



Viveca Odling, professor, Läkemedelsverket, Uppsala viveca.odling@mpa.se

Skrämmande siffror om bröstcancerriks vid östrogensubstitution bör tolkas försiktigt

|| På relativt kort tid har inställningen till substitutionsbehandling med östrogen svängt dramatiskt. Den tidigare positiva attityden fick stöd i ett flertal observationsstudier, som talade för skydd mot bl a kardiovaskulär sjukdom. De studier som faktiskt visade risk, framför allt för bröstcancer, väckte förhållandevis liten uppmärksamhet, möjligen beroende på att äldre studier visade varierande resultat med ibland måttlig och osäker riskökning. En reanalys 1997 av data från ett stort antal studier visade att 5–10 års substitutionsbehandling kunde leda till 2 extra fall av bröstcancer per 1 000 kvinnor [1]. Den breda insikten om att östrogensubstitution är en behandling som är förenad med vissa risker har kommit först efter en mycket omfattande förskrivning under mer än 20 år, och den baseras på stora randomiserade placebokontrollerade studier och observationsstudier.

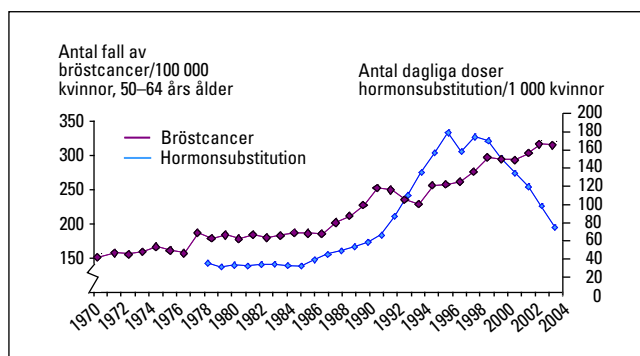
I detta nummer av Läkartidningen presenterar Cecilia Magnusson och Gillian Reeves beräkningar av hur stor andel av alla bröstcancerfall i Sverige under 1990-talet som kan ha orsakats av hormonbehandling under klimakteriet. Genom att beräkna »population attributable risk« (PAR) har de satt stora siffror på bröstcancerriksken vid östrogensubstitution. Med stora siffror blir riskkommunikation skrämmande, och man måste hålla i minnet att PAR uttrycker risken ur ett folkhälsoperspektiv och ger en riskbild som för individen är minst lika svår att omsätta till det egna perspektivet som den relativa risken. För att förstå risken på individnivå är den beräkning som »The Million Women Study« [2] gjorde och som redovisas i artikeln, mindre skrämmande och mycket mer begriplig.

Osäkra siffror

De siffror som anges i Magnussons och Reeves' artikel innehåller förstås osäkerheter, och beräkningen grundar sig helt på risksiffror från »The Million Women Study«, vilken inte kan göra anspråk på att representera hela sanningen – även om den är både stor och välgjord. SBU gjorde 2002 en genomgång av studier av bröstcancerriksken vid substitutionsbehandling med östrogen. Denna genomgång visade varierande och ibland heterogena resultat – inkluderande Cecilia Magnussons egen studie från 1999, som kom till en delvis annan konklusion än »The Million Women Study« [3].

Exponeringsdata i den beräkning som Magnusson och Reeves gjort utgår från användningen av östrogensubstitution 1995, och det är viktigt att påpeka att användningen ökade med omkring 170 procent mellan 1990 och 1995 och därefter planade ut för att börja minska efter 1999 (se figuren). Exponeringen har således varit allt annat än statisk under 1990-talet. Den vanligaste formen av substitutionsbehandling i Sverige är kombination av östrogen och gestagen, den behandlingsform som tillskrivs de flesta extra fall av bröstcancer.

Behandling med enbart östrogen visades, något överraskande, i »Women's Health Initiative«-studien inte ge någon riskökning för bröstcancer [4]. Det förefaller alltför lättvindigt



Figuren visar utvecklingen i Sverige av dels försäljning av preparat för hormonsubstitution (källa: Apoteket AB), dels bröstcancer (källa: Socialstyrelsen, Epidemiologiskt centrum).

Se även artikeln på sidan 1228 i detta nummer.

att förklara denna avsaknad av riskökning med att kvinnorna hade högt kroppsmasseindex. Dels var »Women's Health Initiative« en randomiserad placebokontrollerad studie, dels rapporterade ju denna studie en riskökning vid kombinationsbehandling som låg i paritet med den man fann i »The Million Women Study« [5]. Flera studier har rapporterat lägre riskökning med enbart östrogen, och mycket talar för att gestagenet utgör en viktig del av bakgrunden till riskökningen.

Antalet fall av bröstcancer har ökat i Sverige under lång tid, ökningstakten tycks något högre från mitten av 1980-talet (se figuren). En del av ökningen kan tillskrivas tidig diagnostik med allmän mammografiscreening, som startade 1986. Andelen kvinnor i åldern 50–69 år som utgjorde målgrupp i ett screeningprogram var 1985 knappt 20 procent och 1990 drygt 80 procent. Först 1997 startade det sista landstingets mammografiscreening.

Även om de riskberäkningar som presenteras i Magnussons och Reeves' artikel bör tolkas försiktigt, visar de med all önskvärd tydlighet att östrogensubstitution bör ges endast på mycket klar och väldefinierad indikation och under kortaste möjliga tid.

Östrogensubstitution lindrar effektivare och snabbare än något annat läkemedel svettningar och värmevallningar och påverkar därigenom t ex både nattsömn och allmän livskvalitet positivt för de kvinnor som har uttalade besvär.

Östrogensubstitution förhindrar också benmineralförluster, och »Women's Health Initiative« och andra studier har visat att pågående användning av östrogensubstitution reducerar risken för osteoporosrelaterade frakturer hos friska kvin-

nor [5]. Förekomsten av höftfraktur under en 5-årsperiod hos kvinnor i åldern 50–59 år, som inte använder östrogensubstitution, är omkring 2 per 1 000, och (baserat på »Women's Health Initiative«) har man beräknat att 5 års östrogensubstitutionsbehandling minskar risken för höftfraktur i denna ålder med omkring 1 per 1 000. Man måste således behandla 1 000 kvinnor i 5 år för att undvika 1 höftfraktur. Många har sannolikt uppfattat att om man förhindrar benmineralförlusterna med östrogensubstitution under en period efter menopaus, kan man tidsmässigt skjuta fram den tidpunkt då risken för fraktur verkligen blir stor. »The Million Women Study« visade dock att frakturskyddet finns endast under pågående behandling och tycks försvinna redan inom 1 år efter avslutad behandling [6]. Man kan alltså inte skydda sig mot frakturer i 70–80-årsåldern genom att använda östrogensubstitution mellan 50 och 60 års ålder. Av detta skäl har östrogensubstitutionspreparat inte längre kvar indikationen frakturprofylax.

Företag, forskrivare – och kvinnorna – bär ansvaret

När man summerar »historien om östrogensubstitution« måste man konstatera att det tycks ha skett en överanvändning, som inneburit att substitutionsbehandling satts in på alltför vida indikationer och att behandlingen har fått fortsätta under alldeles för lång tid i många fall.

Ansvaret för denna överanvändning av östrogensubstitution vilar på såväl läkemedelsföretagen som forskrivarna och i viss utsträckning även på patienterna. För läkemedelsföretagen har östrogensubstitution varit en god affär, och många företag har profilerat sig starkt med kvinnohälsa som eget affärsområde. Forskrivarna har haft tillgång till många positiva vetenskapliga rapporter men också till studier som visat risk. I sin värdering av risk–nytta har de alldeles uppenbart haft en egen stark tro på att behandlingen i huvudsak gjort gott, vilket inte minst visades i en studie från 1997, där närmare 90 procent av landets postmenopausala gynekologer själva (eller deras fruar) använde östrogensubstitution [7].

Patienterna har i stor utsträckning utgjorts av aktiva kvinnor från de stora årskullarna av 40-talister. Dessa kvinnor var unga på 1960-talet när p-piller kom, och det var dessa kvinnor som krävde smärtlindring till alla vid förlossning i början av 1970-talet. De kvinnor som kom i menopaus på 1990-talet har således varit vana att ställa krav på hälsa och livskvalitet och har aktivt efterfrågat östrogensubstitution, rimligen påverkade av de många positiva omdömena om behandlingen som spritts som en väletablerad sanning i samhället.

Den självklara frågan

Vilka rekommendationer bör idag ges till de uppåt 75 procent av alla kvinnor som drabbas av besvär i samband med menopaus? Som alltid bör en noggrann anamnes ligga till grund för beslut om behandling, och en värdering av risk–nytta bör göras i varje enskilt fall. Behandling med östrogensubstitution är mycket effektiv mot svettningar och värmevallningar och mot problem som uppstår sekundärt till dessa symtom, t ex sömnstörningar. Speciellt om symtomen är uttalade och påverkar livskvaliteten negativt kan östrogensubstitution övervägas.

Däremot bör man vara försiktig med att ange östrogenbrist som primär orsak till många andra symtom som kan uppträda

Även om de riskberäkningar som presenteras i Magnussons och Reeves' artikel bör tolkas försiktigt, visar de med all önskvärd tydlighet att östrogensubstitution bör ges endast på mycket klar och väldefinerad indikation och under kortaste möjliga tid.

mitt i livet, t ex nedstämdhet, trötthet, urininkontinens, problem med samliv och relationer och mycket annat. Dessa symtom skall därför inte primärt behandlas med östrogensubstitution. När det gäller sexuella problem och vissa urinvägsbesvär, som sammanhänger med torra slemhinnor, kan lokalt eller lågpotent östrogen (östriol) ges. Det bör påpekas att de olika studier som visat ökad risk för bröstcancer inte omfattat lågpotent östrogen, som rimligen kan betraktas som tämligen riskfritt för lokal symtomlindring. Redan i samband med första förskrivning av östrogensubstitution bör frågan om behandlingstidens längd väckas, och

patienten bör uppmuntras att göra tidiga utsättningsförsök. Exakt hur länge en behandling bör pågå går inte att avgöra, det som gäller är »kortaste möjliga« tid. Det finns inga studier på hur man bäst sätter ut östrogensubstitution, men många läkare vet att det ofta går lättare om man »smyger ut« behandlingen.

I vissa fall kan alternativa behandlingar övervägas, men mycket begränsade data finns. Kvinnor som idkar regelbunden motion har mindre vegetativa besvär. Om detta beror på motionen eller om fysiskt aktiva kvinnor tolererar besvären bättre är inte klarlagt. Akupunktur har prövats med viss framgång mot vegetativa besvär i en kontrollerad studie. När det gäller läkemedel finns rapporter som visat viss effekt på vegetativa besvär av t ex selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och klonidin samt av naturläkemedel som innehåller bl a fytoöstrogener. Det är mycket troligt att vi i den närmaste framtiden kommer att se många fler alternativa behandlingsformer för vegetativa besvär.

Substitutionsbehandling med östrogen har genomgått en – för en läkemedelsbehandling – märklig livscykel. Initiala förväntningar på fördelar av behandlingen följdes av uppmuntrande rapporter, som visade på positiva hälsovinster, vilket snart ledde till att förskrivningen nådde långt utanför indikationsområdet. De senaste årens många larmrapporter och massmediala intresse har nu lett till en snabb omsvängning till en möjligen överdrivet negativ inställning, vilket tydligt avspeglats i försäljningen. Frågan som måste ställas är: Varför är det så lätt att glömma bort att ett potent läkemedel har både önskade och oönskade effekter?

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal 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.
2. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2002;362:419-27.
3. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Behandling med östrogen. Stockholm: SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2002. Rapport 159.
4. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
5. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes J; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2212-20.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista