försvårar bedömning av effekter över tid. Primära effektvariabler var kranskärlssjukdom och bröstcancer, och dessa summerades i ett »globalt index« till-



Figur 2. Absolut risk visad i WHI-studien, antal fall per 10 000 och år. Bearbetat från WHI-studien [15].

sammans med de sekundära effektvariablerna stroke, lungemboli, endometrie cancer, kolorektal cancer, höftfrakturer och död till följd av andra orsaker.

Studierna av hormonbehandling var planerade att pågå i 8–9 år (till 2005), men den 31 maj 2002 beslutade National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) och NIH att avbryta den del av WHI-studien som jämförde kombinerad östrogen- och gestagenterapi med placebo på grund av att man funnit att riskerna för kvinnor med aktiv behandling översteg fördelarna [15].

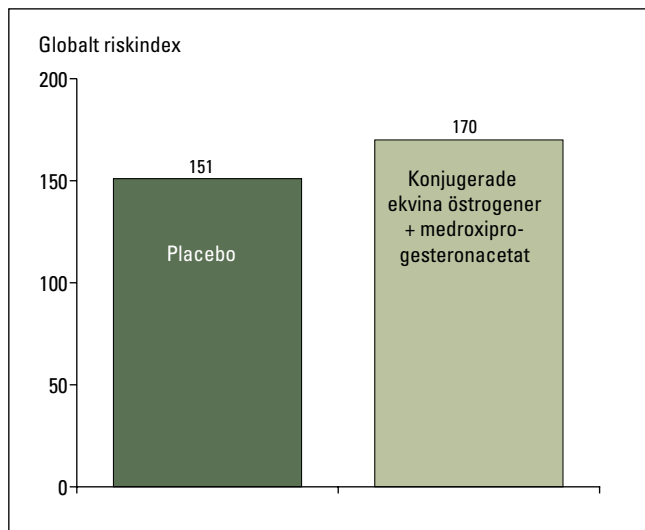
Gränserna för ett sådant ingripande var av etiska skäl satta mycket lågt, eftersom man studerade hälsoeffekter av en förmodad profylaktisk behandling av till synes friska kvinnor. Det avgörande var iakttagelsen av en ökad risk för bröstcancer och att man vid bedömning av »globalt index« ansåg att nackdelarna var större än fördelarna. Någon liknande bedömning har hittills inte gjorts avseende den del av WHI-studien som jämför ren östrogenbehandling med placebo hos hysterektomerade kvinnor, utan detta delprojekt fortsätter tills vidare.

Figur 2 visar absolut och Tabell II relativ riskförändring för olika sjukdomar i »intention to treat«-analys av den del av WHI-studien som nu avslutats i förtid. Liksom i HERS-studierna är de absoluta riskerna ganska låga. Om man använder sig ojusterade konfidensintervall på 95 procents nivå (dvs som man gör vid jämförelse av en enskild effektvariabel) kan man iaktta signifikanta relativa riskökningar för kranskärlssjukdom, stroke och ventrombos samt signifikanta riskminskningar beträffande kolorektal cancer och frakturer.

Global riskökning (Figur 3, Tabell II) är också signifikant, men inte total cancersjukdom eller total mortalitet. Det bör också noteras att riskökningen för bröstcancer inte är signifikant på 95 procents nivå, trots att denna effektvariabel var avgörande för att man avbröt studien i förtid! För dem som aldrig tidigare använt hormonterapi är den relativa riskökningen för bröstcancer endast 1,06, och risken för bröstcancer ökade också med behandlingstiden i överensstämmelse med tidigare observationsstudier (Tabell III). För hela gruppen är den relativa riskökningen för bröstcancer mer uttalad hos dem med

ANNONS

ANNONS



Figur 3. Globalt riskindex påvisat i WHI-studien, antal fall per 10 000 och år av kranskärslsjukdom, bröstcancer, stroke, lungemboli, endometrie cancer, kolorektal cancer, höftfrakturer och död till följd av andra orsaker. Bearbetat från [15].

aktiv terapi efter fyra år, dvs riskkurvorna börjar divergera. En ökad risk för kranskärslsjukdom och lungemboli är tydlig redan första studieåret, medan denna effekt iaktas beträffande stroke efter ett till två år. Man fann inga åldersberoende skillnader avseende de primära effektvariablerna kranskärslsjukdom och bröstcancer samt inte heller för stroke eller venös tromboembolisk sjukdom.

Kritik mot studiens begränsningar. Eftersom man i denna studie har gjort multipla jämförelser kan man egentligen inte använda ojusterade konfidensintervall, utan dessa bör justeras för att undvika risk för typ I-fel och blir då bredare. Studerar man de relativa riskerna med konfidensintervall justerade för multipla jämförelser enligt Bonferroni (Tabell II) finner man att endast riskökningen för ventrombos och riskminskningen för totala frakturer är signifikanta. Eftersom dessa signifikanser kvarstår efter en så pass sträng statistisk analys förtjänar de att uppmärksammas.

Man har således funnit stark evidens för att kombinerad hormonterapi ökar risken för trombos, och för första gången har en randomiserad studie visat att behandlingen minskar förekomsten av frakturer. Det skall dock understrykas att risken för höftfraktur minskade signifikant endast i den ojusterade analysen. I HERS-studierna justerades inte konfidensintervallen för multipla jämförelser, och ändå iaktogs en signifikant effekt enbart på risken för djup ventrombos och inte på t ex frakturincidensen.

Fyndet i båda studierna talar ju också emot en hälsosam effekt på kranskärslsjukdom av kombinerad östrogen- och gestagenterapi.

Kritik har framförts mot att använda de nämnda justerade konfidensintervallen, men gör man inte det finns ju risken att slumpen genererar falskt signifikanta skillnader. En möjlighet skulle kunna vara att man vid analys av de två primära effektvariablerna nöjde sig med att korrigera för att man gör två jämförelser och alltså inte tar hänsyn till de sex sekundära effektvariablerna.

Man bör i så fall notera att det ojusterade konfidensintervallet för bröstcancer innefattar 1 och för kranskärslsjukdom har nedre gränsen 1,02, dvs en justering för två jämförelser borde rimligtvis medföra att båda dessa intervall skulle komma att innefatta 1.

Tabell II. Relativ risk (RR), ojusterade och justerade (för multipla jämförelser) konfidensintervall på 95 procents nivå (KI). Bearbetat från WHI-studien [15].

Sjukdom	RR	Ojusterade KI	Justerade KI
Koronarsjukdom	1,29	1,02–1,63 ¹	0,85–1,97
Bröstcancer	1,26	1,00–1,59	0,83–1,92
Stroke	1,41	1,07–1,85 ¹	0,86–2,31
Venös tromboembolisk sjukdom	2,11	1,58–2,82 ¹	1,26–3,55 ¹
Kolorektal cancer	0,63	0,43–0,92 ¹	0,32–1,24
Höftfraktur	0,66	0,45–0,98 ¹	0,33–1,33
Totala frakturer	0,76	0,69–0,85 ¹	0,63–0,92 ¹
Total cancer	1,03	0,90–1,17	
Total mortalitet	0,98	0,82–1,18	
Globalt index	1,15	1,03–1,28 ¹	

¹ Den relativa risken är skild från 1 på 95 procents nivå.

Tabell III. Relativ risk (RR) och ojusterade konfidensintervall på 95 procents nivå (KI) för invasiv bröstcancer i relation till tid för hormonbehandling före WHI-studien. Bearbetat från WHI-studien [15].

Användning före WHI-studien	RR	KI
Aldrig	1,06	0,81–1,38
<5 år	2,31	1,15–3,94
5–10 år	4,61	1,01–21,02
≥10 år	1,81	0,60–5,43

Det har även framförts annan kritik mot denna del av WHI-studien, och författarna framhåller själva flera begränsningar. Man har studerat enbart en farmakologisk kombination och dos (0,625 mg konjugerade ekvina östrogener i kombination med 2,5 mg medroxiprogesteronacetat) samt en administrationsform (per os). Studien diskriminerar inte mellan effekter av östrogen och gestagen, en stor andel avbröt behandlingen (42 procent aktiv behandling, 38 procent placebo), 6,2 procent med aktiv behandling påbörjade annan hormonbehandling och 10,7 procent av dem med placebo startade aktiv terapi under studien. Medelåldern vid start var hög (se ovan), och hela 76 procent hade använt hormonterapi tidigare.

WISDOM-studien avbröts också

WISDOM är en klinisk studie som påbörjades 1999 och som stöds av Medical Research Council. Man planerade att inkludera 16 000 postmenopausala kvinnor i åldern 50–59 år i Storbritannien och ytterligare 6 000 kvinnor i Australien och Nya Zeeland.

Uppläggningsen var liknande den i WHI med jämförelse av ren östrogenbehandling, kombinerad östrogen- och gestagenbehandling och placebo.

Liksom i WHI användes konjugerade ekvina östrogener och medroxiprogesteronacetat. Observationstiden avsågs dock bli längre än i WHI; avslutning av studien var planerad till 2016.

Sammanlagt 5 700 kvinnor har hittills inkluderats i WISDOM. Efter en bedömning av en internationell oberoende kommitté beslutade Medical Research Council 23 oktober 2002 att avbryta WISDOM på grund av de resultat som framkommit från WHI. Rekryteringen till WISDOM hade gått ganska långsamt. Man gjorde bedömningen att WISDOM under den långa tid som återstod inte skulle kunna bidra med tillräckligt värdefull vetenskaplig information, utöver den som redan framkommit från WHI, för att motivera att studien fort-

II Fakta 2

Basic Recommendations for Clinical Practice (NAMS Advisory Panel, 2002)

- Treatment of menopause symptoms (eg, vasomotor and urogenital) remains the primary indication for EPT and ET.
- The only menopause-related indication for chronic progesterone use appears to be endometrial protection from unopposed estrogen therapy. For all women with an intact uterus who are using estrogen therapy, clinicians are advised to prescribe adequate progesterone, whereas women without a uterus should not be prescribed a progesterone.
- No EPT regimen should be used for primary or secondary prevention of coronary disease (CHD). Proven alternative cardioprotective regimens should be considered. The effect of ET on CHD is not clear. Until confirming data are available, ET should not be used for primary or secondary prevention of CHD.
- Many EPT or ET products are FDA-approved for the prevention of postmenopausal osteoporosis; however, because of risks associated with these forms of therapy, alternatives should also be considered, weighing risks and benefits of each.
- Use of EPT or ET should be limited to the shortest duration consistent with treatment goals, benefits, and risks for the individual woman.
- Lower-than-standard-doses of EPT and ET should be considered. The Women's Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial demonstrated equivalent symptom relief and preservation of bone density without an increase in endometrial hyperplasia with lower doses of EPT.
- Alternative routes of administration of EPT may offer advantages, but the long-term benefit-risk ratio has not been demonstrated.
- An individual risk profile is essential for every woman contemplating any regimen of EPT or ET. Women should be informed of known risks.

(EPT = Estrogen therapy; EPT = Estrogen-progestogen therapy.)

satte. Den ursprungliga hypotesen som initierat WISDOM, att hormonbehandling skulle kunna ge en betydande minskning av incidensen för hjärt-kärlsjukdomar, bedömdes som ytterst osannolik.

Rekommendationer från NAMS rådgivande expertpanel

Grundat på framför allt resultaten från HERS och WHI presenterade NAMS rådgivande expertpanel, vid NAMS senaste årsmöte i Chicago i oktober 2002, nedanstående rekommendationer för klinisk praxis vid hormonbehandling i klimakteriet.

Eftersom rekommendationerna är ett policydokument, där ordval och formuleringar noga övervägts, under lång tid diskuterats och utformats av en expertpanel, kan det finnas risk för att vissa nyanser och valörer i formuleringar kan gå förlorade vid översättningen. Den engelskspråkiga versionen presenteras därför i Fakta 2.

- Menopausala symtom, dvs vasomotoriska och urogenitala besvär, kvarstår som de primära indikationerna för hormonbehandling.
- Enda indikationen som framkommer för kronisk gestagen-terapi i menopaus är skyddandet av endometriet mot isolerad östrogenbehandling. Kvinnor med intakt uterus och östrogenbehandling bör förskrivas adekvat gestagen-

tillägg; kvinnor som är hysterektomerade skall inte ha denna behandling.

- Hormonbehandling med östrogen och gestagen skall inte användas för vare sig primär eller sekundär prevention av kranskärlssjukdom. Alternativa kardioprotektiva behandlingsregimer bör övervägas. Effekten av enbart östrogen-terapi är oklar. Till dess ytterligare vetenskapliga data finns tillgängliga bör östrogen-terapi inte användas för primär eller sekundär prevention av kranskärlssjukdom.
- Många kombinationer av östrogen och gestagen är godkända av FDA (Food and Drug Administration) (och har indikation i Fass, min kommentar) för osteoporosprofylax. På grund av risker associerade med dessa terapiformer bör emellertid också alternativ övervägas med värdering av risker och fördelar med varje terapiform.
- Hormonbehandling skall begränsas till kortaste möjliga duration i enlighet med behandlingsmål, fördelar och risker för den individuella kvinnan. (Man nådde inte konsensus om vad som menas med kort tid men diskuterade 3–5 år och betonade den individuella bedömningen, min kommentar.)
- Lägre dos än standard av hormonbehandling bör övervägas. The Women's Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial [16] har visat likvärdig symtomlindring och bevarande av bentäthet utan ökad endometriehyperplasi med lägre doser av hormonbehandling.
- Alternativa administrationsätt (t ex transdermal behandling, min kommentar) kan erbjuda fördelar, men skillnader i långtidseffekter vad gäller risker och fördelar har inte demonstrerats.
- En individuell riskprofil är väsentlig för varje kvinna som överväger någon form av hormonbehandling. Kvinnor skall informeras om kända risker.

Beträffande följande frågeställningar nådde panelen inte konsensus:

- Finns indikationer för förlängd terapi? Speciellt osteoporos diskuterades, eftersom WHI för första gången påvisat en preventiv effekt mot frakturer. En majoritet ansåg att förlängd hormonterapi kunde vara indicerad om: A. Kvinnan själv anser att fördelarna överväger riskerna. B. Kvinnan har menopausymtom och ökad risk för osteoporos. C. Kvinnan har ökad risk för osteoporos och inte tolererar annan behandling.
- Innebär prematur menopaus och prematur ovarialinsufficiens indikation för profylaktisk hormonbehandling? Även om dessa tillstånd är associerade med tidigt insättande osteoporos och kranskärlssjukdom finns inte klara bevis för att hormonbehandling minskar morbiditet och mortalitet vid dessa tillstånd. Kvoten mellan fördelar och risker kan vara annorlunda för yngre kvinnor.
- Hur skall man lämpligast avsluta hormonbehandling, abrupt eller med uttrappning? Anamnes på svåra vegetativa symtom talar möjligen för det senare.
- Kan man generalisera resultaten från HERS och WHI, där en viss dos konjugerade ekvina östrogener och medroxi-progesteronacetat använts, till andra östrogener och gestagener, administrationsformer, doser och regimer? Detta är i nuläget givetvis inte möjligt. Icke desto mindre fastslogs att en bättre profil avseende fördelar och risker för andra behandlingsalternativ inte kan förutsättas förrän den är bevisad. Även om WHI-armen, i vilken rent östrogen jämförs med placebo, tillåts fortsätta är det för tidigt att dra slutsatsen att ren östrogenbehandling är mer fördelaktig än kombinerad terapi med östrogen och gestagen. Lågdosbehandling med intravaginalt östrogen har en acceptabel

riskprofil vid behandling av urogenitalt åldrande, men långtidsdata saknas. Bedömningen grundas på låga systemiska koncentrationer av östrogen vid denna behandling.

De amerikanska riktlinjerna stämmer med de svenska

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har under år 2002 utgivit en rapport om östrogenbehandling [11]. Även om rapporten publicerades innan resultaten från WHI tillkännagavs är SBU:s rekommendationer på många sätt i linje med dem från NAMS rådgivande panel. Läkemedelsverket har också nyligen givit kortfattade rekommendationer för hormonsubstitution i menopausen. Svensk gynekologisk förnings arbetsgrupp för klimakteriella problem (KARG) kan också förväntas komma med nya rekommendationer med anledning av WHI.

Följande avslutande kommentarer är mina personliga reflektioner.

NAMS-panelens rekommendationer överensstämmer i stort med aktuella terapitraditioner och de rekommendationer som t ex SBU och Läkemedelsverket ger. Huvudindikationen för hormonbehandling är vasomotoriska besvär och urogenitalt åldrande. Gestagentillägg ges enbart till kvinnor med intakt uterus.

Varken HERS eller WHI ger några belägg för att hormonbehandling skall ges som primär eller sekundär profylax mot kranskärlssjukdom. Studierna indikerar snarare en ökad risk, speciellt i början av behandlingen, även om den inte är statistiskt bevisad. En möjlig tolkning är att det är den tydligt ökade trombosrisken som förklarar de tidiga komplikationerna. Det förefaller därmed tveklaktigt att sätta in hormonbehandling till en redan hjärtsjuk kvinna, och sannolikt bör man överväga att avsluta eventuell pågående homonterapi vid insjuknande i t ex hjärtinfarkt. Mycket talar ju för en gynnsam effekt av östrogen på den ateromatösa processen, men å andra sidan förefaller östrogen orsaka inflammation och destabilisering av redan befintliga ateromatösa plack [2]. Varken HERS eller WHI ger några belägg för en långsiktigt gynnsam effekt på kranskärlssjukdom, även om risken tycks avta med tiden.

När det gäller bröstcancer bekräftar studierna egentligen det vi redan vet – att det finns en risk som ökar med behandlingstidens längd. Här är ju lösningen att behandla så kort tid som möjligt och att följa rekommenderade kontrollprogram med mammografi etc.

Jämförelse med kombinerade p-piller. De enda riskskillnader som är statistiskt säkerställda (på 95 procents nivå) är ökad risk för trombosjukdom och totalt minskad risk för frakturer. Hormonbehandling bör nog därför betraktas som kontraindicerad vid anamnes på tromboembolisk sjukdom. Hur skall man då förfara vid hereditet eller andra riskfaktorer för trombos hos friska kvinnor? Vi har ju en mycket strikt praxis vid förskrivning av kombinerade p-piller men har hittills uppfattat etinylöstradiol som betydligt farligare än konjugerade ekvina östrogener och 17- β -östradiol. Den relativa risken tycks dock vara ungefär densamma, och den absoluta risken är dessutom större hos äldre än hos yngre kvinnor.

Sammanfattningsvis talar detta för att vi bör inta ett liknande förhållningssätt avseende trombosrisk vid förskrivning av hormonbehandling i klimakteriet och av kombinerade p-piller. Beträffande p-piller anses kombination med gestagener med mindre antiöstrogen effekt, t ex desogestrel, öka trombosrisken mer än 19-nortestosteronderivat [6]. Vid hormonbehandling i klimakteriet är frågan om det mindre antiöstrogena medroxiprogesteronacetat medför större trombosrisk än olika 19-nortestosteronderivat. Problemställningen kompliceras ytterligare av att medroxiprogesteronacetat oftast är

kombinerat med konjugerade ekvina östrogener, och 19-nortestosteronderivat med 17- β -östradiol.

Mer liberal hållning vid osteoporos. Eftersom vi nu har belägg för att hormonbehandling åtminstone minskar den totala frakturrisken (men inte säkert risken för höftfraktur) och eftersom osteoporos ofta innebär ett stort lidande tycker jag kanske att man kan inta en något mer liberal hållning än NAMS-panelens. Vid ökad risk för eller manifest osteoporos och avsaknad av annan ökad risk med hormonbehandling bör sådan kunna övervägas även under lite längre tid. De terapialternativ som finns ger ju ibland också besvärliga biverkningar, t ex gastrointestinala med bifosfonater och ökade vegetativa besvär med selektiva östrogenreceptormodulatorer. De senare kan ju dock vara ett alternativ till lite äldre kvinnor då de vasomotoriska besvären avklingat.

Varken HERS eller WHI har presenterat några resultat avseende effekter av hormonbehandling på Alzheimers sjukdom, depression eller kognitiva funktioner. Detta får i avvaktan på andra studier anses vara öppna frågor. Mer forskning för att utvärdera alternativa preparat, doser och administrationsformer är synnerligen angelägna. Resultatet av den fortgående WHI-armen med enbart östrogen avvaktas förstås med spänning. Naturligtvis vore en randomiserad studie med 17- β -östradiol och 19-nortestosteronderivat mot placebo mycket angelägen, men frågan är om den är realistisk.

Kvinnan har alltid det slutliga beslutet. Avslutningsvis kan man bara instämma i att den individuella bedömningen med riskprofil för den enskilda kvinnan och god information från läkaren är helt avgörande när man överväger hormonbehandling i klimakteriet. Det slutliga beslutet måste givetvis alltid vara kvinnans eget.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är medicinskt ansvarig för en randomiserad, placebokontrollerad studie av den preventiva effekten på återkommande urinvägsinfektioner vid tolv månaders behandling med Vagifem hos kvinnor som passerat klimakteriet. (LU-338-02, Novo Nordisk.) (Artikeln här avser inte lokal östrogenbehandling.)

Referenser

1. von Schoultz B. Friska symptomfria kvinnor behöver inte hormonbehandling profylaktiskt. Riskerna överväger nyttan; stor USA-studie avbruten i förtid. Läkartidningen 2002;99:3276-8.
2. Henriksson P. Konjugerat östrogen-gestagen ger inte reducerad hjärt-kärlsjuklighet. Läkartidningen 2002;99:4716-9.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997;336:1769-75.
4. Falkeborn M, Persson I, Adami H. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progesteron replacement. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:821-8.
5. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis, inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. Thromb Res 2000;99:25-34.
6. Milsom I, Odland V, von Schoultz B, Östlund I, Persson E. Ändrade rutiner vid nyförskrivning av p-piller. Läkartidningen 2002;99:10-5.
7. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vanderbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. Thromb Haemost 2001;86:112-23.
8. Collaborative Group in Hormonal Factors on Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 101,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-59.
9. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormo-

- ne therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
10. Torgerson F, Bell-Sayer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
 11. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Behandling med östrogener. Stockholm: SBU; 2002. Rapport nr 159.
 12. 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.
 13. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Nonvascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
 14. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 15. 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.
 16. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080-7.

SUMMARY

After the early termination of the WHI-study:
New American recommendations for postmenopausal hormone therapy

Martin Stjernquist

Läkartidningen 2003;100;1790-7

One treatment-arm of the Women's Health Initiative (WHI) study was recently terminated because the overall risks of hormone treatment were considered to outweigh the benefits. The main findings were an increased risk of venous thromboembolism and a decreased risk of osteoporotic fractures with treatment. No beneficial effects on cardiovascular disease could be detected. The North American Menopause Society (NAMS) Advisory Panel has given the following recommendations concerning hormone therapy: The primary indications are vasomotor and urogenital symptoms. The only indication for progesterone treatment is for endometrial protection. Hormones should not be prescribed for primary or secondary prevention of coronary heart disease. Alternative therapies should also be considered for the prevention of osteoporosis. A short duration of therapy and lower-than-standard doses are preferable. Establishing an individual risk profile is essential. The author of this article also emphasizes a restrictive attitude for patients with increased risk of thromboembolic disease.

Correspondence: Martin Stjernquist, Dept of Obstetrics and Gynecology, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden (martin.stjernquist@obst.mas.lu.se)