



Østrogen i menopausen – på tide å endre anbefalingene?

KRONIKK

ERIK FINK ERIKSEN

E-post: e.f.eriksen@medisin.uio.no

Erik Fink Eriksen (f. 1953) er professor i endokrinologi og indremedisin ved Universitetet i Oslo, Institutt for klinisk medisin og overlege ved Avdeling for klinisk endokrinologi, sykkelig overvekt og preventiv medisin, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt styrehonorar fra Amgen, Eli Lilly, Shire og Merck, konsultasjonshonorar fra Shire, foredragshonorar fra Amgen, Eli Lilly og Shire, honorar for utvikling av presentasjonsmaterieell fra Eli Lilly og Shire samt stipend fra Amgen og Shire.

METTE HAASE MOEN

Mette Haase Moen (f. 1944) er professor emerita i gynekologi og obstetikk ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og tidligere overlege ved Kvinneklinikken, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bayer, Astellas, Merck og Gedeon Richter, honorar for utvikling av presentasjonsmaterieell fra Pfizer samt reisestøtte fra Bayer.

OLE ERIK IVERSEN

Ole Erik Iversen (f. 1945) er professor emeritus ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og tidligere overlege ved Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bayer.

Menopausal hormonbehandling med oppstart før 60 års alder har overveiende positive helseeffekter. Det viser nye studier. Nå bør retningslinjene endres slik at flere kvinner kan få hormonbehandling lenger.



Women's Health Initiative var en stor amerikansk studie som ble initiert av National Institute of Health i 1991. Over 27 000 kvinner i alderen 50–79 år ble randomisert til hormonbehandling eller placebo. Kvinner med intakt uterus ble behandlet med en kombinasjon av konjugerte østrogener (conjugated equine estrogens, 0,625 mg) og gestagen (medroksyprogesteronacetat, 2,5 mg). Hysterektomerte kvinner fikk konjugerte østrogener (0,625 mg) som monoterapi.

Studiearmen med konjugerte østrogener og gestagen ble stoppet før tiden (intervensjon i 5,2 år, opprinnelig planlagt for 8,5 år) pga. økt forekomst av koronar hjertesykdom (HR 1,29; 95 % KI 1,02–1,63) og brystkreft (HR 1,26; 95 % 1,00–1,59) (1). Forekomsten av slag og lungeemboli var også økt, mens insidensen av kolorektalkreft og hoftebrudd var redusert (1).

Også studiearmen med kvinner som kun fikk konjugerte østrogener, ble stoppet tidligere enn planlagt, fordi man fant en økt forekomst av slag (HR 1,39). I denne gruppen var det signifikant redusert forekomst av hoftebrudd (HR 0,61) (2). Man fant ingen signifikant forskjell i dødelighet, verken av kreft eller andre årsaker (2).

I de følgende årene ble hormonforbruket over hele verden redusert til en tredel. Diverse ekspertkomiteer publiserte nye restriktive retningslinjer som anbefalte at man kun skulle forskrive menopausal hormonterapi til kvinner med sterke menopausale symptomer og høyst for fem år.

Risiko for gruppen 50–59 år

Women's Health Initiative har siden publisert mange delresultater og post hoc-studier som alle har vist at kvinner som startet menopausal hormonterapi før 60 års alder hadde en annen risikoprofil enn studiegruppen av kvinner 60–79 år (timing-hypotesen) (3, 4). Blant kvinner 50–59 år så man seks ekstra tilfeller av brystkreft og fem ekstra tilfeller av slag per 10 000 kvinneår i gruppen behandlet med konjugerte østrogener + gestagen. Det dreide seg altså om svært små risikoestimer. Da man så separat på gruppen av kvinner 50–59 år på monoterapi, hadde de *ikke* økt forekomst av slag og brystkreft. Begge behandlingsgruppene hadde redusert forekomst av osteoporotiske brudd (16–25/10 000 kvinneår), tykktarmskreft (1/10 000 kvinneår) og diabetes (11–26/10 000 kvinneår). Begge gruppene hadde redusert dødelighet. Fordelene ved menopausal hormonterapi har vært lite fremhevet i debatten omkring studien, hvor man nesten utelukkende har fokusert på den lille økningen i risiko for brystkreft og slag (3, 4).

Flere randomiserte studier som startet i 1990-årene (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (5), the Women's International Study of long-duration Oestrogen after Menopause (6) og Women's Health Initiative Memory-studiene (7)), bekreftet at menopausal hormonterapi hos kvinner under og over 60 år hadde ulik effekt. I nyere studier (8) har man konkludert med at også tidlig intervensjon har positive effekter på arteriell intimatykkelse, mens sen intervensjon ikke har effekt. I Danish Osteoporosis Prevention Study ble drøyt 1 000 kvinner tidlig i klimakteriet (alder 45–58 år, gjennomsnitt 50 år) randomisert til menopausal hormonterapi og placebo (9). Det var ikke økt risiko for brystkreft under hormonbehandling. Etter ti år var det halvparten så mange kardiovaskulære hendelser i gruppen som fikk hormonbehandling, og oppfølging av data fra helseregistre viste at reduksjonen holdt seg over 18 år. Risikoen for slag og dyp venetrombose i de to gruppene var lik (9).

En ny studie med 18 års oppfølging av Women's Health Initiative-studien viste ingen negative innvirkninger av menopausal hormonterapi på totaldødelighet for hele studiepopulasjonen (alder 50–79 år) i de to studiearmene (10). Oppfølgingen understøttet også hypotesen om at det var avgjørende hvilken aldersgruppe som ble tilbudt behandling: Kvinner som ble behandlet med monoterapi i alderen 50–59 år hadde redusert dødelighet i

intervensjonsperioden (HR 0,61; 95 % KI 0,43–0,87) og i de etterfølgende 18 årene (HR 0,87; 95 % KI 0,76–1,00). Brystkreft- og demensrelatert dødelighet var signifikant lavere sammenlignet med kvinner i alderen 70–79 år (10).

Validitet for norske kvinner

I flere publikasjoner har man påpekt begrensninger i applisering av Women's Health Initiative-studien på vanlig klinisk behandling av kvinner, som starter i ca. 45–55 års alder (4). For det første var gjennomsnittsalderen ved oppstart av studien 63 år (70 % av deltagerne var over 60 år). For det andre var ingen risikoestimer i studien signifikante etter korreksjon for kovariater og multiple analyser av data på flere tidspunkter (4). For det tredje er østrogenet som ble brukt i studien (konjugert ekvint østrogen) ikke registrert i Norge og er heller ikke likt 17- β -østradiol, det vanligst brukte østrogenet i Europa. Medroksyprogesteronacetat har også en annen risikoprofil enn for eksempel noretisteronacetat, som er det dominerende gestagenet i Europa.

Samlet nytte-risiko-vurdering

Vi vil nå diskutere vår oppfatning av risikoprofilen for menopausal hormonterapi basert på nyere analyser etter 2002, inklusive oppfølgingsstudien fra Women's Health Initiative (10).

De primære Women's Health Initiative-studiene viste at det er kombinasjonen av østrogen og gestagen som øker risikoen for brystkreft. Det var nemlig kun kvinner på kombinert behandling som hadde økt risiko (HR 1,24; 95 % KI 1,01–1,53), mens kvinner på monoterapi hadde tett på signifikant reduksjon av brystkreft (HR 0,77; 95 % KI 0,59–1,01). Senere analyser har sannsynliggjort at den økte risikoen blant kvinner på kombinasjonsbehandling kunne tilskrives redusert forekomst av brystkreft i placebogruppen. Denne reduksjonen skyldtes at man inkluderte kvinner som tidligere var behandlet med postmenopausal hormonterapi (for mer informasjon se Lobo og medarbeidere (4)). At langtidsoppfølgingen viste at brystkreftdødeligheten var nesten halvert 18 år etter studiestart, er derfor slående (10).

Insidensen av endometrie- og ovarialkreft var ikke økt etter menopausal hormonterapi i Women's Health Initiative (11). Risikoen for tykktarmskreft var redusert (HR = 0,62; 95 % KI 0,47–0,95) (12), men dette har stort sett blitt ignorert i debatten om nytte og risiko.

De første resultatene fra Women's Health Initiative-studien førte til generelle råd mot bruk av menopausal hormonterapi hos kvinner med økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Dette praktiseres fortsatt. Men de negative dataene var resultatet av at kvinner opptil 79 år gamle ble behandlet, og står i kontrast til nyere studier (9, 10). En Cochrane-analyse (13) viste at forekomsten av hjertesykdom var halvert og kardiovaskulær mortalitet 30 % lavere hvis menopausal hormonterapi ble startet før 60 års alder. For kvinner mellom 50–59 år viste Women's Health Initiative-studien også redusert kardiovaskulær morbiditet (14). Stort sett alle studier hvor det er anvendt peroral hormonbehandling, viser økning i risiko for slag, dyp venetrombose og lungeemboli. I Women's Health Initiative var det henholdsvis 5–10 og 3–6 ekstra tilfeller av dyp venetrombose og lungeemboli per 10 000 kvinneår (1, 2). Risikoen synes ikke å være økt med transdermal administrasjon av østradiol (15).

Women's Health Initiative var den første randomiserte studien som viste signifikant reduksjon av både vertebrale (35 %) og ikke-vertebrale brudd (25 %) etter menopausal hormonterapi (25 færre brudd ved kombinert behandling og 16 færre brudd ved monoterapi per 10 000 kvinneår) (1, 2).

En effekt av menopausal hormonterapi som har vært lite diskutert, er redusert forekomst av diabetes. Denne ble demonstrert i begge gruppene i Women's Health Initiative-studien (12). I Heart and Estrogen/Progestin Replacement-studien påviste man 35 % risikoreduksjon for diabetes (16).

På demensrelaterte tester viste Women's Health Initiative Memory-studiene (7) negative effekter hos kvinner som startet menopausal hormonterapi etter 65 år, men ikke hos

kvinner som startet før 60 år. Det er derfor overraskende at man i Women's Health Initiative-oppfølgingsstudien 18 år senere fant redusert demensrelatert mortalitet (10).

Hormonbehandling til flere

Ifølge Folkehelseinstituttet brukte i 2016 om lag 50 000 norske kvinner menopausal hormonerapi, mens tallet før 2002 var 170 000. Nyere studier, inklusive de nylig publiserte mortalitetsdataene 18 år etter inklusjon i Women's Health Initiative, viser at kvinner som starter menopausal hormonerapi i 50-årsalderen overveiende har positive helseeffekter. I debatten, som har vært dominert av risiko for brystkreft og slag, glemte man at hormonerapi reduserte forekomsten av folkesykdommer som osteoporose, tykktarmskreft og diabetes. Videre overførte man i Europa kritikkløst amerikanske erfaringer med konjugerte østrogener og medroksyprogesteronacetat hos pasienter med gjennomsnittsalder 63 år da man utformet retningslinjer for pasienter i alderen 45–55 år behandlet med 17- β -østradiol og noretisteronacetat. Det bør mane til ettertanke.

Kvinner som starter menopausal hormonerapi før 60-årsalderen har redusert forekomst av osteoporotiske brudd, kardiovaskulær sykdom, tykktarmskreft og diabetes uten negativ innvirkning på annen kreftrisiko eller mortalitet. I debatten de siste 15 årene har man også totalt glemt de positive virkningene som menopausal hormonerapi har på livskvalitet, som mindre hetetokter, bedre søvn og bedre seksualfunksjon. Bruk av transdermal administrasjon og mikronisert progesteron kan trolig redusere risiko for bivirkninger ytterligere. Flere kvinner bør derfor få tilbud om menopausal hormonerapi og med lengre varighet enn det som er tilfellet i dag.

LITTERATUR:

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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. [PubMed][CrossRef]
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701 - 12. [PubMed][CrossRef]
3. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016; 254: 282 - 90. [PubMed][CrossRef]
4. Langer RD, Simon JA, Pines A et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climacteric* 2017; 20: 402 - 13. [PubMed][CrossRef]
5. Hulley S, Grady D, Bush T et al. 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. [PubMed][CrossRef]
6. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239. [PubMed][CrossRef]
7. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959 - 68. [PubMed][CrossRef]
8. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221 - 31. [PubMed][CrossRef]
9. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409. [PubMed][CrossRef]

10. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal hormone therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017; 318: 927-38. [PubMed][CrossRef]
11. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-48. [PubMed][CrossRef]
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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. [PubMed][CrossRef]
13. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; nr. 3: CD002229. [PubMed]
14. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65. [PubMed][CrossRef]
15. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69: 195-8. [PubMed][CrossRef]
16. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 19. mars 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1059

Mottatt 3.12.2017, første revisjon innsendt 22.12.2017, godkjent 15.1.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no