

Postmenopausal hormonterapi – en uppdatering

Nytta ska vägas mot risk – viktigt identifiera kvinnor med ökad bröstcancerrisk



BO VON SCHOULTZ, professor emeritus, enheten för obstetrik och gynekologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm
bo.vonschoultz@karolinska.se

Den medicinska diskussionen om köns-hormoners betydelse för kvinnors hälsa och sjukdomar är livlig, och den tilldrar sig också ett stort allmänt intresse. I Sverige finns omkring 1,8 miljoner kvinnor över 50 års ålder, vilket motsvarar 20 procent av befolkningen. Under senare år har debatten om hormonbehandling fokuserats på möjliga risker och präglats av en stor oro och osäkerhet.

Symtomatisk behandling med östrogen för olika klimakteriesymtom och -besvär är för närvarande okontroversiell. Hormonbehandling 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 använder medel- eller höga doser av östrogen i lägsta effektiva dos med lämpligt gestagentillägg under en avgränsad tid om cirka 5 år, får behandlingen anses ha mycket små risker och få kontraindikationer.

Nytta-risk vid långtidsbehandling

Den livliga diskussionen gäller främst balansen mellan nytta och risk vid långtidsbehandling för att förebygga framtida sjukdom hos i dag besvärsfria kvinnor.

Ett mycket stort antal epidemiologiska studier talar för att långtidsbehandling med östrogen påtagligt kan minska risken för arteriell hjärt-kärlsjukdom. Dessa data har också mycket starkt stöd i experimentella fynd om behandlingens effekt på bl.a. lipidmönster, blodflöde och fettupptag i kärlväggar, liksom i många djurexperimentella modeller.

På basis av dessa resultat startades därför den stora amerikanska WHI-

studien (Women's health initiative) för att klarlägga effekterna av hormonbehandling given till kvinnor i primärpreventivt syfte utan hänsyn tagen till vare sig symtom, kvinnans ålder eller tidigare sjukhistoria.

I de första rapporterna från denna jättelika behandlingsstudie omfattande ca 17000 kvinnor fann man emellertid tvärtom att behandling med en kombination av östrogen och gestagen snarast medförde en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Däremot kunde man bekräfta tidigare kända fynd, som risken för bröstcancer liksom skyddseffekter mot tjocktarmscancer och skelettfraktur [1].

Nya analyser ändrar bilden

WHI-studien avbröts i förtid, inte för att riskerna var särskilt stora utan för att behandlingen inte tycktes leverera det hjärt-kärlskydd som skulle ha varit den stora vinsten vid en allmän primärprevention. Dessa tidiga resultat ledde till en dramatisk förändring i synen på hormonbehandling över hela världen. Analyser från senare år har emellertid åter förändrat bilden.

Det är viktigt att klargöra att WHI-studien inte avsåg behandling för klimakteriebesvär. Av kostnadsskäl (kortare tid till effektmått som hjärtinfarkt och fraktur) och för att garantera ordinationsföljksamhet (dålig acceptans av placebo) rekryterades främst äldre kvinnor utan symtom. Genomsnittsåldern var omkring 65 år, och 20 procent var över 70 år när behandlingen påbörjades.

Nya analyser visar nu övervägande positiva effekter av hormonbehandling hos de kvinnor som startade behandlingen mellan 50 och 59 års ålder, alltså de kvinnor som vanligen söker för klimakteriebesvär. I denna grupp sågs ingen ökad hjärt-kärlrisk men däremot en minskad incidens av åldersdiabetes, som är en stark riskfaktor. Hormonbehandlade kvinnor hade en reduktion av den totala mortaliteten på 30 procent jämfört med dem som fick placebo [2].

Metaanalyser av tillgängliga kliniska studier visar i denna åldersgrupp en tydlig skyddseffekt mot arteriell hjärt-kärlsjukdom [3].

Dessa nya resultat från randomiserade kliniska studier blir alltså alltmer överensstämmande med de tidigare observationsfynd som låg till grund för WHI-studien.

Befogad oro för bröstcancerrisk

Om hormonbehandling alltså tycks ha övervägande positiva effekter när den påbörjas i anslutning till menopaus, kvarstår en befogad oro kring risken för bröstcancer. Bröstet är ett målorgan för könshormoner, och postmenopausal hormonbehandling har liksom p-pilleranvändning associerats med ökad risk för bröstcancer [4].

Sambandet mellan postmenopausal hormonbehandling och risken för

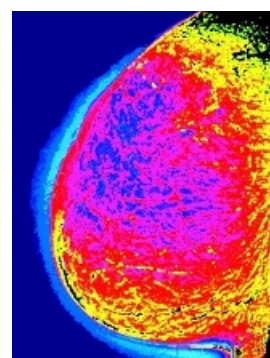


Foto: Zephyr/Science Photo Library/IBL

Ökad proliferation och mammografisk täthet är oönskade biverkningar vid hormonbehandling; kvinnor som reagerar med uttalad proliferation under behandling bör identifieras (bilden visar frisk bröstvävnad).

SAMMANFATTAT

Hormonbehandling som påbörjas i anslutning till menopaus har övervägande positiva effekter och mycket små risker.

Balansen mellan nytta och risk vid långtidsbehandling för att förebygga framtida sjukdom är ännu osäker.

Gestagentillägget har avgörande betydelse för bröstcancerrisken vid kombinerad behandling.

Flera nya behandlingsprinciper som inte tycks påverka bröstet är under utveckling.

bröstcancer påvisades redan 1997 i en rapport från Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. I detta stora arbete reanalyserades primärdata från 51 studier i 21 länder, vilket motsvarade nästan samtliga data som fanns tillgängliga vid den tiden.

Under perioden mellan 50 och 70 års ålder beräknades att ca 45 fall av bröstcancer diagnostiseras per 1000 obehandlade kvinnor. Hormonbehandling under 5, 10 och 15 år beräknades ge respektive 2, 6 och 12 extra fall av bröstcancer. Efter avslutad behandling minskade den uppskattade risken, för att återgå till ursprungliga nivåer efter ca 5 år [5]. Under senare år har dessa resultat konfirmerats och bilden förtydligats; bl a har tydliga skillnader mellan olika behandlingsprinciper rapporterats.

Evidens från randomiserade kontrollerade studier visar att bröstcancer risken är ökad med östrogen och gestagen i kombination och att sådan behandling ger högre risk än behandling med enbart östrogen [6-8].

Tillgängliga data från observationsstudier som inkluderar närmare 2 miljoner kvinnor överensstämmer i stort med randomiserade kontrollerade studier. De uppskattade riskerna från observationsstudier är genomgående något högre än i kliniska studier men kvarstår som måttliga och i nivå med andra livsstilsfaktorer (socioekonomisk status, övervikt, alkoholvanor etc) även efter lång tids behandling [4, 9-11]. För kombinerad östrogen-/gestagenbehandling ökar risken gradvis för att bli signifikant efter 4-5 år. Efter utsättande av behandling minskar risken, för att återgå till sin ursprungliga nivå efter ungefär 5 år.

Minskad risk för annan cancersjukdom

Oron för bröstcancer har av en rad skäl en särskild psykologisk laddning för kvinnor. Man bör ändå försöka informera om att vi inte har några belägg för en ökad dödlighet i sjukdomen och inte heller för någon ökning av den totala cancersjukligheten vid hormonbehandling. Tvärtom är det sannolikt att en ökad risk för bröstcancer kan uppvägas av minskade risker för andra cancersjukdomar i bl a tjocktarm och livmoder [12].

För behandling med p-pillar, som ju gäller en yngre grupp kvinnor men med samma typ av hormoner och många likartade effekter, rapporterades nyligen en över 40 år lång uppföljning från England. Denna studie, som omfattade 744 000 behandlingsår, visade en

minskning av den totala cancerincidensen på 12 procent [13].

Gestagen avgörande för riskökningen

Under senare år har det blivit klarlagt att gestagentillägget har en avgörande betydelse för riskökningen vid kombinerad behandling. Behandling med enbart östrogen tycks inte medföra någon stor förändring av risken, och om en riskökning alls föreligger tycks den uppkomma först efter mycket lång (10-15 år) tids behandling [14].

Huruvida resultaten om en negativ effekt är giltiga för alla gestagener som grupp eller om det verkligen finns alternativa substanser utan stimulerande effekt på bröstet kvarstår att utreda.

Medan olika biverkningar av gestagener kan vara en klassrelaterad effekt, finns det också vissa indikationer på skillnader mellan olika preparat. I en stor fransk kohortstudie (E3N) av kvinnliga lärare fann man ingen ökad bröstcancer risk vid behandling med olika östrogener i kombination med naturligt mikroniserat progesteron under en uppföljning av i medeltal 8,1 år [10].

Dessa intressanta resultat har i flera år diskuterats vid internationella kongresser, senast vid European Menopause and Andropause Society-mötet i London i maj i år. Studien har kritiserats för bl a ett stort bortfall av svarande i enkätuppföljningarna. Resultaten, som verkar mycket lovande, kan ännu inte anses konklusiva utan behöver stödjas av ytterligare klinisk och experimentell forskning. Sådana studier pågår i bl a Sverige.

Hopp om »bröstsäkert« gestagen

Förhoppningar om ett »bröstsäkert« gestagen har också knutits till substansen dydrogesteron. Dydrogesteronet är en retrosteroid, som i sina effekter har stora likheter med naturligt progesteron. I en nyligen publicerad finsk studie såg man ingen riskökning när denna substans kombinerades med östrogen [15]. Antalet användare var dock litet, och författarna själva vill inte dra alltför långtgående slutsatser.

För närvarande finns också flera nya behandlingskombinationer och nya koncept under utveckling. Behandling med ultralåga doser av peroralt eller intrauterint gestagen i kombination med östrogen har visats ha endast obetydlig effekt på brösttättheten [16].

Tibolon är en syntetisk substans med östrogena, gestagena och även i viss mån androgena egenskaper, som utgör ett alternativ med mindre effekt på bröstet än konventionell östrogen-/ges-

tagenbehandling [11, 17]. Antiprogesteron och androgena preparat stimulerar inte bröstproliferationen [18, 19]. En kombination av östrogen tillsammans med selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM) ger inte någon stimulans i bröstet [20].

Viktigt identifiera riskkvinnor

Av uppenbara skäl är kliniska, prospektiva och storskaliga långtidsstudier av bröstcancer som primärt effektmått inte möjliga att utföra. Emellertid kan viktiga kunskaper inhämtas från korttidsstudier om man använder relevanta surrogatmarkörer för bröstcancer risk.

Data har visat att gestagen ger en proliferativ effekt i human bröstvävnad. Iakttagelser med surrogatmarkörer såsom brösttätthet och proliferation adderar till information från epidemiologiska observationer och randomiserade kliniska studier.

I ett kliniskt perspektiv bör ökad bröstproliferation och mammografisk tätthet under hormonbehandling anses som oönskade sidoeffekter. Det är viktigt att identifiera kvinnor som är särskilt känsliga och reagerar med uttalad proliferation under behandling.

Hos flertalet kvinnor ses emellertid ingen påtaglig ökning av proliferation i bröstet. Alla kvinnor reagerar inte på samma sätt på likadan behandling. Orsakerna till den markanta individuella variationen bör klargöras.

Vi behöver också utveckla kliniska, icke-invasiva metoder för att monitorera effekten på bröstet under hormonell behandling och för att identifiera de kvinnor som har en ökad risk.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77. Erratum in: *JAMA*. 2008;299(12):1426.
- Conner P, Lundström E, von Schoultz B. Breast cancer and hormonal therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:592-606.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-11.
- Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008; 115:169-75.
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335:651-8.