

Hormonbehandling mot postmenopausal osteoporose – gjeldende anbefalinger bør revideres

Hormonbehandling med østrogen alene eller i kombinasjon med gestagen har vært førstevalg ved forebyggende behandling av postmenopausal osteoporose og har også vært et alternativ i behandling av etablert osteoporose. En rekke studier har vist at østrogenbehandling fører til økning i beintettheten, og epidemiologiske studier har gitt holdepunkter for en frakturreduserende effekt. Det foreligger kun få randomiserte, placebokontrollerte studier med frakturdata. De studiene som er utført, er enten primærprofylaksestudier eller kombinerte primær-, sekundær- og tertiærprofylaksestudier (HERS I- og II-studiene og WHI-studien). Det er nylig gjort tre metaanalyser av hormonbehandling ved postmenopausal osteoporose. De fleste studiene konkluderer med at hormonbehandling har en frakturbeskyttende effekt. I HERS- og WHI-studiene fant man at hormonbehandling øker risikoen for blant annet koronar og cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom, galleveislidelser og brystkreft. På denne bakgrunn bør gjeldende retningslinjer for hormonbehandling hos postmenopausale kvinner med osteoporose reevalueres.

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Eksperimentelle og observasjonelle data viser at østrogen har en sentral betydning for utvikling av maksimal beinmasse hos begge kjønn, for beintapet hos postmenopausale kvinner og sannsynligvis også for beintapet hos eldre menn. Beinmineraltettheten øker hos postmenopausale kvinner som får slik hormonbehandling, og epidemiologiske undersøkelser har gitt holdepunkter for en frakturbeskyttende effekt (1, 2). Verken statlige myndigheter, den farmakologiske industrien eller andre autoriteter

har derfor følt det påkrevd å gjennomføre randomiserte, placebokontrollerte studier med henblikk på frakturforebyggende effekt av hormonbehandling. I norske anbefalinger vedrørende osteoporosebehandling er resultatene av epidemiologiske studier tillagt stor vekt (3, 4).

To nye studier, HERS I (5), oppfølgingsstudien HERS II (6, 7) og WHI-studien (8) viser at hormonbehandling med østrogen og gestagen i kombinasjon øker risikoen for koronar og cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom, galleveislidelser og brystkreft. To artikler i Tidsskriftet i 2002 konkluderer med at det så langt ikke foreligger studier som indikerer at hormonbehandling beskytter mot hjerte- og karsykdom, og at dette ikke kan anbefales som primærprofylakse mot hjerte- og karsykdom (9, 10). I en melding fra Statens legemiddelverk med bakgrunn i WHI-studien gjentas at to av indikasjonene for hormonbehandling er profylakse og behandling av osteoporose (11). Grunnlaget for å opprettholde disse indikasjonene svekkes av de negative konsekvensene som er vist i HERS- og WHI-studiene.

Randomiserte, placebokontrollerte forsøk

Det finnes seks randomiserte, placebokontrollerte studier av hormonbehandling med frakturdata. To studier av eldre dato, har relativt få deltakere og tilfredsstillende ikke dagens krav til frakturregistrering (12, 13). En dansk undersøkelse av 2 016 nylig postmenopausale kvinner gjennom fem år, tyder på en beskyttende effekt mot frakturer (radiusfrakturer). Signifikant forskjell fikk man først ved å kombinere de pasientene som ble randomisert til hormonbehandling med dem som valgte slik behandling og sammenliknet disse med placebogruppen (14). En finsk studie av 464 kvinner som startet hormonbehandling tidlig etter menopause, tyder også på en beskyttende effekt mot radiusfrakturer (15). Disse to studiene kan oppfattes som primærprofylaksestudier, idet grunnlaget for inklusjon var menopausetidspunkt og ikke hvorvidt deltakerne hadde osteoporose.

I HERS-studien og oppfølgingsstudien er frakturer registrert som hendelser og bivirkninger (adverse events) (5, 6). Pasientene ble inkludert på grunnlag av manifest koronar-sykdom, men det er estimert at ca. 20 %

hadde osteoporose. Hos disse kvinnene, med gjennomsnittsalder på 68,3 år ved studiestart, fant man ingen signifikant forskjell i forekomst av noen type frakturer mellom hormonbehandlings- og placebogruppen.

WHI-studien er den største av disse frakturstudiene, hvor kvinner med gjennomsnittsalder på 63,2 år ble fulgt i 5,2 år (7). Delta-kerne ble ikke utvalgt på grunnlag av beintetthet. Det var signifikant færre frakturer i behandlingsgruppen (n = 650) enn i placebogruppen (n = 788) (hasardratio 0,76; nominell 95 % KI 0,69–0,85; 95 % KI korrigert for multippel testing 0,63–0,92). Antallet hoftefrakturer og kliniske vertebrale frakturer var lavt. Hasardratio for hoftefrakturer og vertebrale frakturer var 0,66 for hver (nominell 95 % KI henholdsvis 0,45–0,98 og 0,44–0,98; 95 % KI korrigert for multippel testing henholdsvis 0,33–1,33 og 0,32–1,34). Noen vil hevde at man fortsatt ikke har vist at hormonbehandling beskytter mot hoftefrakturer eller kliniske vertebrale frakturer.

Vi kjenner ikke forekomsten av osteoporose hos deltakerne i HERS- og WHI-studiene. Aldersfordelingen tilsier at en relativt stor andel hadde osteoporose. Disse to studiene representerer både primær, sekundær (osteoporose) og tertiær (osteoporose med frakturer) profylakse. Det foreligger ikke data som kan fortelle noe om den frakturforebyggende effekten av hormonbehandling i de ulike gruppene.

Metaanalyser

Tre metaanalyser omhandler den frakturforebyggende effekten av hormonbehandling.



Hovedbudskap

- Hormonbehandling (østrogen eller østrogen/gestagen) av postmenopausale kvinner øker beintetthet og reduserer faren for fraktur
- Hormonbehandling med østrogen og gestagen medfører økt risiko for koronar og cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom, galleveislidelser og brystkreft
- Hormonbehandling har vært førstevalg ved forebyggende behandling mot osteoporose. Retningslinjene for hormonbehandling må revurderes

Den første omfattet 22 studier (HERS II- og WHI-studiene er ikke inkludert) (16), hvorav to var upubliserte og 17 hadde beintetthet som endepunkt. I alle disse studiene var det foretatt en randomisering av deltakerne, og man innhentet data vedrørende ikke-vertebrale frakturer (kliniske frakturer). Metaanalysen konkluderte med at hormonbehandling hadde en frakturbeskyttende effekt (relativ risiko 0,73; 95 % KI 0,56–0,94), men at denne effekten ikke syntes å være til stede for kvinner over 60 år. Konklusjonen ble kritisert i en lederartikkel (17), hvor man påpekte at to studier med flere svakheter (HERS (5) og DOPS (11)) var tillagt stor vekt og var avgjørende for utfallet, og at man derfor fortsatt ikke hadde data som viste en frakturforebyggende effekt av hormonbehandling. Metaanalysen angir imidlertid en reduksjon i frakturrisiko som tilsvarer det som ble funnet i WHI-studien (henholdsvis 27 % og 24 %).

Den andre metaanalysen ble utarbeidet for US Preventive Services Task Force, og konkluderte også med at hormonbehandling har en frakturbeskyttende effekt (18). Den tredje metaanalysen, som omfattet fem studier vedrørende vertebrale frakturer og seks studier vedrørende andre osteoporotiske frakturer, men ikke HERS II- eller WHI-studiene, konkluderte med en ikke-signifikant frakturbeskyttende effekt (19). Denne metaanalysen er basert på særdeles omfattende kriterier utarbeidet av to komiteer oppnevnt av den amerikanske National Osteoporosis Foundation.

Diskusjon

Flere ulike typer studier viser i sum at hormonbehandling av postmenopausal osteoporose har en frakturbeskyttende effekt. Siden sammenliknende studier mangler, er det uråd å foreta noen direkte analyse av den frakturforebyggende effekten av hormonbehandling mot f.eks. bisfosfonater og raloksifen. Reduksjonen i relativ risiko for fraktur er mindre i studiene med hormonbehandling enn i andre osteoporosestudier. Dette kan være uttrykk for dårligere effekt, men andre forklaringer er mulige. Studiene med hormonbehandling er kvalitativt dårligere enn flere av de øvrige studiene og omfatter svært heterogene populasjoner der andel med osteoporose er ukjent, mens resultatene for de øvrige medikamentene skriver seg fra studier av mer homogene osteoporotiske pasientpopulasjoner. Dette kan ha medført at den frakturforebyggende effekten av hormonbehandling ble underestimert i WHI-studien, som omfattet pasienter både med og uten osteoporose.

Selv om den numeriske risiko for en negativ hendelse i WHI-studien er liten, er risikoøkningen (for å påføre presumptivt friske personer skade) av om lag samme størrelses-

orden som risikoreduksjonen (for å forhindre cerebrovaskulær hendelser hos pasienter med økt kardiovaskulær risiko) man fant i en studie av et blodtryksmedikament. Satt litt på spissen anses risikoøkningen ved hormonbehandling å være bagatellmessig (20), mens risikoreduksjonen ved blodtryksbehandlingen er en medisinsk landevinning (21). Nyere studier setter spørsmålsteget også ved andre behandlingseffekter som tradisjonelt har vært tillagt hormonbehandling. HERS-studien rokker ved den presumptive effekt på inkontinens (22). Blant 1 525 kvinner med ulike former for urininkontinens var resultatet bedre i placebogruppen enn hos de som fikk hormonbehandling. Resultatene fra HERS-studien reiser også tvil om slik behandling har en gunstig effekt på livskvalitet, da kun de kvinnene som i utgangspunktet var plaget av vasomotoriske symptomer, hadde nytte av hormonbehandling (23). I en randomisert og dobbelblindet livskvalitetstudie av raloksifen mot hormonbehandling, hvor 1 008 postmenopausale kvinner deltok, fant man ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene (24).

I WHI-studien ble det benyttet konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat. Dette har ført til en diskusjon om resultatene fra studien også gjelder for oss som oftest benytter østradiol i kombinasjon med andre gestagener. De gestagener vi benytter er sannsynligvis mer potente enn medroksyprogesteronacetat, og det kan argumenteres med at konjugerte østrogener representerer en mer fysiologisk sammensetning av østrogener enn østradiol alene. I relasjon til postmenopausal osteoporose synes valg av gestagen neppe å være av vesentlig betydning (25).

Basert på såkalte harde endepunkter fra HERS I-, HERS II- og WHI-studiene ser det ut til at kombinasjonsbehandling med østrogen og gestagen kan gjøre mer skade enn gagn. Man kan følgelig ikke uten videre si til en kvinne med osteoporose at langtids hormonbehandling vil være riktig for henne. Jo eldre kvinnen er, desto større er sannsynligheten for at slik behandling vil kunne ha negative effekter uten å gi beskyttelse mot osteoporotiske frakturer. Overveier man å starte hormonbehandling for osteoporose, bør det foreligge tilleggsindikasjoner i form av menopausale plager, eventuelt et uttrykt ønske fra pasienten. Vage indikasjoner som «det er godt for deg», bør unngås, siden vi mangler studier som viser at kvinners allmenntilstand bedres ved langtidsbruk. Foreligger det kardiovaskulære risikofaktorer eller økt risiko for tromboflebiitt eller brystkreft, bør man avstå fra denne behandlingen for osteoporose.

Synet på hormonbehandling for postmenopausal osteoporose er med disse siste undersøkelser endret. Det er viktig å være

oppmerksom på at de data man i dag har, dreier seg om kombinasjonsbehandling med østrogen og gestagen. Hvorvidt østrogenbehandling alene gir tilsvarende negative effekter, gjenstår å vise. Inntil vi får nye og eventuelt andre data, må vi forholde oss til de data som foreligger. Dette krever en omvurdering av dagens behandlingsstrategi for osteoporose.

Unni Syversen

unni.syversen@medisin.ntnu.no
Endokrinologisk seksjon
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Johan I. Halse

Osteoporoseklinikken
0172 Oslo

Interessekonflikt

Forfatterne har mottatt honorar for foredrag og reisetilskudd til kongresser fra Aventis, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Nycomed, Roche, Organon, Novartis og Pfizer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endo Rev* 2002; 23: 279–302.
2. Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis. Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an outcome. *Endo Rev* 2002; 23: 16–37.
3. 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. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
4. 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.
5. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauly J, Grady D, Haskell W et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
6. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
7. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181–93.
8. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikinen A-M, Alhava E, Honkanen R et al. HRT and vitamin D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women: a 5 year randomised trial. *Maturitas* 1998; 31: 45–54.
9. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures. How good is the evidence? *JAMA* 2001; 285: 2909–10.
10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872–81.
11. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in menopausal women. *Endo Rev* 2002; 23: 529–39.