

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care



SBU:s sammanfattning och slutsatser

Inledning

Östrogen är ett kvinnligt könshormon som länge har använts för behandling av symtom i klimakteriet. Det används också förebyggande för att motverka risken för hjärt-kärlsjukdom eller risken att drabbas av frakturer som orsakas av benskörhet.

De medicinska effekterna av östrogenbehandling är till en del kända, men mycken kunskap saknas, framför allt när det gäller långsiktiga effekter och risker. Det är mycket komplicerat att med vetenskaplig metodik få fram precisa kunskaper om risker och nytta med östrogenbehandling. Detta beror bland annat på att behandlingen inte är ensartad. Beredningsformer, behandlingstid, doser och kombination med andra hormoner varierar. För att kunna göra en samlad bedömning av hela området krävs mycket stora studier som kan redovisa effekter på den totala dödligheten.

Den kritiska granskningen av det vetenskapliga faktaunderlaget har visat på många kunskapsluckor. Dessa återges i detalj under de olika kapitlen i rapporten. Det finns sålunda ett otvetydigt behov av ytterligare studier inom det vida område som östrogentillförsel efter menopaus innebär.

SBU publicerade en rapport om behandling med östrogen efter klimakteriet år 1996. Sedan dess har resultat av flera betydande vetenskapliga undersökningar publicerats inom området. Det har därför funnits anledning att granska den tillkommande vetenskapliga kunskapen och ta ställning till i vilken utsträckning de nya resultaten påverkar slutsatserna i den tidigare rapporten. Den nya kunskapen förändrar de tidigare slutsatserna endast i begränsad omfattning. I vissa fall har underlaget blivit

säkrare (risk för bröstcancer vid långvarig behandling), i andra fall kvarstår den osäkerhet som förelåg i underlaget för den tidigare rapporten (effekt på hjärt-kärlsjukdom och slaganfall).

Begreppet östrogenbehandling

I den tidigare rapporten användes uttrycket *östrogenbehandling* som ett gemensamt uttryck för den behandling med hormoner som förekommer kring och efter menopaus (den sista menstruationen). I internationell vetenskaplig litteratur och i den allmänna diskussionen har i allt större omfattning detta uttryck kommit att ersättas med det amerikanska begreppet *Hormone Replacement Therapy*, förkortat HRT. HRT betecknar den i Sverige och de flesta västländer sedvanliga östrogenbehandlingen, då östrogen ges med tillägg av gestagen (gulkroppshormon). I de fall där det endast är frågan om tillförsel av östrogen användes förkortningen ERT (*Estrogen Replacement Therapy*). I rapporten används dessa internationellt vedertagna begrepp, eftersom de täcker den nuvarande kunskapsnivån bredare än det tidigare uttrycket.

Bakgrund

Vid 45–55 års ålder genomgår kvinnan en hormonell omställning. Den innebär att produktionen av kvinnliga könshormon successivt minskar, samtidigt som fruktsamheten går ned för att senare helt upphöra. En viktig händelse i detta förlopp är den sista menstruationen (menopaus).

Besvär som har samband med menopaus

Värmevallningar och svettningar

En stor del av alla kvinnor (75 procent) upplever symtom med svettningar, värmekänsla och värmevallningar under ett antal år efter menopaus. I en del fall är dessa symtom obetydliga, i andra fall kan de vara ytterst besvärande. Symtomen försvinner spontant med åren. Hos en del kvinnor kan de dock bli kvar i mer än tio år.

Symtom från slida och urinvägar

Symtom från slida och urinvägar kan förekomma hos kvinnor efter menopaus. Besvär från slidan är torrhets känsla, sveda, klåda, smärtor vid samlag, ytliga blödningar samt flytningar. Från urinvägarna förekommer sveda vid vattenkastning, täta trängningar, upprepade urinvägsinfektioner och urininkontinens. Dessa symtom har uppgetts förekomma hos upp till hälften av alla kvinnor kring menopaus. Symtomen blir vanligare några år efter menopaus. Om de inte behandlas, kan besvären bli bestående.

Ökade risker för vissa tillstånd efter menopaus

Sjukdom i hjärta och kärlsystem

Hjärtinfarkt och slaganfall är dominerande orsaker till sjuklighet och död i den svenska befolkningen i övre medelåldern och senare. Detta gäller såväl män som kvinnor. Kvinnor insjuknar emellertid i medeltal cirka tio år senare än män. Kvinnors sjuklighet fram till menopaus är förhållandevis låg i dessa sjukdomar. Därefter ökar den snabbt. Detta skulle kunna tyda på att produktionen av östrogen skulle kunna skydda för kärlförändringar. Det finns dock inte något direkt samband mellan blodets innehåll av östrogen och risken för sjukdom i hjärta eller kärlsystem.

Samspelet mellan effekten av östrogen på blodkärl och blod och sjukdomar i hjärta eller kärlsystem är mycket komplext. Trots omfattande studier är fortfarande kunskaperna inom detta område begränsade, vilket motiverar ytterligare vetenskapliga studier.

Osteoporos med ökad risk för frakturer

Även skelettet förändras efter menopaus. Under hela livet är skelettet föremål för en dynamisk process, där nedbrytning av ben följs av nybildning av ben i ett väl reglerat samspel mellan skelettets olika celler. Dessa celler påverkas direkt och indirekt av östrogen. Brist på östrogen leder till förlust av benmassa, försämrad uppbyggnad av benets struktur och minskad hållfasthet. Detta leder till ökad risk för benbrott även vid måttlig påfrestning. Med stigande ålder ökar denna risk. Brott på ryggradens kotor och lårbenshalsen är vanligare hos äldre kvinnor än hos män, vilket satts i samband med den successiva minskningen av östrogenproduktionen hos äldre kvinnor.

Tillgängliga östrogenpreparat

Östrogenpreparat förekommer i flera former och styrkor. Tillförsel i låg dos – eller av mindre verksamma preparat – är tillräcklig för att uppnå effekter på symtom från slida och urinvägar. Låga doser ger emellertid inte någon effekt på hjärta, kärlsystem eller skelett och inte heller på värmevallningar och svettningar. Sådana effekter förutsätter en högre dos eller mer verksamma preparat.

Östriol är ett lågpotent östrogenpreparat. Det ges ofta vid symtom från slida eller urinvägar. Östradiol är ett medelpotent, naturligt östrogenpreparat. Det är vanligast vid behandling av klimakteriella besvär. Vanligen har behandlingen hittills givits i form av tabletter, men den kan också ges i form av plåster, östrogenkräm (gel) eller lokalt i slidan. Dessa senare former är mer direktverkande och ger lägre påverkan på levern, vilket minskar risken för biverkningar.

För att motverka risken för cancer i livmoderslemhinnan måste östrogener vid längre tids tillförsel kombineras med gestagen. Kombinationen östrogen och gestagen kan medföra underlivsblödningar och biverkningar i form av känsla av spänning i bröstet eller förändringar av humöret. Detta kan bidra till att kvinnan inte tar medlet som det är ordinerat – dvs en minskad följsamhet.

HRT vid klimakteriella symtom

Inledning

Den vanligaste behandlingen av de klimakteriella symtomen utgörs av östrogentillförsel. Eftersom långvarig östrogenbehandling kan överstimulera livmoderslemhinnan med ökad risk för blödning och på sikt även cancerutveckling kombineras behandlingen vanligen med gestagener, som motverkar dessa risker (HRT).

Östrogenbehandling vid klimakteriella symtom och vid besvär från slida och urinvägar ges enbart till kvinnor med besvär och inte i förebyggande syfte. I allmänhet varar en sådan behandling inte mer än 5–10 år. Låg-doserad behandling mot slemhinnebesvär ges ofta under längre tid.

Värmevallningar och svettningar

Kontrollerade studier har visat att olika former av östrogen har god symtomatisk effekt och medför snabb lindring av besvären, även upp till tio års behandling.

Sedan föregående rapport har ytterligare kontrollerade studier av HRT/ERT publicerats och visat den goda effekten vid dessa symtom. Effekten finns kvar så länge behandlingen pågår. Den är oberoende av om östrogen ges enbart (ERT) eller i kombination med gestagen (HRT). Den är också oberoende av på vilket sätt tillförseln sker. Man har också visat att HRT inte påverkar kroppsvikten.

På senare tid har substanser utvecklats som har liknande effekter som östrogen, men de har studerats i förhållandevis liten omfattning. Detsamma gäller även andra kombinationer av hormoner som östrogen-androgen.

Symtom från slida och urinvägar

Behandling med låga doser östrogen ger god effekt på symtom från slida och urinvägar. Behandlingen kan ges lokalt. Behandlingen förefaller även minska risken för upprepade urinvägsinfektioner. Den är också motiverad vid andra symtom från urinvägarna som täta trängningar eller trängnings- och blandinkontinens. Det vetenskapliga underlaget är mer begränsat vad avser behandling av symtom från urinvägarna än i fråga om effekter på symtom från slidan.

De studier som publicerats sedan föregående rapport har något minskat den osäkerhet som fanns om effekten av HRT vid symtom från slida och urinvägar.

Livskvalitet och humör

Livskvaliteten kan försämrats under klimakteriet till övervägande del beroende på de symtom som förekommer. Flera nya studier om effekten av HRT har visat att HRT har positiva effekter på livskvaliteten.

I vilken omfattning dessa positiva effekter går utöver verkan på de speciella symtom som förekommer kring menopaus är oklart.

HRT i förebyggande syfte

En stor del av det nya vetenskapliga underlaget rör HRT i syfte att förebygga hjärt-kärlsjukdom, benskörhet eller frakturer. Många stora studier har publicerats, men resultaten från dessa studier besvarar inte frågan definitivt.

För att förebygga hjärtsjukdom

Ett flertal undersökningar har försökt bedöma effekten av HRT för att förhindra hjärtattacker. De flesta studierna har avsett kvinnor som uppgett att de under en tid efter menopaus tagit östrogenpreparat regelbundet. Dessa grupper har jämförts med andra grupper, som inte behandlats med östrogen. De grupper som fått HRT har i allmänhet haft lägre frekvens av hjärtattacker eller mindre dödlighet i hjärtsjukdom än kontrollgrupperna. Patientsammansättningen i dessa undersökningar gör det svårt att dra slutsatser av resultaten. Dessa problem har ytterligare belysts sedan föregående rapport och nya undersökningar har kontrollerat flera faktorer som kan spela roll. Detta har gjort antagandet mindre troligt, att HRT har förebyggande effekt.

En kontrollerad studie av HRT hos kvinnor *med tidigare hjärtsjukdom* har visat att denna behandling inte minskade risken för återfall. Kontrollerade studier av HRT hos kvinnor *utan tidigare symtom från hjärta och kärlsystem* pågår men har ännu inte publicerats.

Det kan noteras att de två stora amerikanska organisationerna för hjärtspecialister (American Heart Association och American College of Cardiology) efter granskning av litteraturen i en rapport till praktiserande läkare i USA sommaren 2001 konstaterat, att det föreligger ett otillräckligt underlag för att HRT ska rekommenderas för att förebygga risken att utveckla hjärtsjukdom hos den äldre kvinnan.

Vid en sammantagen bedömning av samtliga undersökningar kan därför nu – till skillnad från tidigare – slutsatsen dras, att tillförsel av östrogen knappast ger skydd mot hjärtinfarkt. Det fordras ytterligare studier för att med stor säkerhet kunna dra denna slutsats. Sådana studier pågår i USA och England.

Den tidigare slutsatsen, att kvinnor som genomgått för tidig menopaus t ex pga att äggstockarna avlägsnats kirurgiskt bör behandlas med östrogen, kvarstår dock.

Liksom tidigare har de studier som försökt bedöma förebyggande effekt på slaganfall inte visat någon sådan effekt.

Det nuvarande kunskapsläget talar för att HRT inte ska användas enbart i syfte att förebygga sjukdom i hjärta eller kärlsystem.

För att förebygga benbrott

Ett stort antal faktorer bidrar till att mängden benvävnad i skelettet minskar med åldern, vilket medför benskörhet (osteoporos) och ökad risk för frakturer. Den minskande produktionen av östrogen efter menopaus leder till en period av mer uttalad benförlust. Det har därför varit naturligt att studera effekten av HRT på benmassan och förekomst av frakturer efter menopaus. I föregående rapport konstaterades att de flesta epidemiologiska studier visade färre frakturer under pågående behandling med östrogen med en riskminskning till cirka hälften om behandlingen påbörjades i 50-årsåldern, men med en tendens till minskande effekt med ökad tid efter avslutad behandling.

Ett antal studier har sedan dess tillkommit utan att man därför kan säga att problemet är löst. De kontrollerade undersökningar som tillkommit har givit svårtolkade resultat med olika effekt av HRT hos yngre och äldre kvinnor. Det förefaller som om HRT hos yngre kvinnor har en förebyggande effekt på benbrott liksom på förlust av benmassa. De studier som genomförts på äldre kvinnor har emellertid inte visat samma gynnsamma effekt. Frågan om vilket inflytande behandlingens längd har på benmassa eller risk för fraktur kvarstår.

Fortfarande har inga studier genomförts av effekten av HRT i de äldsta åldersgrupperna. Medianålder för höftfraktur hos kvinnor är strax över 80 år. Även om benvävnaden skulle reagera på likartat sätt i dessa åldrar som i yngre, kan det tänkas att övriga effekter och biverkningar kan vara annorlunda. Det spelar bland annat roll hur individerna följer givna ordinationer.

Kunskapsläget är fortfarande oklart huruvida HRT verkligen förebygger osteoporos eller benbrott annat än i vissa särskilda riskgrupper.

En projektgrupp inom SBU bearbetar för närvarande den aktuella vetenskapliga litteraturen om osteoporos. Rapporten kommer att publiceras i början av år 2003.

För att förebygga demens

I några studier har man iakttagit att HRT påverkat allmänt stämningsläge och välbefinnande. Därför kan det tänkas att HRT skulle kunna förhindra eller åtminstone fördröja utveckling av åldersdemens. Vissa begränsade studier har visat att HRT skulle kunna påverka de kognitiva funktionerna, men det är för tidigt att dra några slutsatser från dessa undersökningar.

Risker med HRT

Risk för blodpropp i venerna

Östrogen påverkar såväl kroppens koagulationsförmåga som dess möjlighet att lösa upp blodproppar i venerna. Detta medför att HRT ger en ökad risk för venös blodpropp med eventuell embolisering av denna till lungpulsådern.

Studier under senare år har visat att HRT ökar risken att utveckla blodpropp i venösa blodådror med två till tre gånger, framför allt under de första åren av behandlingen.

Risk för cancer

Bröstkörteln, slemhinnan i livmodern (endometriet) och äggstockarna påverkas av könshormoner. Tillväxt, mognad och funktion regleras i huvudsak hormonellt, främst av östrogen och progesteron (gulkropps-hormon). Eventuella effekter av HRT på risk för cancer i bröst, livmoder och äggstockar har därför studerats i ökande omfattning.

Stora framsteg har sedan föregående rapport gjorts inom området för cancerepidemiologi. Det är i dag möjligt att med betydligt större säkerhet än tidigare uttala sig om förhållandet mellan HRT och uppträdande av cancer i olika former. Eftersom cancer inte kan betraktas som en enda sjukdom och kunskapen om bakgrund och uppkomst av cancer inom olika organ varierar, är det dock inte möjligt att ge en samlad bedömning om en viss faktors (i detta fall HRT) betydelse för insjuknande i cancer generellt. Däremot föreligger nu relativt väl grundade kunskaper om den riskökning som HRT kan medföra i fråga om bröstcancer, livmodercancer och äggstockscancer.

Vissa data har också framkommit som antyder att en del cancerformer uppträder mindre ofta hos kvinnor med HRT än i kontrollserier.

Bröstcancer

De samlade epidemiologiska studierna av samband mellan HRT och bröstcancer har entydigt visat ökad risk för utveckling av bröstcancer. Denna risk uppträder först efter flera års behandling. Samtliga använda preparat ökar således risken för bröstcancer efter 6–10 års behandling. Risknivån ökar med behandlingstidens längd, från 1,5 till 2,5 vid 10–15 års behandling. Sambandet mellan östrogenbehandling och bröstcancer synes vara högst vid i tiden näraliggande eller pågående behandling. Tillägg av gestagen förefaller inte minska risken. Vissa studier visar att de cancerformer som uppträder efter östrogenbehandling har ett gynnsammare naturalförlopp än de tumörer som uppträder utan samband med hormonbehandling.

Cancer i livmoderslemhinnan

Samtliga använda östrogenpreparat ökar risken för cancer i livmoderslemhinnan om de ges utan gestagentillägg. Denna risk är dosberoende och beroende av behandlingstidens längd:

- den ökar mätbart efter 2–4 års behandling
- den ökar successivt med behandlingstidens längd för att nå en tiofaldig ökning efter mer än 10 års behandling
- den minskar efter behandlingens slut, men en viss risk tycks kvarstå.

Tillägg av gestagen minskar risken och förhindrar helt en riskökning vid mer kontinuerlig behandling.

Cancer i äggstockarna

I den tidigare rapporten fanns inga data om denna form av cancer. Nya studier har tillkommit, eftersom hormontillförsel utifrån teoretiska utgångspunkter skulle kunna påverka risken för cancer i äggstockarna.

Vissa belägg har framkommit för att HRT efter många års behandling kan öka risken för denna cancerform. Flera studier behövs dock för att man ska kunna uttala sig med säkerhet om denna risk.

Cancer i grovtarmen

I den tidigare rapporten fanns inga data om denna form av cancer. Nya studier har kommit om denna cancerform. Det finns inga hållpunkter för en ökad risk för cancer i grovtarm och ändtarm efter HRT. Vissa data antyder i stället en viss skyddseffekt. Dessa data är dock osäkra.

Hudcancer – malignt melanom

I den tidigare rapporten fanns inga data om denna form av cancer. Nya studier har kommit om denna cancerform, men detta kunskapsunderlag är osäkert.

Hälsoekonomi

Den vetenskapliga litteraturen ger inte underlag för några klara slutsatser rörande kostnads–nyttoeffekt av östrogenbehandling efter menopaus. Detta beror huvudsakligen på att de hälsoekonomiska studierna innefattar olika patientgrupper och riskfaktorer och på att det inte är möjligt att säkert bedöma den kliniska effekten.

Kostnaden för östrogenbehandling är måttlig. Även vid relativt små effekter torde behandling av besvären därför vara kostnadseffektiv. Detta kan gälla HRT vid klimakteriebesvär. Nyare och mer komplicerade sätt för behandling, liksom nya varianter av läkemedel med östrogeneffekt, bör dock studeras i avsikt att bedöma kostnads–nyttoeffekten, i synnerhet som dessa preparat troligen kommer att bli dyrare i användning.

Slutsatser

- ☐ Det finns många fördelar med HRT men också vissa risker. Kvinnan måste själv – efter noggrann information – ta ställning till en eventuell behandling.
- ☐ Behandling med medelpotenta östrogenpreparat har god effekt på klimakteriella besvär i form av värmevallningar och svettningar.
- ☐ Behandling av klimakteriesymtom under ett begränsat antal år har en säkerställd nytta och det finns ingen vetenskaplig evidens för att detta skulle kunna leda till en mätbar ökning av risken för bröstcancer och endometriecancer, om behandlingen utformas enligt gängse rekommendationer.
- ☐ Behandling med lågpotenta östrogenpreparat har god effekt på symtom från slida och urinvägar.
- ☐ Något vetenskapligt underlag föreligger inte för en allmän rekommendation om hormonbehandling i förebyggande syfte till symtomfria kvinnor efter menopaus, även om HRT kan bevara benmassan kring menopaus.

- ❑ Långvarig ERT ökar risken för endometriecancer, men denna kan motverkas med tillägg av gestagener.
- ❑ Det finns en risk för bröstcancer vid längre tids behandling. Risken är beroende av behandlingstidens längd, men den är även vid lång tids behandling måttlig. Eventuella fördelar med HRT måste vägas mot denna risk, varför det är viktigt med information till den kvinna som ska ta ställning till behandling.

Det kan vara svårt att enkelt förklara konsekvensen av att risken för bröstcancer ökar vid HRT. Hur stor denna risk är under och efter behandling bör klargöras i termer av skillnad i absolut risk mellan att inte behandlas och behandlas. Man kan beräkna att risken att utveckla bröstcancer från 50 till 75 års ålder för en kvinna som ej behandlas med hormon är sju fall per hundra. Denna risk kan öka till nio fall per hundra vid HRT.

Behandling med östrogen

Uppföljning av rapport 131:1996

SBU:s projektgrupp

Lars Werkö (ordförande)	Olof Johnell
Gunilla Lamnevik (projektsamordnare)	Kerstin Nilsson
Leif Bergkvist	Ingemar Persson
Marie Bixo	Eva Swahn
Cecilia Björkelund	Bo von Schoultz
Mats Hammar	Anneth Syversson (projektassistent)
Margareta Hellgren- Wängdahl	Niklas Zethraeus
Peter Henriksson	

Vetenskapliga granskare

Birgitta Hovellius	Gunilla Myrberg
Lars-Åke Mattsson	Karin Schenck-Gustafsson

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

1. Inledning

SBU publicerade 1996 en granskning av kunskapsläget rörande hormonbehandling av kvinnor efter menopaus (tidpunkten för den sista menstruationen), dess effekter, fördelar och risker: "Behandling med östrogen", Rapport nr 131. Sedan dess har denna behandling haft fortsatt stor uppmärksamhet, både från allmänhet och forskningssamhället. Viss ny kunskap har kommit fram i fråga om denna hormonbehandlings både fördelar och nackdelar. I synnerhet har kunskapen om risken för cancer blivit mer omfattande. På grund av det allmänna intresset gav socialministern SBU i uppdrag att uppdatera rapporten.

Den projektgrupp som arbetade med SBU:s tidigare rapport ombads därför att på basen av nu föreliggande litteratur utföra en ny granskning av kunskapsläget och utarbeta en ny rapport. Några av de tidigare deltagarna har av olika skäl inte kunnat delta i detta arbete. De har ersatts med andra forskare med motsvarande kompetens. Gruppen har dessutom utvidgats något, eftersom kunskapsområdet har utökats och vissa problem, som inte bearbetats tidigare nu har blivit föremål för studier.

Rapportens omfattning och struktur

Den nya rapporten är uppbyggd på samma sätt som den tidigare. En del bakgrundskunskap har det inte funnits anledning att upprepa. I några fall har nya rön om bakgrunden för tillförsel av östrogen efter menopaus publicerats. Det gäller inverkan på centrala nervsystemet, koagulationsprocessen och på förekomst av venös tromboembolism. I flertalet kapitel refereras i huvudsak endast nyttillkommande litteratur. Det har inte funnits anledning att upprepa tidigare Kapitel 5 (om följsamhet) och 9 (om den icke-medicinska litteraturen).

I varje kapitel ges en kort rekapitulation av det tidigare arbetet, följt av en redogörelse för den litteratur som tillkommit sedan 1996. Varje kapitel inleds med sammanfattning och slutsatser baserade på det totala kunskapsläget. Dessa sammanfattningar ligger till grund för de rekommendationer som SBU:s styrelse har formulerat.

Om benämning av hormonbehandling i menopausen

I den tidigare rapporten, liksom i den allmänna diskussion som skedde i anslutning till denna, användes uttrycket *östrogenbehandling* som ett gemensamt uttryck för den terapi med hormoner som förekommer efter menopausen. I internationell vetenskaplig litteratur och i den allmänna diskussionen har i allt större omfattning detta begrepp kommit att ersättas med det amerikanska begreppet *Hormone Replacement Therapy*, förkortat *HRT*, vilket innebär kombinationsbehandling av flera hormoner. I de fall där det endast är frågan om tillförsel av östrogen, *Estrogen Replacement Therapy*, används förkortningen *ERT*. I det följande kommer vi att i huvudsak använda dessa internationellt godtagna begrepp, eftersom de speglar den nuvarande kunskapsnivån bättre än den tidigare använda termen östrogenbehandling.

Den medicinska bakgrunden till behovet av särskild substitutionsterapi efter menopaus är utförligt beskriven i den tidigare rapporten och har fått ett begränsat utrymme i den nu föreliggande.

I anslutning till varje kapitel anges var kunskapsluckor finns. Gemensamt för hela fältet är att det behövs flera kliniska studier om effekterna av olika behandlingsformer.

2. Östrogenbehandling i klimakteriet

Över hela världen, även i utvecklingsländerna, sker stora förändringar av befolkningens ålderssammansättning. Antalet människor på jorden över 60 års ålder har av FN beräknats öka från 605 miljoner år 2000, till 1,2 miljarder år 2025 [16]. WHO har bland andra startat en rad program för att möta de nya sjukvårds- och hälsoproblem som väntas i en era av globalt åldrande.

Västerländska kvinnor lever nu drygt en tredjedel av sina liv efter menopausen. I Sverige finns i dag omkring 1,7 miljoner kvinnor över 50 års ålder, vilket motsvarar 19 procent av befolkningen [10]. Förändringar av befolkningens struktur kommer vidare att ske när den stora 40-talist-generationen åldras. Könshormonernas betydelse för kvinnors hälsa och sjukdomar tilldrar sig mot denna bakgrund ett allt större intresse.

Klimakteriet eller övergångsåldern utgör den period i livet när äggstockarna gradvis minskar sin hormonproduktion. Längden av denna omställningsperiod, kvinnans ålder när den inträffar liksom graden av symtom och besvär varierar avsevärt mellan olika individer. Det är oftast en långvarig, successiv process som äger rum hos kvinnor mellan 40 och 55 års ålder. I detta förlopp är den sista menstruationen, *menopaus* en påtaglig händelse. Den inträffar när äggstockarnas bildning av östrogen inte längre är tillräcklig för att stimulera livmodersslemhinnan till tillväxt. Genomsnittsåldern för menopaus i Sverige och i övriga västvärlden är omkring 51 år och man beräknar att cirka 65 000 svenska kvinnor passerar menopausen varje år.

Klimakteriet ger ofta besvär med symtom som värmevallningar, svettningar och torra, sköra slemhinnor i underlivet. Om minskande östrogennivåer kan bidra till uppkomst av vissa sjukdomstillstånd har

under senare år livligt diskuterats [4,10,13,15,17]. Särskilt osteoporos (benskörhet), hjärt-kärlsjukdomar och demenssjukdomar har ansetts kunna förebyggas genom behandling med östrogen, även om en sådan behandling kan medföra förändrad risk för olika cancersjukdomar. Det diskuteras också om förändrade östrogennivåer kan påverka minnesfunktioner, humör, sexualitet och allmänt välbefinnande.

Andelen kvinnor som använder hormonell medicinering kring tiden för klimakteriet, "hormone replacement therapy" (HRT) eller lokal hormonbehandling har ökat under det senaste decenniet. I en studie från Göteborg av kvinnor födda mellan 1930 och 1946 hade andelen med HRT ökat från 13 procent 1992 till 35 procent år 1998 [15]. Motsvarande andel som använde lågdosbehandling med enbart östrogen, främst för slemhinnebesvär, hade ökat från 8 till 11 procent. De fördelar som HRT medför i form av lindring av symtom måste vägas mot oönskade biverkningar och risker för komplikationer. En enhetlig uppfattning i dessa frågor saknas för närvarande, men en omfattande forskning och utvärdering av olika behandlingsregimer pågår.

Östrogen har länge använts i behandling av klassiska symtom i klimakteriet och sådan behandling är i dag okontroversiell. Situationen är annorlunda när det gäller förebyggande behandling av besvärsfria kvinnor, där balansen mellan nytta och risk vid långtidsbehandling är oklar.

Östrogenbehandling är inte ett enhetligt begrepp

Ett mycket stort antal olika östrogenpreparat och behandlingsformer finns i dag tillgängliga på marknaden (Tabell 1 och 2). Det föreligger viktiga skillnader mellan olika preparat och former för behandling. Det är nödvändigt med kännedom om de olika substansernas inbördes styrkeförhållanden och deras biologiska effekter. Såväl positiva effekter av behandling som eventuella biverkningar är dosberoende. För behandling av värmevallningar och svettningar eller som profylax mot t ex osteoporos används som regel *medelpotenta östrogener*. Dessa har effekter i många olika organsystem och kroppsfunktioner, vilket medför såväl positiva hälsovinster som ökade risker vid långtidsbehandling [2,3].

Östrogeneffekten vid *lågdos* (lågpotenta) innebär proliferation (tillväxt) av slemhinnorna i slidan och de nedre urinvägarna. Vid behandling av urogenital atrofi med lågdos kan som regel så kallade systemeffekter som tillväxt av livmoderslemhinnan undvikas, men även effekten på värmevallningar och svettningar samt på skelettet blir då ringa.

De vanligaste östrogenpreparaten kan indelas i fyra grupper:

Östradiolpreparat

Östradiol och östron utgör medelpotenta naturliga östrogener och östradiol är den i Sverige vanligaste substansen vid behandling av värmevallningar och svettningar. Vid oral behandling är en tablett om dagen tillräcklig och den effektiva dosen varierar mellan 1–3 mg. Vid östradiol-tillförsel med plåster är 50 µg/24 timmar den vanligaste behandlingsdosen. Behandling med medelpotenta östrogener medför som regel systemeffekter som tillväxt av livmoderslemhinnan och effekter på skelett och hjärt-kärlsystem. Under senare år har lågdospreparat med östradiol för lokal applikation i form av vagitorier eller vaginalring lanserats för behandling av urogenital atrofi.

Konjugerade östrogener

Dessa utvinns ur urinen från dräktiga ston och har länge använts i behandlingen framför allt i Amerika och England. En stor del av internationella forskningsresultat rörande östrogeneffekter baseras därför på dessa. Konjugerade östrogener är medelpotenta och har god effekt vid värmevallningar och svettningar. Huvudkomponenten utgörs av östron-sulfat (65 procent) och serumnivåerna av östron och östradiol under behandling är jämförbara med dem under östradiolbehandling. Konjugerade östrogener innehåller också ett flertal för människa artfrämmande substanser av typ ekvilin och ekvilinin, som har många likheter med det syntetiska hormonet etinylöstradiol. Dessa substanser utsöndras långsamt och förhöjda serumnivåer har uppmäts ännu tre månader efter avslutad behandling. Den vanligaste behandlingsdosen för konjugerade östrogener är 0,625 mg och högre doser innebär oftast överbehandling.

Ofta är 0,3 mg en tillräcklig dos. Konjugerade östrogener ger liksom östradiolpreparat som regel systemeffekter.

Östriol

Östriol har tidigare ansetts som ett "svagt" östrogen med speciella egenskaper men är snarare "kortverkande". Det måste ges i stora doser fördelade under dygnet i täta intervall för att ge ett fullständigt biologiskt svar. Östriol används huvudsakligen för behandling av atrofiska slemhinnebesvär då det ofta appliceras lokalt med vagitorier eller vaginalkräm. Sådan lokal lågdosbehandling ger som regel ej upphov till systemeffekter och kan ges utan gestagentillägg.

Etinylöstradiol

Etinylöstradiol är ett mycket potent (högpotent) syntetiskt östrogen. Substansen förekommer i kombinerade p-piller i doser mellan 20–50 µg. Även om värmevallningar och svettningar framgångsrikt kan behandlas med etinylöstradiol i doser omkring 10 µg ger substansen onödigt kraftig effekt framför allt på levern. Den används därför sällan vid behandling av kvinnor i klimakteriet.

Administrationsformer

Förutom typ och dos av östrogen har även administrationsformen stor betydelse för den biologiska effekten. Tillförsel av östrogen i form av tabletter är enkel, praktisk och den vanligaste behandlingsformen. De flesta studier av östrogenbehandlingens effekter baseras på denna typ av behandling. Denna form av tillförsel är ur teoretisk synpunkt knappast fysiologisk. En stor del, cirka 80 procent, av den givna östrogendosen omvandlas och utsöndras via lever och tarm. Därför erfordras vid tablettbehandling högre doser för att nå samma effekt som vid parenteral tillförsel (via gel, plåster, vagitorier, injektion eller salva). Behandlingseffekten av 2 mg östradiol i tablettform är likvärdig med dosen 50 µg given i form av depotplåster. Vid behandling med plåster undviks "första passage-effekten" på levern (proteinsyntes, koagulationsfaktorer, lipider, gallsekretion och glukosmetabolism) [6,8]. Utöver att den effektiva

behandlingsdosen kan reduceras, blir blodnivåerna under dygnet mer stabila. Betydelsen av dessa skilda effektmönster är dock osäker. Depotinjektioner, intranasal och vaginal östrogentillförsel erbjuder alternativa parenterala administrationsformer också för systemisk behandling, men dessa har ännu ej använts i Sverige.

Gestagentillägg och behandlingsprinciper

I Sverige avses med östrogenbehandling som regel inte behandling med enbart östrogen (ERT) utan en behandling där östrogen kombinerats med syntetiskt gulkroppshormon, *gestagen*. Sådan kombinerad östrogen/gestagen behandling (HRT) rekommenderas här till samtliga kvinnor utom i de fall när livmodern har avlägsnats [13]. I USA opereras många fler kvinnor för avlägsnande av livmodern än i Europa. Andelen kvinnor med ERT eller HRT varierar därför avsevärt mellan olika länder, exempelvis mellan USA och Skandinavien.

Behandling med medelpotenta östrogener för symtom som värmevallningar eller som förebyggande behandling medför tillväxt av livmoderslemhinnan och ökad risk för livmodercancer. Detta kan förhindras genom tillägg av gestagen. Gestagener motverkar östrogeneffekten även i andra slemhinnor och vissa effekter på levern (plasma proteiner och koagulationsfaktorer). Gestagener kan förstärka vissa effekter av östrogen, exempelvis på värmevallningar och svettningar och i viss mån på skelettmetabolismen.

Hur länge tillägg av gestagen ges har avgörande betydelse för den skyddande effekten. En behandlingstid av 10–14 dagar under varje behandlingscykel anses nödvändig för att motverka östrogenets stimulerande effekt på livmoderslemhinnan.

Många sidoeffekter under behandling med HRT beror på den gestagena komponenten [2,5,12,13]. Vanliga biverkningar är olaga blödningar, ömhet och spänningskänsla i bröstet och förändringar av humöret. Dessa besvär kan minskas genom ändring av dos eller typ av gestagenpreparat.

I praktisk klinisk behandling förekommer flera olika modeller för kombinerad HRT (Figur 1). Under åren närmast före och efter menopaus används *cyklisk* eller *sekventiell* behandling (Figur 1). Sådan behandling medför återkommande underlivsblödningar som av många kvinnor upplevs som besvärande och onödiga. Några år efter menopaus kan intervallen för gestagentillägget glesas ut för att reducera antalet blödningar och minimera eventuella andra bieffekter. En annan behandlingsprincip utgörs av *kontinuerlig* HRT med konstant dos av såväl östrogen som gestagen, då som regel tillväxt av livmoderslemhinna och blödningar helt kan undvikas.

Förutom färdigförpackade kombinationspreparat finns ett antal östrogen- och gestagenpreparat tillgängliga för att kombineras i individuellt anpassade doser och behandlingsregimer (Tabell 1 och 2).

Utvecklingslinjer/framtidsperspektiv

Familjeplanering och menopausmedicin är två områden av stor betydelse för kvinnors hälsa. För närvarande behandlas över 1 miljon svenska kvinnor dagligen med östrogen och gestagen hormon i olika doseringar och regimer, framför allt för antikonception och som hormonell substitution i klimakteriet [15]. Detta är ett medicinskt behandlingsområde i kontinuerlig förändring och kunskaperna om könshormoners verkningsmekanismer och om effekterna av olika substanser växer snabbt. En tydlig utveckling från enhetliga, standardiserade behandlingsformer, mer eller mindre lika för alla kvinnor, sker mot en ökad individualisering och dosreduktion [4,13].

Det blir allt mer uppenbart att det föreligger viktiga skillnader mellan olika regimer, exempelvis mellan östrogen enbart och östrogen i olika kombinationer med gestagen. Allt mer forskning inriktas mot möjliga skillnader mellan olika beredningsformer, som tabletter och plåster, och mellan olika doser för kvinnor i olika åldrar och med olika kropps-konstitution. De ökade kunskaperna om optimala doser och behandlingsregimer medför ökat behov av individualisering.

Vid sidan av ansträngningarna att optimera och dosanpassa traditionella östrogen- och gestagenpreparat pågår arbete med att utveckla alternativa substanser. Under senare år har ett antal nya vävnadsspecifika syntetiska hormonpreparat och substanser som selektivt påverkar östrogenreceptorer (SERM) rapporterats. I dessa substanser har den östrogena effekten modifierats för att vara aktiv i vissa organ, som skelettet, utan att samtidigt ge effekter i andra organ. Förhoppningen är att på detta sätt minimera eller helt undvika oönskade sidoeffekter och risker vid långtidsbehandling. Intressanta preparat i denna utveckling är raloxifen som tycks kunna förebygga osteoporos och har positiva lipideffekter utan att samtidigt påverka livmodern [16] och tibolon [11] med behandlingseffekt på klimakteriella symtom och osteoporos utan att ha nämnvärd effekt på bröstet. Vi befinner oss sannolikt ännu bara i början av denna utveckling.

Behandlingens syfte påverkar dess utformning. Värmevallningar och svettningar kan behandlas med gradvis minskande doser under en begränsad tidsperiod medan förebyggande av osteoporos kräver långtidsbehandling. Symtomens intensitet och svårighetsgrad måste vägas mot individuella riskfaktorer. Information och utbildning har stor betydelse, såväl för sjukvårdspersonal som för allmänhet. Det är svårt eller omöjligt att ge generella rekommendationer om långtidsbehandling. Varje kvinna bör ges möjlighet att fatta eget välinformerat beslut i dessa frågor utifrån sina egna behov och värderingar av risker, hälsovinster och livskvalitet.

Tabell 1 Östrogenpreparat för klinisk behandling¹⁾.

Substans	Preparatnamn	Beredningsform	Potens
Östradiol	Climara	Depotplåster 50–100 µg/24 tim	Medelhög
	Divigel	Gel 0,5–1,5 mg/dos	Medelhög
	Estraderm	Depotplåster 25–100 µg/24 tim	Medelhög
	Estraderm Matrix	Matrixplåster 25–100 µg/24 tim	Medelhög
	Evorel	Depotplåster 25–100 µg/24 tim	Medelhög
	Femanest	Tabl 1–2 mg	Medelhög
	FemSeven	Depotplåster 50–100 µg/24 tim	Medelhög
	Menorest	Depotplåster 37,5–100 µg/24 tim	Medelhög
	Oesclim	Depotplåster 25–75 µg/24 tim	Medelhög
	Oestring	Vaginalinlägg 8 µg/24 tim	Låg
	Vagifem	Vagitorier 25 µg	Låg
Östradiol valerat	Progyron	Tabl 1–2 mg	Medelhög
Konjugerade östrogener	Premarina	Tabl 0,3–1,25 mg	Medelhög
Östriol	Oestriol NM Pharma	Tabl 1–2 mg	Låg
	Oestriol Rosemont	Tabl 1–2 mg	Låg
	Pharma		
	Ovesterin	Tabl 1–2 mg	Låg
		Vaginalkräm 0,1% Vagitorier 0,5 mg	Låg Låg

Kombinationspreparat

a) cyklisk/sekvenskombination

Östradiol/ Medroxy- progesteron	Divina	Tabl 2 mg/10 mg	Medelhög
	Divina Plus	Tabl 2 mg/10 mg	Medelhög
	Trivina	Tabl 2 mg/20 mg	Medelhög
Östradiol/ Noretisteron	Estalis Sekvens	Depotplåster 50 µg/250 µg	Medelhög
	Estracomb	Depotplåster 50 µg/250 µg	Medelhög
	Evorel Micronor	Depotplåster/tabl 50 µg/1 mg	Medelhög
	Femasekvens	Tabl 2 mg/1 mg	Medelhög
	Trisekvens	Tabl 2 mg/1 mg	Medelhög
Östradiol/ trimegeston	Totelle Sekvens	Tabl 2 mg/0,5 mg	Medelhög
Östradiol valerat/ Levonorgestrel	Cyclabil	Tabl 2 mg/250 µg	Medelhög

¹⁾ Enligt FASS.

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Substans	Preparatnamn	Beredningsform	Potens
<i>b) kontinuerlig kombination</i>			
Östradiol/ Medroxy- progesteron	Indivina	Tabl 1–2 mg/2,5–5 mg	Medelhög
Östradiol/ Noretisteron	Activelle	Tabl 1 mg/0,5 mg	Medelhög
	Estalis	Depotplåster 50 µg/250 µg	Medelhög
	Femanor	Tabl 2 mg/1 mg	Medelhög
	Kliogest	Tabl 2 mg/1 mg	Medelhög
Konjugerade östrogener/ Medroxy- progesteron	Premelle	Tabl 0,625 mg/5 mg	Medelhög

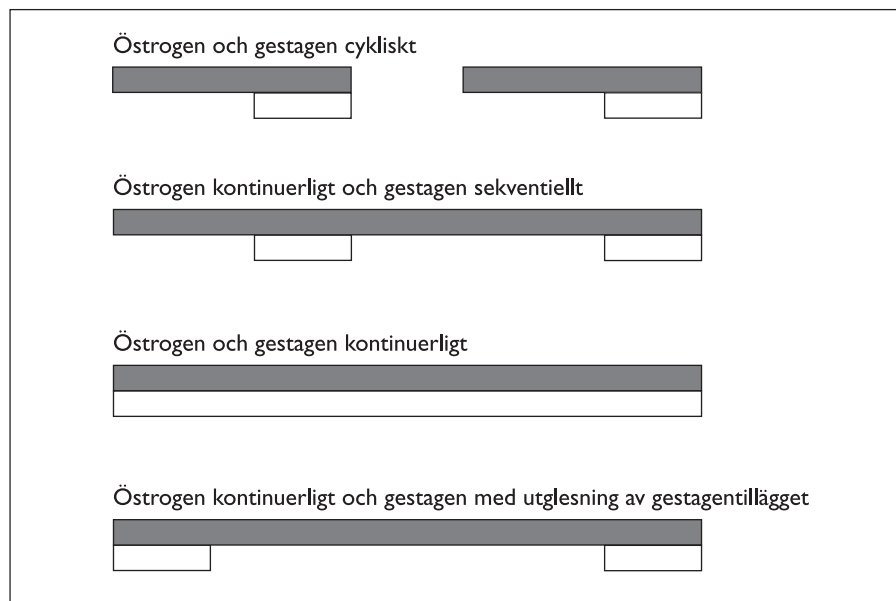
¹⁾ Enligt FASS.

Tabell 2 Gestagenpreparat¹⁾.

Substans	Preparatnamn	Beredningsform
Desogestrel	Cerazette	Tabl 75 µg
Dydrogesteron	Duphaston	Tabl 5 mg
Levonorgestrel	Follistrel Levonova	Tabl 30 µg Livmoderinlägg 20 µg/ 24 tim
Lynestrenol	Exlutena Orgametril	Tabl 500 µg Tabl 5 mg
Medroxyprogesteron	Cykrina Gestapuran Provera	Tabl 5–10 mg Tabl 5–10 mg Tabl 5–10 mg
Noretisteron	Mini-Pe Primolut-Nor	Tabl 350 µg Tabl 5 mg
Tibolon ²⁾	Livial	Tabl 2,5 mg

¹⁾ Enligt FASS.

²⁾ Substansen har även östrogena och androgena egenskaper.



Figur 1 Exempel på olika modeller för kombinerad östrogen-/gestagen-behandling.

Referenser

1. Abdalla HI, Hart DM, Lindsay R, et al. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985;66:789-92.
2. Clinical synthesis conference. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999;354:152-155.
3. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone 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.
4. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy; The perspectives for the 21th century. *Maturitas* 1999;32:11-17.
5. Holst J, Bäckström T, Hammarbäck S, et al. Progestogen addition during estrogen replacement therapy – effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 1989;11:13-20.
6. Holst J, Cajander S, Carlström K, et al. A comparasion of liver protein induction in postmenopausal women during oral and percutaneous oestrogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:355-360.
7. Janson PO, Bergqvist A, von Schoultz B, et al. Kvinnosjukvården efter millennieskiftet. *Läkartidningen* 2000;97:830-833.
8. Judd HL. Efficacy of transdermal estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1326-1331.
9. Mitlak BH, Cohen FJ. In surch of optimal long-term female hormone replacement; the potential of selective estrogen receptor modulators. *Horm Res* 1997;48:155-163.
10. Nilsson K. Behandling med östrogen i klimakteriet. *Läkartidningen* 2001;98:3225-3228.
11. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:213-20.
12. Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, et al. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogens as hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:16-23.
13. Svensk förening för obstetrik och gynekologi arbets- och referensgrupp för klimakteriella problem (KARG) Substitutionsbehandling i klimakteriet – aktuella synpunkter. 1998 Rapport nr 38.
14. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
15. Thunell L, Stadberg E, Mattsson LÅ, et al. Treatment of climacteric symptoms – a longitudinal study. *Maturitas* 2000;35: suppl I:51.
16. United Nations (1999) World population prospects. The 1998 Revision.
17. von Schoultz B. Menopausmedicin – ett växande ansvarsområde. Många frågor om hormoner och kvinnors hälsa är ännu obesvarade. *Läkartidningen* 2001;98:412-416.

3. Sökning och kvalitetsbedömning av litteraturen

Litteratursökningen

Den litteratur som avhandlar HRT, dess verkan på det klimakteriella syndromet och dess användning som förebyggande medel efter menopaus är omfattande. Litteratursökning har utförts av SBU:s informatiker i relevanta databaser 1995–2001. Aktuella databaser, avgränsningar och sökord redovisas under varje kapitel. I de olika kapitlen förekommer ofta referenser till "Cochrane Library" eller en "Cochrane review". Cochrane Library innehåller ett antal databaser med dels systematiska litteraturoversikter, dels randomiserade studier. En Cochrane-översikt är en systematisk litteraturvärdering som utförts av Cochrane Collaboration.

Varje grupp i projektet har med vissa avsteg använt de metoder som beskrivs nedan.

Kvalitetsgradering och faktaextraktion

Granskning och sortering av de studier som hittats gjordes i tre faser:

Fas 1 Sortering via listor och artikelsammanfattningar

Listor med sammanfattningar av funna studier granskades oberoende av två personer. Artiklar som bedömdes vara av intresse av minst en granskare beställdes i fulltext.

Fas 2 Granskning av artiklar i fulltext

Samtliga artiklar granskades av två personer. En del artiklar sorterades bort och orsaken till detta dokumenterades. En särskild granskningsmall

för kvalitetsbedömning och dataextraktion utgjorde underlag för granskningen.

Fas 3 Kritisk granskning av utvalda studier

En gradering gjordes av varje studies bevisvärde: högt, medelhögt och lågt enligt SBU:s riktlinjer:

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform. För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Lågt bevisvärde

Ska ej ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter. För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier.

Styrkegradering av slutsatser

Då samtliga relevanta studier granskats har resultatet av studierna vägts samman till en slutsats. Slutsatsernas säkerhet har graderats med Evidensstyrka 1–4 i enlighet med SBU:s riktlinjer:

1. Starkt vetenskapligt underlag

Minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.

2. Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En studie med högt bevisvärde plus minst två med medelhögt bevisvärde.

3. Begränsat vetenskapligt underlag

Minst två studier med medelhögt bevisvärde.

4. Otillräckligt vetenskapligt underlag

Annat underlag.

4. Behandling av symtom vid klimakteriebesvär

Vasomotoriska symtom och livskvalitet

Sammanfattning och slutsatser

Menopaus, dvs tidpunkten för den sista menstruationsblödningen, kan fastställas när ingen ytterligare blödning uppträder på 6–12 månader. Medianåldern för menopaus är i västvärlden mellan 51 och 52 år och cirka 2 år tidigare för rökare. Klimakteriet är ett dåligt definierat begrepp men avser vanligen en period på några år före och efter menopaus.

Många kvinnor söker medicinsk hjälp åren före menopaus pga oregelbundna blödningar. Besvären kan behandlas med gestagener, syntetiskt gulkroppshormon. Inte sällan upplever kvinnan vasomotoriska symtom med värmevallningar och svettningar redan under perioden med oregelbundna blödningar. Kombinerad behandling med östrogen och gestagen (HRT) är då ofta effektiv.

Många symtom har föreslagits ingå i det klimakteriella syndromet, men de enda som säkert förknippats med de hormonella förändringar som sker kring menopaus är vasomotoriska symtom och symtom från slemhinnorna i underlivet när dessa blir tunna och sköra med sjunkande östrogenstimulans. De vasomotoriska symtomen stör ofta nattsömnen, orsakar trötthet och humörpåverkan samt kan störa arbetsförmågan.

- Både HRT och ERT minskar vasomotoriska besvär. Antalet vallningar minskar med cirka 90 procent. Placebo minskar besvären med cirka 50 procent. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*

- Effekten på vasomotoriska besvär är oberoende av tillförselsätt, tidpunkt för behandling i förhållande till menopaus och om östrogen ges ensamt (ERT) eller kombinerat med gestagen (HRT). *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Både HRT och ERT har positiva effekter på livskvaliteten, i huvudsak beroende på att den lindrar vasomotoriska besvär. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Både HRT och ERT kan ha direkta effekter på livskvaliteten, men det vetenskapliga underlaget är osäkert. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Tillägg med gestagener kan ibland ge humörbiverkningar; troligen beroende på dos och typ av gestagen. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Sekventiell HRT kan avhjälpa oregelbundna blödningar. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- HRT och ERT ger inte mer viktökning än placebobehandling. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Nya läkemedel, såsom selektiva östrogenreceptormodulerare och tibolon ger vissa men inte alla östrogena effekter. En del av dessa (t ex tibolon) minskar besvären medan andra kan öka dessa besvär. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*

Vasomotoriska symtom

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Menopaus, tidpunkten för den sista menstruationsblödningen, kan fastställas när ingen ytterligare blödning uppträder på 6–12 månader. Menopaus beror på att könshormoner från äggstockarna inte längre bildas i tillräcklig omfattning för att bygga upp slemhinnan i livmodern. Medianåldern för menopaus är i västvärlden mellan 51 och 52 år och

cirka två år tidigare för rökare. Den hormonella omställningen sker gradvis från 5–10 år före menopaus. Klimakteriet är ett dåligt definierat begrepp men avser vanligen en period på några år före och efter menopaus.

Många kvinnor söker medicinsk hjälp åren före menopaus pga oregelbundna blödningar. Kvinnor har i genomsnitt en period på knappt 4 år med oregelbundna blödningar, medan cirka 10 procent har helt regelbundna blödningar som plötsligt upphör [23]. De oregelbundna blödningarna beror ofta på att ägglossningen uteblivit och leder till brist på progesteron (gulkroppshormon). Besvären kan behandlas med gestagener, syntetiskt gulkroppshormon. Redan under perioden med oregelbundna blödningar kan kvinnan uppleva vasomotoriska symtom med värmevallningar och svettningar. HRT är då ofta effektiv både mot de oregelbundna blödningarna och de vasomotoriska symtomen. Enligt svenska studier har cirka 75 procent av kvinnor vasomotoriska besvär någon period runt menopaus och 10 procent har kvarstående besvär mer än 15 år senare [7].

Många symtom har föreslagits ingå i det ”klimakteriella syndromet”, men de enda som säkert kunnat förknippas med de hormonella förändringar som sker kring menopaus är vasomotoriska symtom och symtom från slemhinnorna i underlivet när dessa blir tunna och sköra med sjunkande östrogenstimulans [10,31]. De vasomotoriska symtomen kan störa nattsömnen. Detta kan orsaka trötthet och humörpåverkan och ibland påverkas arbetsförmågan.

Vad orsakar de vasomotoriska symtomen?

I samband med värmevallningarna och svettningarna har man påvisat ökat blodflöde i övre delen av kroppen, ökad puls och hudtemperatur, ökad ledningsförmåga i huden, svettning samt minskad central temperatur. Vallningarna beror troligen på att temperaturregleringen i hjärnan är mindre stabil. När termostaten ställer in sig på en lägre nivå ökar blodflödet till huden och svettkörtlar aktiveras, vilket leder till att värmeenergi avges och kroppens centrala temperatur sänks. Hur termostaten regleras är okänt men mycket talar för att könshormonerna påverkar signalsubstanser i hjärnan av betydelse för termostatens stabilitet [51].

Behandling av vasomotoriska symtom

Den vanligaste behandlingen av vasomotoriska symtom utgörs av östrogenbehandling (ERT). Eftersom långvarig behandling med östrogen kan överstimulera livmodersslemhinnan, kombineras behandlingen i Sverige så gott som alltid med gestagener som motverkar dessa risker (HRT). Cyklisk eller sekventiell HRT leder till att kvinnan får menstruationsliknande bortfallsblödningar (Figur 1, Kapitel 3). Vid kontinuerlig HRT blir de flesta kvinnor blödningsfria, eftersom tillväxten av livmoderns slemhinna, endometriet, kontinuerligt hämmas. Sådan behandling inleds vanligen inte förrän något eller några år efter menopaus. Om den sätts in tidigare, kan den ge mellanblödningar.

Både peroral och transdermal (med tabletter respektive plåster) tillförsel av östrogen minskar vasomotoriska besvär både hos kvinnor i allmänhet och hos kvinnor vars äggstockar opererats bort (ooforektomi). De senare får ofta mer uttalade besvär.

Tillkommande kunskap

Sökmätod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1995–maj 2001. Söktermer (MeSH) användes för östrogen (Estrogen replacement therapy och olika estrogens) i kombination med termer för klimakteriesymtom, värmevallningar, svettning, livskvalitet och sömnbesvär. Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier respektive studier med någon kontrollgrupp angiven. "Editorials" och "news" exkluderades.

The Cochrane Library söktes med motsvarande sökord i fri text och MeSH.

Referenslistor har granskats och studier som ingått i funna metaanalyser eller systematiska översikter har granskats. Kompletterande sökningar har gjorts avseende bieffekter av gestagener på livskvalitet.

Följande kriterier har legat till grund för slutsatser:

- Randomiserade, kontrollerade studier, antingen placebokontrollerade, eller randomiserade mot annan behandling som tidigare kontrollerats mot placebo.
- I något fall där fångsten av studier varit liten har även observationsstudier innehållande en kontrollgrupp medtagits.
- Klart definierade inklusions- och exklusionskriterier.
- Observationstid omfattande minst 3 månader.
- Studierna bör ha redovisat bortfall och uppfyllt krav på tillräcklig statistisk "power" kraft.

Samtliga studier har granskats efter en i förväg uppställd mall för dataextraktion, där kriterier för validitet också uppställts i förväg. Studiernas bevisvärde har bedömts enligt SBU:s kriterier. Litteraturen har till en del granskats av två oberoende bedömare.

Av de artiklar som rekvirerades valdes 30 arbeten om vasomotoriska symtom bort pga att de inte uppfyllde uppställda kvalitetskriterier.

Administrationssätt

Förutom tablettbehandling används andra administrationssätt för östrogenbehandling: plåster, gel, nässpray [25], vaginalring eller injektion. De tre sistnämnda finns inte tillgängliga i Sverige. Olika typer av östrogener och nyare syntetiska substanser som har förmåga att i vissa vävnader ge östrogena effekter har också tillkommit. Det senare beror på att det finns minst två olika östrogenreceptorer med olika fördelning i olika vävnader och med olika känslighet [21].

Peroral behandling med östrogen eller kombination östrogen/gestagen jämfört med placebo

En systematisk översikt i Cochrane Library (Tabell 1) har jämfört peroral behandling av övergångsbesvär med östrogen med eller utan gestagen-tillägg och placebo [24]. Påpekas bör att placebokontrollerade studier innebär en svårighet eftersom en del kvinnor kan få bröstspänningar av HRT vilket gör att dessa kvinnor anar att de fått aktiv behandling. Utifrån 99 studier valde man ut 21 som uppfyllde uppsatta strikta krav. Dessa omfattade 2 511 behandlade patienter som följts mellan 3 månader och 3 år. Behandling med östrogen (1–2 mg 17 β -östradiol eller 0,625–1,25 mg konjugerade östrogener) minskade antalet vallningar såväl efter menopaus (minskning från före behandlingsstart till studiens slut med 88,6 procent, CI 86,9–90,0) som kring menopaus (91,5 procent, CI 89,6–93,2). Placebobehandling minskade antalet vallningar (51 procent CI 41,7–58,5). Ingen skillnad förelåg mellan ERT och HRT när det gällde effekt på antal vallningar. Däremot visade HRT en något (men signifikant) starkare effekt på vallningarnas intensitet. Signifikant fler kvinnor med placebobehandling avbröt sitt deltagande pga utebliven behandlingseffekt. Ingen skillnad förelåg mellan grupperna när det gällde att avbryta deltagandet pga biverkningar som bröstömhet, svullnader, ledsmärtor eller nervösa besvär (OR 1,38, CI 0,87–2,21). Endast en studie hade undersökt livskvalitet med en liten, men icke signifikant skillnad till förmån för HRT-gruppen [6].

De östrogendoser som i dag används i Sverige verkar tillfyllest, men lägre doser är troligen otillräckliga för att behandla vasomotoriska symtom. En studie jämförde minskningen i antal vallningar hos 333 kvinnor efter menopaus, vilka lottades till behandling med 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg och 2 mg 17 β -östradiol i tabletter dagligen i 12 veckor eller till placebo-behandling. De två högre östrogendoserna gav snabb och kraftig symptomlindring i motsats till de lägre eller till placebobehandling. Dosen 2 mg/dag gav en något, men icke signifikant mer påtaglig symptomlindring än 1 mg/dag. Huruvida också de lägre doserna skulle ha minskat besvären efter längre tids användning eller i en äldre åldersgrupp studerades ej [29].

Transdermal behandling med ERT eller HRT jämfört med placebo

Många välgjorda placebokontrollerade studier visar att även transdermal behandling med östrogen i plåster är effektivt mot klimakteriella besvär (Tabell 2).

Hur östrogenet är bundet i plåstret verkar inte spela någon roll för framgångsrik minskning av vasomotoriska symtom [1,34], men matrixplåster gav mindre lokala besvär av klåda och irritation i huden [34]. En öppen, randomiserad 12-månaders studie med 120 kvinnor efter menopaus visade att transdermal behandling med östradiol 1 mg/dag i gel gav samma goda effekt på vasomotoriska symtom som plåster med östradiol i reservoar (50 µg/dag), men gelén gav signifikant mindre hudproblem [19]. Någon jämförelse mellan gel och matrix-plåster har inte publicerats.

Transdermal versus peroral östrogenbehandling

Blindade jämförelser, oftast med så kallad "double-dummy" teknik, har gjorts mellan peroral och transdermal behandling [35,36,45]. Hos 214 kvinnor efter menopaus minskades vasomotoriska besvär i samma omfattning av 50 µg/dag östradiol transdermalt som av konjugerade östrogener 0,625 mg/dag per os [45]. En randomiserad studie av 40 kvinnor jämförde transdermalt östradiol 50 µg/dag kombinerat med en intrauterin levonorgestrelavgivande spiral (Levonova) med peroral behandling med 2 mg östradiol kontinuerligt kombinerat med 1 mg noretisteron (Kliogest®) [36]. Under 1 års observation var båda behandlingarna lika effektiva mot vasomotoriska besvär.

En tvåårig, randomiserad, öppen studie visade att östradiol 1 mg/dag givet i gel gav samma goda effekt på vasomotoriska symtom som peroral behandling med 2 mg/dag östradiol [18].

Livskvalitet och inverkan på humör

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Behandling med östrogen förbättrar livskvaliteten framför allt hos kvinnor med vasomotoriska besvär, men eventuellt också hos kvinnor utan eller med sparsamma subjektiva klimakteriella besvär.

Svårighet förelåg att tolka och jämföra olika studier, eftersom många var öppna och utan placebogrupp med kort observationstid och olika skalor för att värdera livskvalitet.

I en placebokontrollerad, dubbelblind studie med 223 kvinnor efter menopaus förbättrade både östrogen- och placebobehandling livskvaliteten, men östrogen var signifikant bättre än placebo i alla variablerna [49]. Orsaken till förbättringen kan vara minskade värmevallningar och förbättrad nattsömn. I en studie gavs därför placebo eller konjugerade östrogener i 3 månader till kvinnor som genomgått livmoderoperation med låga östrogennivåer, men utan att dessa orsakat bortfallssymtom [13]. Placebo hade ingen effekt på fysiska symtom, nedstämdhet eller välbefinnande. Ingen kvinna hade depression vid studiens start, men nedstämdheten minskade under östrogenbehandling enligt den använda skattningsskalan. Däremot hade inte östrogen någon effekt på minnet. Författarna drog slutsatsen att livskvaliteten kan förbättras av östrogenbehandling pga andra faktorer än bara genom lindring av de vasomotoriska symtomen. Detta kan exempelvis vara direkta effekter på transmittorsystem i hjärnan, som påverkar humör och stämningsläge.

Tillkommande kunskap

Sökmetsod och avgränsning

Se ovan.

Effekter av HRT på livskvaliteten

Även senare studier av livskvalitet hos kvinnor som använder HRT är oftast små och utnyttjar många olika mätinstrument, vilket försvårar tolkningen.

En randomiserad studie visade att 40 kvinnor med sekventiell behandling med 17 β -östradiol och noretisteron (Trisekvens[®]) förbättrades signifikant mer än de placebobehandlade i en rad livskvalitetsvariabler inklusive stämningsläge och vasomotoriska symtom [11].

Transdermal och oral östrogenbehandling hade samma effekt på livskvalitet (mätt med Menopause-specific Quality of Life Questionnaire),

enligt en randomiserad, öppen studie av 74 postmenopausala kvinnor [17].

Sekventiell behandling med konjugerade östrogener och norgestrel hade lika bra effekter som tibolon på oro, minne och sömn men förbättringen var tydligt korrelerad med minskade vasomotoriska besvär [37].

En studie jämförde med dubbelblind cross-overteknik effekten av 3 månaders transdermal behandling med östradiol eller placebobehandling på flusher och sömn [32]. Samtliga 63 kvinnor var hysterektomerade (livmodern bortopererad) och var 47–65 år gamla. Östrogenbehandling gav signifikant mindre flusher och bättre sömnkvalitet med mindre insomningssvårigheter, färre nattliga uppvaknanden och mindre sömnhet på dagen än placebobehandling. Samma skillnad förelåg i den undergrupp av 15 kvinnor som inte hade vegetativa besvär före behandlingen. Senare redovisade samma författare att kvinnornas uppvaknanden i samband med rörelser under sömnen minskade under östrogenbehandling men att det med objektiva metoder registrerade sömnmönstret i övrigt inte påverkades [33]. Inga studier av effekten av HRT på sömnen hos kvinnor över 60 år har påträffats. Livskvaliteten mätt med PGWB (Psychological General Well-Being index) förbättrades inte av behandling med 50 µg/dag östradiol transdermalt eller placebo under 12 veckor hos 40 kvinnor efter menopaus. Kvinnorna hade inga vasomotoriska symtom [43]. Dessa kvinnor hade redan före behandlingen mycket hög livskvalitet.

Effekter av gestagener på livskvaliteten

Eftersom östrogenbehandling som regel kombineras med gestagen (HRT) hos kvinnor som har sin livmoder kvar, är det viktigt att också värdera gestagens påverkan på livskvaliteten. Negativa effekter på humöret av gestagener är en vanlig orsak till att kvinnor avbryter hormonbehandling [20].

Stämningsläge, nedstämdhet m m hos 54 kvinnor utan vegetativa besvär studerades med skalor som Beck Depression Inventory, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory och dagliga skattningar under 30 dagar före behandling och under den sjätte behandlingsmånaden [14].

Kvinnorna randomiserades dubbelblindt till behandling med 0,625 mg konjugerade östrogener eller placebo om de var hysterektomerade eller 0,625 mg konjugerade östrogener kontinuerligt kombinerat med MPA eller placebo om de hade kvar sin livmoder. De som använde kombinerad behandling med medroxyprogesteron (MPA) fick en liten, men signifikant, försämring av nedstämdhet och bröstspänningar, medan enbart östrogen- eller placebobehandling inte påverkade humöret.

Humöreffekter av medroxyprogesteron och noretisteron som sekventiellt tillägg till 2 mg östradiol studerades hos 51 kvinnor efter menopaus med dagliga symtomskattningar [8]. Negativa humöreffekter förekom med båda gestagenerna, mest hos kvinnor som tidigare haft premenstruella besvär. Effekten på humöret med noretisteron var mer uttalad hos de kvinnor som inte haft premenstruella besvär.

Sekventiellt eller kontinuerligt tillägg med gestagen till 17 β -östradiol under 12 månader skilde sig inte åt avseende symtom enligt Beck Depression Inventory eller General Health Questionnaire. Båda behandlingarna gav till skillnad från placebobehandling en viss förbättring av de psykiska symtomen.

Utveckling av nya läkemedelskombinationer

Läkemedelsindustrin har en ständigt pågående utveckling av nya kombinationspreparat i form av tillkomst av nya gestagener. En dubbelblind randomiserad studie jämförde behandling med 2 mg E2 kombinerad med 10 mg MPA 10 dagar/cykel med 1,5 mg E2 kombinerad med 0,15 mg desogestrel 12 dagar/cykel hos 376 kvinnor i sex cykler [40]. Båda behandlingarna minskade vasomotoriska besvär men kombinationen med desogestrel gav något bättre effekt på stämningsläget enligt kvinnornas egen skattning.

En tidigare randomiserad dubbelblind studie visade samma effekt på vasomotoriska symtom av sekventiellt tillägg med NETA som av desogestrel till peroral östradiolbehandling [39]. Ett annat nyligen introducerat gestagen i HRT är trimegeston. Inga publicerade jämförelser med andra gestagener, avseende effekter på vasomotoriska symtom eller biverkningar, har påträffats [3].

En kvinna med påtagliga gestagena biverkningar kan behandlas med intrauterin gestagenbehandling (levonorgestrel-avgivande spiral inne i livmodern). Nya spiraler med lägre gestageninnehåll än den i dag registrerade Levo-Novaspiralen[®] utvecklas för närvarande [50].

Viktökning under östrogenbehandling

Många kvinnor uttrycker inför behandling med östrogen en oro för att öka i vikt. En systematisk översikt med metaanalys av drygt 20 kontrollerade randomiserade studier gjord av Cochrane Collaboration (Tabell 1) slår fast att östrogenbehandling med eller utan kombination med gestagen inte leder till mer viktökning än placebobehandling [28]. Ingen signifikant skillnad förelåg i viktförändring mellan kvinnor som fick ERT och de som inte använde östrogen (0,66 kg, CI -0,62–1,93). Inte heller fanns någon skillnad i viktförändring mellan kvinnor som använde respektive inte fick HRT (-0,47 kg, CI -1,63, 0,69). Någon analys av sambandet mellan viktförändringar och behandlingens längd var ej gjord. Data räckte inte för en metaanalys av effekten av ERT på BMI (Body Mass Index; vikt genom längd i kvadrat). Kvinnor som fick HRT ändrade inte BMI mer än obehandlade kvinnor (0,50 µg, CI -1,06, 0,06).

Alternativa behandlingsformer

Tibolon

Några studier jämför östrogen med den syntetiska substansen tibolon. Tibolon omsätts på olika sätt i olika målorgan. Detta gör att tibolon och dess metaboliter har affinitet till både östrogen-, progesteron- och i viss mån också till androgenreceptorn. Behandling med tibolon kommer att i endast liten eller ingen utsträckning stimulera endometriets tillväxt och behandlingen ger därför sällan blödningar. Tibolon är ungefär lika effektivt som traditionella östrogener [2,16,26,37,42] och signifikant bättre än placebo mot värmevallningar och svettningar [26,42].

Kombination östrogen–androgen

Framför allt i USA och Kanada prövas kombinerad behandling med östrogen och androgener, som kan vara av intresse för kvinnor som fått äggledare och äggstock borttagna. En sådan kombination kan återge kvinnan en del av de androgener som normalt bildas i äggstockarna

stödjevävnad och som troligen har betydelse för att upprätthålla libido [4,41,48]. Utveckling av sådana behandlingar pågår även i Sverige.

Möjligen kan tibolon, med dess svaga androgenreceptor-affinitet, vara av värde vid försök att hormonellt behandla bristande libido hos en kvinna som fått äggstockarna avlägsnade [26].

SERM preparat

Selektiva östrogenreceptor-modulerare (SERM preparat) utgör ytterligare en ny variant av östrogenbehandling. De har i första hand utvecklats för att behandla benskörhet eller som tilläggsbehandling vid bröstcancer. Dessa preparat verkar inte avhjälpa vasomotoriska symtom [44] och kan t o m förvärra dem [27].

Nära 400 kvinnor med måttliga vegetativa besvär randomiserades mellan två olika doser av SERM-preparatet raloxifen, placebo eller 0,625 mg/dag konjugerade östrogener [44]. Under ett års behandling följdes effekten på välbefinnande, humör, sömn m m med välkända skattningsskalor. Sammantaget bibehölls livskvaliteten under året med samtliga behandlingar enligt använda mätmetoder. Därutöver fick östrogengruppen signifikant mindre sömnproblem, möjligen beroende på minskade vasomotoriska besvär.

Kunskapsluckor

Mekanismerna bakom de vasomotoriska symtomen.

Alternativ till ERT och HRT för kvinnor med mycket besvär och med kontraindikationer för ERT och HRT.

Kännetecken för kvinnor som får långvariga vasomotoriska symtom till skillnad från kvinnor där besvären tidigt går över.

Dosering eller administrationssätt för HRT hos kvinnor i högre åldrar. Sätt att avsluta HRT för att minimera risken för att besvären ska återkomma.

Gestagentillägg med mindre biverkningar på humör.

ERT- och HRT-effekter på livskvalitet och stämningsläge förutom via minskade vasomotoriska symtom.

Andra former av ERT och HRT med god effekt på vasomotoriska besvär men utan påverkan på bröstet och benägenhet för blodproppar.

HRT/ERT vid komplicerande sjukdomar.

Tabell 1 Effekter av östrogenbehandling på vasomotoriska symtom och kroppsvikt (Cochraneöversikt).

Författare/ år	¹⁾ MP-status	Design	Duration	Antal
MacLennan et al 2001	Blandning av peri- och post- menopausala kvinnor	Systematisk översikt	3–36 mån	21 studier, 2 511 kvinnor
Norman et al 2000	Peri- och post- menopausala kvinnor	Systematisk översikt		22 studier

¹⁾ MP = Menopaus

Behandling	Effekt	Resultat	Kommentar
Oral ERT eller HRT versus placebo	Antal flusher/vecka, skattning av symtomens intensitet (VAS eller i kategorier)	Både HRT och ERT minskade flusher sign mer än placebo; såväl hos peri- som postmenopausala kvinnor. Minskning hos postmenopausala. Kvinnor: 88,6% (95% CI: 86,9–90,0%), hos perimenopausala kvinnor; 91,5% (89,6–93,2%)	Placebo minskade flusher vid 3 månader med 50,8% (95% CI: 42–59%)
Oral ERT eller HRT versus placebo	Viktförändring i kilo	Vare sig ERT eller HRT ledde till större viktförändring än hos placebo-behandlade kvinnor. Skillnad ERT och placebo: 0,66 kg/95% CI–0,62–1,93). Skillnad HRT och placebo: –0,47 kg (95% CI–1,63–0,69)	Materialet otillräckligt för analys av effekterna på BMI, midje–stusskvot eller fettfördelning. Ytterligare 24 randomiserade studier kan komma att inkluderas i översikten

Tabell 2 Transdermal östrogenbehandling vid vasomotoriska symtom.

Författare/ år	¹⁾ MP-status	Design	Duration	Antal
Bacchi-Modena 1997	8 mån post MP	Dubbelblind placebokontroll	12 v	109
De Aloysio et al 2000	6 mån post MP	Dubbelblind placebokontroll ("double dummy")	3 mån	156
DeVrier et al 1999	8 mån post MP 6 v efter bort- tagande av äggstockarna	Dubbelblind placebokontroll ("double dummy")	12 v	254
Gordon et al 1995 Två delstudier (a/ och b/)	a/ 12 mån post MP b/ 4 v efter bort- tagande av äggstockarna	Dubbelblind placebokontroll	3 mån	214
Gordon et al 1995 Två delstudier (a/ och b/)	a/ 12 mån post MP b/ 4 v efter bort- tagande av äggstockarna	Dubbelblind	3 mån	390
Notelovitz et al 2000b	12 mån post MP	Dubbelblind, placebo- kontrollerad	12 veckor	219

¹⁾ MP = Menopaus

Behandling	Effekt	Resultat	Kommentar
50 µg E2 matrixplåster placebo	Minskning antal flusher/v	E2 sign bättre än placebo	10% bortfall, väl beskrivet
25 µg E2 plåster 37,5 µg E2 plåster placebo ("double dummy")	Minskning andel pat med <3 flusher/v VAS-skattning beh effekt	Båda E2-doserna sign bättre än placebo både i antal och svårighet	Annorlunda "Endpoints" men acceptabelt
50 µg E2 matrix-plåster 100 µg E2 matrixplåster placebo ("double-dummy")	Minskning antal flusher/v	Båda E2-doserna sign bättre än placebo. 4,8% endometrie-hyperplasi med 100 µg E2 12 v	
50 µg E2 7-dagars plåster 100 µg E2 7-dagars plåster placebo ("double dummy")	Minskning antal flusher/v Svårighetsgrad flusher	Båda E2-doserna sign bättre än placebo både i antal och självskattning	Ovanligt låg placebo-effekt (18% minskning)
50 µg E2 7-dagars plåster 100 µg E2 7-dagars plåster Konj Ö 0,625 mg/d	Minskning antal flusher/v Självskattning beh effekt	Samma minskning i antal flusher i alla grupper	
50 µg E2 matrix-plåster sekventiellt komb med 3 olika doser NET (140, 250, 400 µg/d) i plåster versus placebo	Minskning antal flusher/d	Samma minskning i antal flusher i alla E2-grupperna o sign bättre än placebo	50 µg E2 matrix-plåster sekv komb med NET 250 µg/d. Finns i Sverige (Estalis Sekvens), övriga finns ej i Sverige

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 forts

Författare/ år	¹⁾ MP-status	Design	Duration	Antal
Polo-Kantola et al 1998	Hysterektomi, högt FSH, lågt E2	Dubbelblind, placebokontroll, cross over (1 mån wash-out)	3 + 1 + 3 mån	63
Rovati et al 2000	6 mån post MP 8 v efter bort- tagande av äggstockarna	Dubbelblind, placebokontroll	3 mån	311
Utian et al 1999		Dubbelblind, placebokontroll	12 v	196
Von Holst & Salbach 2000	Hysterektomi + E2/s och FSH/s talande för menopaus	Dubbelblind, placebokontroll + 12 v öppen studie	12 + 12 v	186 randomi- serades

¹⁾ MP = Menopaus

Behandling	Effekt	Resultat	Kommentar
E2 i gel, 2,5 mg/d för kvinnor <56 år 50 µg E2-plåster för kvinnor >55 år	Flusher på 6-stegs skala Sleep Questionnaire, sömnförändring (VAS) BDI	Sign förbättring under E2 vs placebo i flusher, sömnproblem, insomnande, färre uppvaknanden, mindre trötthet på dagen. Även hos de 15 som ej hade flusher	Kort uppehållsperiod (en månad)
25 µg E2 7-dagars plåster 50 µg E2 7-dagars plåster placebo ("double dummy") 50 µg E2 3-dagars plåster	Antal flusher/d och svårighetsgrad Kuppermans Index Självskattning beh effekt	Alla beh (inkl 25 µg E2/d) sign bättre än placebo för vasomotoriska symtom enl alla mätmetoderna	11% bortfall under aktiv behandling, 28% under placebo-behandling
25, 50 eller 100 µg E2 matrixplåster eller placeboplåster	Antal flusher/dag, andel kvinnor helt bra	Alla beh sign bättre än placebo för vasomotor symtom. Andel helt bra 58–81% E2-behandlade och 13% i placebogruppen Mer hyperplasi bland kvinnor med 50 eller 100 µg E2 än med 25 µg E2 eller placebo	
50 µg/d E2 7-dagars matrixplåster	Flusher enl Kupperman	E2 behandlade sign bättre än placebo i flusher/d och Kupperman	Kupperman som primärt effektmått tveksamt men har också mätt flusher/vecka

Referenser

1. al-Azzawi F, van der Mooren M, Rolland R, et al. A randomised study to compare the efficacy and safety of a new 17 β -oestradiol transdermal matrix patch with estraderm TTS 50 in hysterectomised postmenopausal women. *Br J Clin Pract* 1997;51:20-6.
2. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, et al. Continuous combined hormonal therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999;93:258-64.
3. Al-Azzawi F, Wahab M, Thompson J, et al. Acceptability and patterns of uterine bleeding in sequential trimegestone-based hormone replacement therapy: a dose-ranging study. *Hum Reprod* 1999b;14: 636-41.
4. Barret-Connor E, Young R, Notelovitz M, et al. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. *J reprod Med* 1999;44: 1012-20.
5. Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas* 1997;27:285-92.
6. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, et al. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom* 1998;67:259-265.
7. Berg G, Gottvall T, Hammar M, et al. Climacteric symptoms among women aged 62–64 in Linköping, Sweden in 1986. *Maturitas* 1988;10:193-99.
8. Björn I, Bixo M, Nojd K, et al. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:19-26.
9. De Aloysio D, Rovati L, Giacovelli G, et al. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2000;50:293-300.
10. Dennerstein L, Shelly J, Smith A. Australian mid-life study. *Balliers Obstetrics and Gynecology* 1994;29-33.
11. Derman R, Dawood M, Stone S. Quality of Life during sequential hormone replacement therapy – a placebo-controlled study. *Int J Fertil* 1995;40:73-78.
12. DeVrier B, Snijder M, Troostwijk A, et al. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas* 1999;34:47-55.
13. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, et al. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:991-5.
14. Girdler S, O'Briant C, Steege J, et al. A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:637-646.
15. Gordon S, Thompson K, Ruoff G, et al. Efficacy and safety of a seven-day, transdermal estradiol drug-delivery system;

- comparison with conjugated estrogens and placebo. *Int J Fertil* 1995;40:126-134.
16. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:904-11.
 17. Hilditch J, Lewis J, Ross A, et al. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 β combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;24:177-84.
 18. Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen K, et al. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1997b;104 (Suppl 16):19-25.
 19. Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T, et al. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynecol* 1997a;104 (Suppl 16):26-31.
 20. Holst J, Bäckström T, Hammarbäck S, et al. Progestogen addition during oestrogen replacement therapy – effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 1989;11:13-20.
 21. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-30.
 22. Limouzin-Lamothe M-A, Mairon N, Joyce CRB, et al. Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:618-24.
 23. McKinley S, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15.
 24. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
 25. Mattsson L-Å, Christiansen C, Colau J-C, et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 β -estradiol for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:545-52.
 26. Moore R. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;16: 1-21.
 27. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-66.
 28. Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
 29. Notelovitz M, Lenihan J, McDermott M, et al. Initial 17 β -estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000a;95:726-31.
 30. Notelovitz M, Cassel D, Hille D, et al. Efficacy of continuous sequential estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with

- meno-pause. *Am J Obstet Gynecol* 2000b; 182:7-12.
31. Oldenhave A, Jazmann L, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:772-80.
 32. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, et al. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1002-9.
 33. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, et al. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:873-80.
 34. Pornel B, Genazzanin A, Costes D, et al. Efficacy and tolerability of Menorest 50 compared with estraderm TTS 50 in the treatment of postmenopausal symptoms. A randomised, multicentre, parallel group study. *Maturitas* 1995;22:207-218.
 35. Pornel B. Efficacy and safety of Menorest in two positive-controlled studies. *Europ J Obstet Gynecol and reprod Biol* 1996; Suppl 1:35-37.
 36. Raudaskoski T, Lahti E, Kauppila A, et al. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints. Clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:114-9.
 37. Ross L, Alder E, Cawood E, et al. Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1999;20:88-96.
 38. Rovati L, Setnikar I, Genazzani A. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:282-291.
 39. Saure A, Hirvonen E, Milsom I, et al. A randomized, double-blind, multicenter study comparing the clinical effects of two sequential estradiol-progestin combinations containing desogestrel or norethisterone acetate in climacteric women with estrogen deficiency symptoms. *Maturitas* 1996;24: 111-118.
 40. Saure A, Planellas J, Poulsen H, et al. A double-blind, randomized, comparative study evaluating clinical effects of two sequential estradiol-progestogen combinations containing either desogestrel or medroxyprogesterone acetate in climacteric women. *Maturitas* 2000;34:133-42.
 41. Simon J, Klaiber E, Wiita B, et al. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6:138-46.
 42. Siseles N, Halperin H, Benencia H, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas* 1995;21: 201-10.
 43. Skarsgård C, Berg G, Ekblad S, et al. Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor symptoms. *Maturitas* 2000;36:123-130.
 44. Strickler R, Stovall D, Merritt D, et al. Raloxifene and estrogen effects on Quality

of Life in healthy postmenopausal women: A placebo-controlled randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;96:359-65.

45. Studd J, McCarthy K, Zamblera D, et al. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas* 1995;22:105-114.

46. Utian W, Burry K, Archer D, et al. Efficacy and safety of low, standard and high dosages of an estradiol transdermal system (esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:71-79.

47. von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas* 2000;34:143-53.

48. Watts N, Notelovitz M, Timmons C, et al. Comparison of oral estrogens and

estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995;85:529-37.

49. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson L-Å. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: A double blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824-30.

50. Wollter-Svensson L-O, Stadberg E, Andersson K, et al. Intrauterine administration of levonorgestrel 5 and 10 µg/24 hours in perimenopausal hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:449-54.

51. Wyon Y, Spetz AC, Theodorsson E, et al. Concentrations of Calcitonin Gene-related peptide and Neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:25-30.

Urogenitala symtom

Sammanfattning och slutsatser

Urogenital atrofi är en term som beskriver symtom på östrogenbrist från slidan, de nedre urinvägarna samt omgivande vävnader. De förändringar som avses är att slemhinnorna blir tunnare, skörare och lättare skadade. Symtom från slidan är torrhetskänsla, smärtor vid samlag, ytliga blödningar samt flytning pga infektioner. Från urinvägarna anges symtom som sveda vid vattenkastning, täta trängningar, upprepade urinvägsinfektioner och urininkontinens.

Det finns teoretisk grund för att betrakta de beskrivna symtomen som ett uttryck för östrogenbrist, vilket också stöds av att de uppträder då östrogennivåerna i kroppen sjunker. Även om östrogenbrist är av grundläggande betydelse så är också andra faktorer, såsom åldrande, av stor vikt. Framför allt vid urininkontinens är de bakomliggande faktorerna komplexa och i vilken utsträckning hormonella förändringar där spelar roll är inte klarlagt.

- Östrogenbehandling ger utmognad av vaginalslemhinnan mätt med objektiva mått. Lågdosbehandling är tillfyllest. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Vid atrofisk vaginit har östrogenbehandling jämfört med placebo-behandling en säkerställd effekt på subjektiva symtom. Det saknas dock tillförlitliga instrument för att värdera subjektiva besvär. Flera studier visar en betydande placebokomponent. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Östrogen i lågdos kan ha en gynnsam effekt vid recidiverande urinvägsinfektioner för kvinnor med hög risk för återkommande infektioner. Effekten är främst visad för vaginal behandling. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Östrogenbehandling som ensam behandling har inte visats ha effekt vid ansträngningsinkontinens. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*

- Östrogenbehandling har inte heller effekt vid detrusorinstabilitet.
Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.
- Viss gynnsam effekt har antytts vid trängningsinkontinens, utom vid detrusorinstabilitet, samt vid täta och nattliga trängningar.
Evidensstyrka 4 – Otillräckligt vetenskapligt underlag.

Tidigare kunskap: SBU rapporten 1996

Bakgrund

Urogenital atrofi är en sammanfattande term för att beskriva symtom på östrogenbrist från slidan, de nedre urinvägarna samt omgivande vävnader. Ett annat uttryck är urogenitalt åldrande.

Symtomen sammanhänger med att slemhinnorna blir tunnare, skörare och lättare skadade. Den normala veckbildningen i slemhinnan i slidan försvinner och slidan kan förkortas. Glykogeninnehållet sjunker vilket medför förlust av den i yngre åldrar normala laktobacillfloran, stigande pH och risk för överväxt av sjukdomsalstrande bakterier. Även slemhinnan i urinröret och området mellan inre urinrörsmynningen och urinledarnas inmynningar i blåsan blir tunnare. Elasticiteten i omgivande vävnader försvinner och dessa blir tunnare [6,43].

Symtom från slidan är torrhetskänsla, smärtor vid samlag, ytliga blödningar samt flytning pga infektioner. Från urinvägarna uppträder symtom som sveda vid vattenkastning, täta trängningar, upprepade urinvägsinfektioner och urininkontinens [45].

Slidan och de nedre urinvägarna har nära embryologiskt samband och har utvecklats ur ett gemensamt ursprung [28]. Östrogenreceptorer finns påvisade i slidan, urinröret, blåsbotten och vulva liksom i omgivande muskulatur och stödjevävnader [36,48].

Det finns således teoretiskt grund för att betrakta det beskrivna symtomkomplexet som ett uttryck för östrogenbrist, vilket stöds av att symtomen uppträder då östrogennivåerna i kroppen sjunker. Även om sjunkande östrogennivåer kan anses vara av grundläggande betydelse så

är också andra faktorer, såsom åldrande, av stor vikt. Framför allt vid urininkontinens är de bakomliggande faktorerna komplexa, och i vilken utsträckning hormonella förändringar där spelar roll är inte klarlagt. Förekomsten av urininkontinens ökar närmast linjärt med åldern hos kvinnor. Ett eventuellt samband med menopaus har diskuterats i äldre studier, men i nyare studier har något egentligt samband inte kunnat visas [3].

Symtom på urogenital atrofi anses förekomma hos 20–50 procent av kvinnor i åldrarna kring menopaus [5,24]. Den högsta förekomsten av symtom rapporteras vanligen några år efter menopaus, då östrogen-nivåerna stabiliserats på en låg nivå. Den urogenitala atrofien är, till skillnad från andra klimakteriella symtom, bestående om den ej behandlas. Den subjektiva upplevelsen av symtom torde dock kunna förändras spontant.

Behandling med östrogen

Den nedre urogenitalsfären kännetecknas av extrem östrogenkänslighet. Vid symtom på urogenital östrogenbrist har därför, särskilt i de skandinaviska länderna, ofta använts behandling med låga doser av östrogen (lågdosbehandling). Därmed avses lågpotenta östrogenpreparat som östriol, eller medelpotenta östrogenpreparat som östradiol eller konjugerade östrogener givna i lågdos, vanligen i lokala beredningsformer. Behandlingen syftar till att ge utmognad av den östrogenkänsliga urogenitalslemhinnan, men används inte för vasomotoriska symtom eller i syfte att förebygga osteoporos [41].

Vid behandling med östrogen i lågdos har hittills ansetts att livmoderslemhinnan ej stimuleras till tillväxt. Tilläggsbehandling med gestagent hormon har därför ej ansetts nödvändigt. Nyligen har dock i en studie peroral, men inte vaginal, östriolbehandling visats vara förknippad med ökad risk för endometrie-cancer [46]. Detta har föranlett att vaginal behandling rekommenderas i första hand. Gestagentillägg rekommenderas fortfarande inte vid lågdosbehandling, då det saknas kunskap om nyttan av sådant tillägg vid lågdosbehandling [49]. Se i övrigt kapitel om livmodercancer.

Genitalsfären

Vid atrofisk vaginit bedömdes en positiv effekt av östrogen som säkerställd, huvudsakligen grundat på sju prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade studier, där olika östrogenpreparat använts, och där objektiva mått på utmognad av vaginalslemhinnan nyttjats [18,19,22,29,31,32,42]. Därutöver fanns stöd i andra kontrollerade studier samt också i ett flertal öppna studier. Litteraturen inom området var relativt omfattande men behäftad med brister: flera studier var små och korta och utnyttjade olika effektmått för bedömning av subjektiva besvär. Alla tillgängliga studier visade resultat åt samma håll, varför det vetenskapliga underlaget bedömdes som tillräckligt för att anse att en gynnsam effekt var klart visad.

Urinvägarna

Vid recidiverande urinvägsinfektioner efter menopaus, var det vetenskapliga underlaget påtagligt begränsat med endast ett fåtal studier, med delvis något motstridiga fynd [26,27,34,37,38]. Slutsatsen att östrogenbehandling föreföll kunna minska risken för återkommande urinvägsinfektioner grundades huvudsakligen på en väljord kontrollerad studie där en population med hög förekomst av urinvägsinfektioner studerats [38].

För urininkontinens och övriga symtom från de nedre urinvägarna som täta urinträngningar, täta nattliga trängningar samt sveda vid vattenkastning identifierades en omfattande litteratur, men få kontrollerade studier. Ett flertal olika metoder förekom för värdering av både subjektiva symtom och objektiva fynd. Bristen på standardisering i såväl äldre som senare studier försvårar jämförelser mellan olika studerade grupper. I den tidigare rapporten bedömdes främst prospektiva, randomiserade och placebokontrollerade studier samt en meta-analys, omfattande litteraturen från 1966 till 1992 [8,14,16,25,40,44,47]. Östrogenbehandling bedömdes kunna ha en gynnsam effekt på sensorisk trängningsinkontinens samt vid symtom som täta trängningar och nattliga trängningar. Patienter med detrusorinstabilitet förekom endast i ett fåtal studier och i dessa fall hade östrogenbehandling ingen effekt. Vid ansträngningsinkontinens ansågs det osäkert om östrogenbehandling hade någon positiv effekt.

I SBU-rapporten "Behandling av urininkontinens" år 2000 granskades litteraturen inom området fram till 1997–98. Ett fåtal randomiserade studier hade då tillkommit jämfört med den tidigare östrogenrapporten. Dessa var samtliga negativa: någon effekt av östrogenbehandling förelåg ej. Denna SBU-rapport konkluderade liksom den tidigare östrogenrapporten att en viss effekt på sensorisk trängningsinkontinens och sekundära subjektiva symtom som sveda och obehag kunde föreligga. Effekten av östrogenbehandling vid ansträngningsinkontinens bedömdes som ingen eller ringa [3].

Tillkommande kunskap

Sökmetsod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1994–maj 2001. Söktermer (MeSH) användes för östrogen (Estrogen replacement therapy och olika estrogens) i kombination med termer för urininkontinens, urinvägsinfektion respektive urinvägsbesvär, vaginala sjukdomar. Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier respektive studier med någon kontrollgrupp angiven. Editorials och news exkluderades.

The Cochrane Library har också sökts med motsvarande sökord i fritext och MeSH. Referenslistor har granskats liksom studier som ingått i meta-analyser eller systematiska översikter.

Kompletterande sökningar gjordes avseende studier om vaginala ringen med begränsning till jämförande studier, kohortstudier samt kontrollerade studier.

Samma kriterier för avgränsning användes som ovan.

Den initiala granskningen av abstraktlistor ledde till att 38 studier beställdes i fulltext. Av dessa sorterades 22 bort, då de inte uppfyllde uppställda kvalitetskriterier. De 12 artiklar som återstod har legat till grund för bedömningen och presenteras nedan (Tabell 1–3).

Atrofisk vaginit

Fyra studier som jämfört olika vaginala beredningsformer med varandra vid atrofisk vaginit var multicenterstudier, där olika mått på vaginal atrofi användes. De syftade främst till att visa likhet med tidigare använda preparat [1,2,13,39]. En placebokontrollerad studie av en vaginal-ring för lågdosbehandling av vaginal atrofi ingick som delstudie i en jämförande studie (Tabell 1) [12]. Jämfört med placebobehandling påvisades vid vaginal atrofi en klar utmognad av vaginaepitelet medan effekt på de subjektiva besvären även sågs vid placebobehandling. De jämförande studierna visade alla effekt, men får tillmätas lågt till måttligt bevisvärde.

En systematisk översikt kom till slutsatsen att östrogen är effektivt vid atrofisk vaginit samt att lågdospreparationer ger samma effekt som medelpotenta östrogenpreparat [10]. De i översikten ingående studierna har granskats separat. Alla studier utom tre hade bedömts i den tidigare SBU-rapporten. Dessa tre visade likaledes god effekt av östrogen på vaginalslemhinnan jämfört med placebobehandling men var antingen inte avsedda för studier av urogenitala symtom, eller använde högdosbehandlingar som ej är gängse i dag [4,7,30].

Recidiverande urinvägsinfektioner

I en placebokontrollerad randomiserad studie jämfördes peroral behandling med östriol 3 mg och placebo hos en grupp äldre kvinnor med minst två odlingsverifierade urinvägsinfektioner under en period på 18 månader före inklusion i studien. Någon skillnad i antalet infektionsfria patienter efter 6 månader sågs ej. Studien nådde ej beräknad power och var behäftad med relativt stort bortfall [9].

I en öppen studie randomiserades kvinnor med minst tre urinvägsinfektioner under en period på 12 månader före inklusion till behandling med en vaginal ring frisättande en mycket låg dos (7,5 µg) av 17β-östradiol eller ingen behandling. Denna studie visade en signifikant högre andel infektionsfria patienter i behandlingsgruppen efter en studieperiod på 36 veckor [15].

I en fall–kontrollstudie från USA studerades fall med diagnosen urin-vägsinfektion enligt laboratorieresultat avseende förekomst av östrogen-förskrivning. Någon effekt kunde här ej påvisas [33].

Ovanstående studier som visar varierande resultat får anses ha lågt bevisvärde (Tabell 2).

En metaanalys identifierades som visade stöd för gynnsam effekt av östrogenbehandling jämfört med placebobehandling [11]. I vår granskning bedömdes dock de ingående studierna som alltför heterogena för en metaanalys.

Urininkontinens

Fyra randomiserade kontrollerade studier har tillkommit. De har använt peroral administration av medelpotenta östrogener, östradiol eller konjugerade östrogener i doser som används för klimakteriell behandling (Tabell 3). En studie avsåg ERT, medan de övriga avsåg HRT, antingen sekventiellt eller i kontinuerlig regim.

En amerikansk studie, som definierade inkontinens som minst en episod per vecka, visade ingen effekt av östrogen jämfört med placebo-behandling vare sig vid ansträngningsinkontinens, detrusorinstabilitet eller blandformer av dessa tillstånd [17]. Samma slutsats kom en brittisk studie av ERT vid urodynamiskt verifierad ansträngningsinkontinens fram till [23].

Inkontinensdata från HERS-studien har nyligen publicerats. Den var dock primärt upplagd för studium av HRT som sekundärprevention vid hjärt-kärlsjukdom och hade inte inkontinens som primär effekthändelse [21]. Prospektivt samlades anamnestiska uppgifter om inkontinens in genom frågeformulär. Denna studie visade snarast försämring i graden av inkontinens i behandlingsgruppen jämfört med placebobehandling. OR 1,51 (1,26–1,82). Detta få tolkas med försiktighet med tanke på studiens design men ger i varje fall inte stöd för en gynnsam effekt. Samtliga dessa studier får anses ha ett medelhögt–högt bevisvärde.

En studie från sjukhemsmiljö i USA påvisade inte heller någon gynnsam effekt. Denna har sannolikt bristande power och har ett lågt bevisvärde [35].

Kunskapsluckor

Metoder för att standardisera bedömning av utfallsmått vid värdering av interventioner vid urogenitala symtom, särskilt avseende värdering av subjektiva besvär och kliniska fynd.

Effekten av olika doser och administrationssätt av HRT/ERT vid symtom från urogenitalsfären.

Tabell 1 Atrofisk vaginit.

Författare/ år	Design	Vårdmiljö, Patient- karaktäristika	Antal	Intervention
Ayton 1996	RCT Multicenter Öppen Parallell	Öppenvård Subj symtom samt klinik på atrofisk vaginit Minst två år postmenopaus Ej HRT 3 mån före studien	Beh: 131 Kontroll: 63	Östradiol 7,5 µg/dygn i vaginalring alt 0,625 mg konj östrogen i vaginalkräm
Barentsen 1997	RCT Multicenter Öppen Parallell	Öppenvård Subj symtom samt klinisk på atrofisk vaginit Ej HRT 3 mån före studien	Beh: 83 Kontroll: 82	Östradiol 7,5 µg/dygn i vaginal ring alt östriol 0,5 mg i kräm
Casper 1999	RCT Multicenter Dubbelblind Placebo	Öppenvård Subj symtom Atrofisk vaginit vid klinisk undersökning Minst 2 år post-menopaus	Beh: 43 Kontroll: 41	Östradiol 7,5 µg/dygn i vaginal ring alt placebo- ring

Duration	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Primärt effektmått: Utmognad av vaginalslemhinnan cytologiskt samt endometrie-stimulering mätt som blödning efter gestagentest Sekundära effektmått: Subjektiva symtom, klinisk bild, vaginalt pH, acceptans av metoden	Likvärdig effekt för båda beh. God utmognad av vaginalslemhinnan cytologiskt. 4 resp 9% blödning efter gestagentest, ej signif skillnad Ingen väs skillnad i sekundära effektmått, utom högre tillfredsställelse för ringen som system	Studien designad för att visa likhet Adekvat dimensionerad "Intention-to-treat"-analys
12 v för efficacy + 12 v för preferens	Primärt effektmått: Subjektiva besvär enl tregradig skala Preferens för beh typ genom subj rapport Sek effektmått: Grad av atrofi vid klinisk bedömn Vaginal cytologi	Likvärdig effekt för båda beh: 82 resp 79% besvärsfria eller förbättrade. Likvärdig effekt avseende cytologi. Preferens visad för ringen	Studien designad för att visa likhet Väsentligen likvärdigt bortfall Adekvat dimensionerad
24 v	Primärt effektmått: Utmognad av vaginalslemhinnan mätt cytologiskt samt med pH Klinisk bedömning Sekundära effektmått: Subjektiva symtom "Adverse events"	Signifikant utmognad av vaginalslemhinnan mätt med vaginalcytologi och pH i behgruppen jfr placebo För klinisk bedömning samt subjektiva symtom redovisat bättre effekt för aktiv beh jfr placebo för några mått	Liten studie, relativt stort bortfall Ej "intention-to-treat"-analys för effekt Bristfällig redovisning av subjektiva symtom resp klinisk bedömning

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare/ år	Design	Vårdmiljö, Patient- karaktäristika	Antal	Intervention
Dugal 2000	RCT Multicenter Single-blind Parallell Ej placebo	Öppenvård Medelålder: 58 år (50–70) Subjektiva besvär Atrofisk vaginit vid klinisk undersökning Ej HRT 6 mån före studien	Beh: 48 Kontroll: 48	25 µg 17β-östradiol i vaginaltablett alt 0,5 mg östriol i vagitorium
Rioux 2000	RCT Multicenter Öppen Parallell Ej placebo	Öppenvård Medelålder: 57 år (42–85) Subjektiva symtom Minst 1 år post- menopaus Ej HRT 3 mån före studien	Beh: 80 Kontroll: 79	25 µg 17β-östradiol i vaginaltablett alt 1,25 mg konj östrogen i vaginalkräm

Duration	Effektmått	Resultat	Kommentar
24 v	Primärt effektmått: Subjektiva besvär mätt med VAS Sekundärt effektmått: Grad av atrofi bedömd vid undersökning Grad av acceptabilitet	Likvärdig förbättring i båda grupperna avseende subj besvär, förutom för "dryness" statistiskt signif. Högre grad av förbättring för östriolvag Färre med behov av skydd mot flytning i östradiolgruppen Ingen egentlig bedömning av acceptabilitet i övrigt	Power beräknad för att visa likhet enl författarna Likvärdigt bortfall i de båda grupperna
24 v	Primärt effektmått: Subjektiva besvär mätt enl fyrgradig skala, sammanräknat till ett "composite" mått Sekundärt effektmått: Grad av atrofi bedömd vid undersökning "Adverse events"	Likvärdig förbättring avseende subjektiva besvär i båda grupperna Fler fall med avvikande fynd i endometriebiopsi i krämgruppen Högre preferens för vaginaltabletter	Power beräknad för att visa likhet Stort bortfall i krämgruppen: 32% Ej "intention-to-treat"-analys Ej validerat mått för subj besvär

Tabell 2 Recidiverande urinvägsinfektion.

Författare/ år	Design	Vårdmiljö, Patient- karaktäristika	Antal	Intervention
Cardozo 1998	RCT Dubbel- blind placebo	Öppenvård Medelålder: 73 (59–91) ≥ två verifierade uvi/18 mån före studiestart	Beh: 36 Kontroll: 36	Östriol 3 mg dagl peroral alt placebo
Eriksen 1999	RCT Öppen Aktiv beh jfr ingen beh	Öppenvård Medelålder: 68 (47–87) ≥ uvi/12 mån före studiestart	Beh: 53 Kontroll: 55	Estring vaginalring var tredje månad alt ingen behandling
Författare/ år	Design	Studiebas	Uppläggning	
Oliviera 1998	"Nested" fall–kontroll	Inskrivna i Fallon Community Health Plan, Mass Kvinnor 45–89 år	Fallen identifierade genom labdiagnos – 254 Kontroller matchade för ålder – 1 268 Östrogenförskrivning via apoteksregister Enbart administrativa data	

Duration	Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån + 6 mån ytterligare uppföljn	Kliniskt och odlings- mässigt verifierade urinvägsinfektioner uttryckt som propor- tionen infektionsfria kvinnor i resp grupp	43% resp 49% infektionsfria i beh- resp kontrollgruppen efter sex mån p = 0,65	Studien nådde ej beräknad power, dessutom relativt stort bortfall I övrigt välgjord
36 v	Tid till första uvi, kliniskt och obj verifierad med nitrit- test, mikroskopi, uricult	45% resp 20% infektionsfria i beh- resp kontrollgrupp	Oklar randomisering Relativt stort bortfall efter 36 v. Avsaknad av placebo- grupp gör resultaten svårtolkade
Effektmått		Kommentar	
Justerat för sjukvårdskonsumtion		Endast labdiagnos, således möjligen både symtomatiska och ickesymtomatiska infektioner	
Östrogenanvändning någon gång: Risk ratio 1,02 (0,74–1,40)			
Pågående beh: Risk ratio 1,08 (0,76–1,54)		Frekvensen av uvi ej i populationen	
Tidigare användning: Risk ratio 0,77 (0,39–1,48)		Preparattyp ej redovisad, anges att flertalet haft peroral behandling	

Tabell 3 Urininkontinens.

Författare/ år	Design	Vårdmiljö, Patient- karaktäristika	Antal	Intervention
Fantl 1996	RCT, dubbel- blind, placebo	Öppenvård Medelålder: 67 Ansträngnings- inkontinens och/eller detrusor- instabilitet	Beh: 39 Kontroll: 44	0,625 konj östroger + 10 mg MPA 10 d per cykel peroralt alt placebo
Grady 2001	RCT, dubbel- blind, placebo	Öppenvård? Postmenopaus, <80 år Etablerad koronar- sjukdom (delstudie i HERS)	Beh: 768 Kontroll: 757	0,625 mg konj östroger + 2,5 mg MPA dagl peroralt alt placebo
Jackson 1999	RCT dubbel- blind, placebo	Öppenvård Postmenopaus >12 mån Medelålder: 63 Urodynamiskt Verifierad ansträngnings- inkontinens	Beh: 33 Kontroll: 34	2 mg östradiol dagl peroralt alt placebo

Duration	Effektmått	Resultat	Kommentar
12 v	Antal inkontinens-episoder per vecka Mängd läckage Antal frivilliga miktationer QoL, globalt + sjukdomsspecifikt	Inga signifikanta skillnader för något effektmått	Bortfallet oklart redovisat, men numerärt betydelselöst Compliance obj bedömt Power diskuterat, rimliga slutsatser
4,1 år	Primärt: Antal inkontinens-episoder per vecka Sekundärt: Antal miktionstillfällen Uvi Inkontinenskirurgi Medicinering	Ökat antal inkontinens-episoder i beh gruppen jfr placebo P <0,001 Försämring ≤ en kategori OR 1,51 CI: 1,26–1,82	Studien ej primärt designad för inkontinensfrågeställning. Endast subjektiva data registrerade genom frågeformulär, osäkert om validerat. Dock stor välgjord studie med tydliga resultat
6 mån	Mängd urinläckage mätt med Pad-test Miktionslista Urodynamik QoL, globalt samt sjukdomsspecifikt	Inga skillnader mellan beh- och kontrollgruppen för något effektmått	Compliance obj bedömt Möjligen något underdimensionerad men sannolikt ej av avgörande betydelse Ej gestagentillägg

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 forts

Författare/ år	Design	Vårdmiljö, Patient- karaktäristika	Antal	Intervention
Ouslander 2001	RCT, placebo- kontrollerad	Boende på sjukhem >65 år med urin- inkontinens	Beh: 15 Kontroll: 17	0,625 mg konj östrofen + 2,5 mg MPA dagl alt placebo + toaletträning i båda grupperna

Duration	Effektmått	Resultat	Kommentar
6 mån	Primärt: Frekvens av urininkontinensepisoder per dag Sekundärt: Vaginal atrofi vid klinisk bedömning Vaginalt pH Cytologi vagina + uretra Urinodl	Inga signifikanta skillnader avseende urinläckage Viss men inte fullständig utmognad av vaginalepitelet	Liten studie, ingen diskussion kring power Sannolikt underdimensionerad

Referenser

1. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:351-358.
2. Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71: 73-80.
3. Behandling av urininkontinens. SBU-rapport nr 143, 2000.
4. Bellantoni MF, Harman SM, Cullins VE, et al. Transdermal Estradiol With Oral Progestin: Biological and Clinical Effects in Younger and Older Postmenopausal Women. *J Gerontol* 1991;46:M216-222.
5. Berg G, Gottvall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60 – 62 in Linköping, Sweden in 1986. *Maturitas* 1988;10:193-199.
6. Brenner PF. The Menopausal Syndrome. *Obstet Gynecol* 1988;Suppl 72:6S-11S.
7. Campbell S Whitehead M. Oestrogen Therapy and the Menopausal Syndrome. *Clinics in Obstet Gynecol* 1977;4:31-47.
8. Cardozo L, Rekers H, Tapp A, et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993;18:47-53.
9. Cardozo L, Benness C, Abbott D. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:403-407.
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish DK, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
11. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12:15-20.
12. Casper F, Petri E and the vaginal ring study group. Local Treatment of Urogenital Atrophy with an Estradiol-releasing vaginal Ring: A Comparative and a Placebo-Controlled Multicenter Study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10:171-176.
13. Dugal R, Hesla K, Sordal T, et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:293-297.
14. Enzelberger H, Kurz C, Schatten C, et al. Zur wirksamkeit einer intravaginalen ostrioltablettenapplikation bei frauen mit urge-inkontinez. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:834-8.
15. Eriksen B. A randomised, open, parallel-group study on the preventive effect of an

estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9.

16. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK, Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994;83:12-18.

17. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, et al. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. *Obstet Gynecol* 1996;88:745-749.

18. Felding C, Mikkelsen A-C, Clausen HV, et al. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. *Maturitas* 1992;15:241-249.

19. Foidart JM, Vervliet J, Buytaery P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic complaints. *Maturitas* 1991;13:99-107.

20. Frost JK. Gynecologic and Obstetric Clinical Cytopathology. In: Novak ER, Woodruff JD, editors. *Gynecologic and Obstetric pathology*. 8:th Ed. WB Saunders Company. 1979;p. 689-781.

21. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-20.

22. Haas S, Walsh B, Evans S, et al. The effect of transdermal estradiol on hormone

and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 1988;71:671-676.

23. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:711-718.

24. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:257-260.

25. Judge TG. The use of quinestradiol in elderly incontinent women, a preliminary report. *Geron Clin* 1969;11:159-164.

26. Kirkengren AL, Andersen P, Gjersoe E, et al. Oestriol in the Prophylactic Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal women. *Scan J Prim Health Care* 1992;10:139-142.

27. Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, et al. Behandling med lavdosis vaginal oestradiol hos postmenopausale kvinder. *Ugeskr Laeger* 1990;152:658-659.

28. Langman J. *Medical Embryology*. Williams and Wilkins. Baltimore and London Third Ed. 1975:Chapter 11.

29. Laufer LR, De Fazio JL, Lu JK et al. Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:533-540.

30. van der Linden MC, Gerretsen G, Brandhorst MS, et al. The effect of estriol on the cytology of urthra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:799-809.

31. Molander U, Milsom I, Ekelund P, et al. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the postmenopause. *Maturitas* 1990;12: 113-120.
32. Nilsson K, Heimer G, Ultra-low-dose Transdermal Estrogen Therapy in the Postmenopausal Urogenital Estrogen Deficiency. A Placebo-Controlled Study. *Menopause* 1994;1:191-197.
33. Oliviera SA, Klein RA, Reed JI, et al. Estrogen replacement therapy and Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women Aged 45-89. *Menopause* 1998;5:4-8.
34. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H. Urinary Tract Infections and Estrogen Use in Older Women. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:817-820.
35. Ouslander JG, Greendale GA, Uman G, et al. Effects of Oral Estrogen and Progestin on the Lower urinary Tract Among female Nursing Home residents. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:803-807.
36. Press MF, Nousek-Goebl NA, Bur M, et al. Estrogen Receptor Localization in the Female Genital Tract. *Am J Pathol* 1986; 123:280-292.
37. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988;50:24-27.
38. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
39. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, et al. 17 β -Estradiol Vaginal Tablet versus Conjugated Equine Estrogen Vaginal Cream to Relieve Menopausal Atrophic Vaginitis. *Menopause* 2000;3:156-161.
40. Samsioe G, Jansson I, Mellström D, et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year old female population. *Maturitas* 1985;7: 335-342.
41. von Schoultz B. Estrogens around the menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985;130:25-27.
42. Sindberg-Eriksen P, Rasmussen H. Low-dose 17 β -estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44: 137-144.
43. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 1828-1831.
44. Walter S, Wolf H, Barlebo, Kålund-Jensen H. Urinary incontinence in postmenopausal women treated with estrogens. *Urol Int* 1978;33:135-143.
45. Warrell D. Age-related genito urinary changes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988;2:261-267.
46. Weiderpass E, Baron J, Adami HO, et al. Low potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824-28.

47. Wilson PD, Faragher B, Butler B. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in women. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:568-574.
48. Wolf H, Wandt H, Jonat W. Immunohistochemical Evidence of Estrogen and Progesterone receptor in the Female Lower Urinary Tract and Comparison with the Vagina. *Gynecol Obstet Invest* 1991;32:227-231.
49. Östriol och endometriecancer. Skärpt uppmärksamhet – råd från SFOG, KARG och Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket 1999;10.

5. Effekter av östrogen på kognition och depression

Sammanfattning och slutsatser

Alzheimers sjukdom eller Alzheimer-demens (AD) karaktäriseras av en successiv försämring av kognitiva förmågor, minne och intellekt och åtföljs ofta av känslomässiga symtom och beteendestörningar.

Depression är ett annat allvarligt sjukdomstillstånd som drabbar kvinnor dubbelt så ofta som män. Vid depression är aktiviteten i serotonin-systemet sänkt och östrogen har visats kunna återställa denna aktivitet i djurexperiment.

Betydelsen av sänkta östrogennivåer för hjärnan har under senare år varit föremål för intensiv forskning.

- Östrogen har en viss effekt på kognitiva funktioner hos friska kvinnor med låga östrogennivåer. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Östrogenbehandling har inte någon effekt på förloppet vid Alzheimers sjukdom. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Östrogenbehandling kan minska risken att utveckla Alzheimers sjukdom. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Östrogenbehandling kan ge en positiv effekt på depression kring menopaus. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Vid tiden för den tidigare SBU-rapporten fanns endast ett mindre antal studier. Det fanns då inga belägg för att östrogenbehandling på lång sikt skulle förbättra minnet. Östrogen hade visserligen visats ge en del övergående positiva effekter på kognition i anslutning till menopaus, men denna effekt kunde också bero på minskningen av klimakteriebesvären. En randomiserad kontrollerad studie av 43 kvinnor som genomgått kirurgisk menopaus visade en positiv effekt av östrogen jämfört med placebo, men studier av naturlig menopaus gav inga konklusiva resultat. Studier av östrogenbehandling vid Alzheimer-demens (AD) och eventuella effekter av östrogen som prevention mot AD kommenterades inte alls.

Inga bevis förelåg då för att symtomen vid egentlig depression efter menopaus skulle förbättras av östrogenbehandling. De studier som refererades visade delvis motstridiga resultat. Två studier (varav en longitudinell) kunde inte heller påvisa något samband mellan menopaus och depression.

Bakgrund

Alzheimers sjukdom eller Alzheimer-demens (AD) karaktäriseras av en successiv försämring av kognitiva förmågor, minne och intellekt och åtföljs ofta av känslomässiga symtom och beteendestörningar. Allt eftersom tillståndet framskrider behöver patienterna mer och mer omvårdnad. Vissa nya läkemedel tycks kunna hejda förloppet under en tid, men sjukdomen har alltid en dödlig utgång. Lidandet för patienter och anhöriga är stort och kostnaderna för samhället höga. Efterhand som livslängden hos befolkningen ökar blir AD vanligare. Prevalensen är dubbelt så hög hos kvinnor som hos män och i åldersgruppen över 75 år är AD lika vanligt som hjärtinfarkt och förekommer oftare än slaganfall [39]. Kvinnor lever nu i genomsnitt 30 år efter menopaus. Betydelsen av östrogenbrist för hjärnan har under senare år varit föremål för intensiv forskning.

Depression är ett annat allvarligt sjukdomstillstånd som drabbar kvinnor dubbelt så ofta som män. Livstidsprevalensen av egentlig depression hos kvinnor beräknas till mellan 14 och 21 procent [17,42]. Prevalensen hos

kvinnor är högre före 45 års ålder än senare. Något samband mellan klimakteriet och risken att utveckla en egentlig depression har inte påvisats [4,15]. Förekomst av depression efter förlossning (12 procent) har dock medfört att sjunkande östrogennivåer har misstänkts kunna vara en bakomliggande orsak vid depression hos kvinnor [25].

Djurexperimentella studier har visat att östrogen har uttalade effekter på centrala nervsystemet. Ett flertal positiva effekter av östrogen på hjärnregioner och signalsubstanssystem som är viktiga för kognitiva funktioner har kunnat påvisas i djurexperiment. Vid depression är aktiviteten i serotoninssystemet sänkt och östrogen har visats kunna återställa denna aktivitet i djurexperiment [22].

Eftersom östrogen i många fall kombineras med gestagener (gulkroppshormon) bedrivs det även experimentell forskning på hur dessa påverkar hjärnan. Ett antal studier tyder på att gestagener kan ha negativ effekt på hjärnfunktioner viktiga för kognition och humör [22]. Naturligt gulkroppshormon (progesteron) kan omvandlas till så kallad neurosteroider som experimentellt har en kraftfull effekt på hjärnans aktivitet och kan påverka både stämningsläge och kognition [37]. Det är troligt att syntetiska gestagener kan använda samma enzym som progesteron och bilda neurosteroidliknande substanser. Hur den sammantagna effekten av HRT påverkar hjärnan jämfört med ERT är inte klarlagt. Att gestagener i vissa fall kan motverka de positiva effekterna av östrogen vid klimakteriebehandling har visats i kliniska studier [31].

Tillkommande kunskap

Sökmetod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1995–april 2001 och resulterade i 195 referenser. Följande söktermer (MeSH respektive textord) användes för östrogen: (Estrogen replacement therapy, Estrogens/therapeutic use/administration&dosage, raloxifene, tibolone, selective estrogen receptor modulators) i kombination med "dementia", "mood disorders", "cognition", "memory". Begränsning gjordes till studier på människa.

Ytterligare sökningar i Medline och Pub Med gjordes med söktermerna "estradiol and dementia", "estradiol and depression" för att täcka in perioden januari 2000–augusti 2001. Detta gav 26 referenser till. Förutom sökningar i databaser granskades ett stort antal översiktsartiklar publicerade under perioden 1995–april 2001, varvid referenslistan kunde kompletteras med ytterligare ett antal artiklar. Sammanlagt 107 originalartiklar och 95 översiktsartiklar granskades och 25 respektive 7 ingick i den slutliga analysen.

Endogena östrogen och kognition/depression

I en deskriptiv studie från Kalifornien undersökte man 87 friska kvinnor med kognitiva tester särskilt inriktade på verbalt minne och jämförde med livstidsexpositionen av östrogen. Östrogenexpositionen beskrevs som ett index baserat på en rad faktorer. Studien visade att östrogenindex korrelerade starkt med bättre kognitiv förmåga och i synnerhet verbalt minne [35].

I ett kortare perspektiv har man inte funnit några samband mellan östrogennivåer och kognitiv förmåga. En prospektiv kohortstudie på 532 kvinnor över 64 år som testades med särskilda prov vid påbörjad studie och 5 år senare visade ingen association mellan kognitiv förmåga och östrogennivåer i blodet [43]. En annan studie som delvis involverade samma kohort fann dock en korrelation mellan serumkoncentrationerna av bioaktivt östradiol och bevarande av kognitiv funktion. Denna studie involverade 425 kvinnor över 64 år som testades vid påbörjad studie och efter 6 år. Odds ratio angavs till 0,3 (95 procent CI 0,1–0,9) [45]. Dessa två studier får anses ha ett medelhögt–högt bevisvärde. En tvärsnittsstudie med lägre bevisvärde av 39 kvinnor 65–90 år visade positiv korrelation mellan höga östrogennivåer och verbalt minne men negativ korrelation med visuellt minne [9].

Hos kvinnor med AD har man inte funnit några samband mellan endogena östrogennivåer och kognitiv funktion. En fall–kontrollstudie av 52 kvinnor med lätt–medelsvår AD ($77 \pm 6,0$ år) och 60 utan AD eller depression ($69,8 \pm 6,3$ år) visade att kvinnorna med AD hade

signifikant högre nivåer av androstenedion och östron men inte av östradiol [8]. Skillnaden kvarstod efter att man korregerat för ålder och andra felkällor.

Det fåtal studier som gjorts av depression och endogena östrogen-nivåer har inte gett några konklusiva resultat. En tvärsnittsstudie av 699 kvinnor (50–90 år) som ej använde ERT/HRT visade ingen korrelation mellan depressiva symtom och biotillgängligt östradiol. Låga nivåer av dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) korrelerade positivt till depressiva symtom [5]. Hos kvinnor med AD fann man i en studie en korrelation mellan höga östrogennivåer i blodet och lägre grad av depressiva symtom [7].

Effekt av östrogenbehandling på kognitiv funktion

Ett antal metaanalyser av studier som publicerats från 1952 och framåt konkluderar att även om det finns flera studier som visar en positiv effekt av östrogen vid kognitiva tester är dessa studier behäftade med stora metodologiska problem [14,19,34,44]. En felkälla är att kvinnor som får ERT/HRT är friskare och bättre utbildade än icke-användarna. Ett annat problem är att uppläggning av studierna och val av kognitiva tester varierar mellan olika studier.

Endast ett fåtal randomiserade kontrollerade studier och större kohortstudier publicerade från 1995 och framåt har undersökt effekten av östrogenbehandling på kognitiv funktion hos friska kvinnor efter menopaus (Tabell 1). Flertalet är gjorda på kvinnor över 65 år och visade delvis motsägelsefulla resultat. En randomiserad kontrollerad studie av kvinnor kring menopaus visade en positiv effekt av östrogenbehandling och en annan studie på unga GnRH-behandlade kvinnor visade att den av behandlingen orsakade försämringen av verbalt arbetsminne återställdes med östrogen.

Resultaten av de randomiserade kontrollerade studier som gjorts sedan 1995 av kvinnor som insjuknat i AD är övervägande negativa (Tabell 2). Endast kvinnor över 65 år har studerats. Flera författare har framfört

hypotesen att en bestående östrogenbrist under längre tid kanske ger permanenta skador på hjärnceller, med en förmodan att om behandlingen gavs tidigare skulle resultatet blivit bättre.

De flesta studier med kognitiva tester för att mäta effekt av östrogenbehandling hos friska kvinnor och kvinnor med AD är behäftade med stora metodologiska problem. Olika icke jämförbara typer av test har använts i de olika studierna, man har sällan testat grupperna före studiens början och har inte korrigerat för träningseffekten vid upprepad testning.

Hypotesen att östrogen skulle förstärka effekten av acetylkolinesterashämmare (takrin, donezipil) vid AD har testats i två studier. I den ena randomiserades 277 postmenopausala kvinnor med AD till tre olika doser av takrin under 30 veckor. Vid studiestart rapporterade 14,5 procent ERT och de som dessutom fått takrin förbättrades signifikant enligt ett AD-test, jämfört med de som fick takrin enbart [32]. En randomiserad studie av 1 034 kvinnor med AD efter menopaus med liknande upplägg använde donezipil under 12 veckor med eller utan ERT. Den visade också en signifikant bättre effekt av acetylkolinesterashämmaren hos ERT-användarna [26].

Tibolon (en syntetisk steroidprekursor) och raloxifen (en selektiv östrogenreceptormodulator; SERM) är två nyare behandlingar mot klimakteriebesvär/osteoporos respektive osteoporos enbart. Effekterna på centrala nervsystemet är studerade i begränsad omfattning. En randomiserad studie av 22 kvinnor efter menopaus med tibolon eller kontinuerlig behandling med östradiol och noretisteron under 6 månader visade signifikant förbättring av verbalt minne vid båda behandlingarna, men tibolon gav sämre effekt på igenkänning av ord [1]. En studie randomiserade 143 kvinnor efter menopaus till en daglig dos av 60 mg raloxifen, 120 mg raloxifen eller placebo. Efter ett års behandling fanns ingen skillnad mellan grupperna med avseende på verbalt-, visuellt- eller arbetsminne [24]. I en liknande studie där 7 478 kvinnor randomiserades till samma tre behandlingar fanns ingen skillnad mellan grupperna vad gällde kognitiv funktion efter 3 års behandling [46]. Grupperna hade likvärdiga poäng före studien och den får anses ha ett högt bevisvärde.

Östrogenbehandling som prevention mot AD

Tre nyligen publicerade metaanalyser visar likartade resultat, dvs en något minskad risk att utveckla AD för östrogenanvändarna [14,19,44]. Slutsatsen är densamma i dessa tre metaanalyser, nämligen att de ingående studierna har så stora metodologiska brister att några säkra slutsatser inte kan dras. Felkällor är bl a att informationen om typ och duration av HRT är bristfällig. Randomiserade kontrollerade studier efterlyses. En stor översiktsartikel konkluderar att de metodologiska problemen är så stora att en metaanalys inte är möjlig [34].

I tre kohort- och fall–kontrollstudier publicerade 1995 och senare har man visat viss skyddseffekt av östrogenbehandling mot AD med en relativ risk mellan 0,42 och 0,50 (Tabell 3). En nyligen publicerad fall–kontrollstudie gav negativt resultat. Åtminstone två stora randomiserade kontrollerade studier pågår, men resultat föreligger inte ännu [33].

Östrogenbehandling mot depression

Endast en av fem placebokontrollerade studier av östrogenbehandling mot depression i klimakteriet publicerade 1977–1998 gav signifikant positiv effekt. I en översikt drogs slutsatsen att östrogen inte kunde anses effektivare än placebo [15]. En studie av kvinnor kring menopaus, publicerad efter 1995, har visat en positiv effekt av östrogenbehandling mot depression (Tabell 4). Enstaka retrospektiva studier har tidigare visat att östrogen skulle kunnat förstärka effekten av vissa antidepressiva läkemedel (SSRI) vid depression hos kvinnor efter menopaus. En prospektiv randomiserad studie av 568 kvinnor och 262 män visade ingen signifikant bättre effekt av kombinationen östrogen och fluoxetin än med fluoxetin enbart under 12 veckors behandling [2].

I en Cochranereview (stor metaanalys) av studier där kvinnor med depression efter förlossning behandlats med östrogen eller gestagener analyserades studier publicerade 1983–1999. Slutsatsen var att gestagener inte har någon plats i behandlingen av denna form av depression och att underlaget för behandling med östrogen var för litet för en rekommendation [18]. De få studier som fanns visade dock lovande resultat av

östrogenbehandling. En enda randomiserad kontrollerad studie (av godtagbar kvalitet) av östrogenbehandling mot depression efter förlossning har publicerats sedan 1995 [11]. Denna visade en signifikant bättre effekt av östrogen jämfört med placebo (Tabell 4).

Kunskapsluckor

Effekt på centrala nervsystemet av östrogen med eller utan gestagen hos kvinnor kring och efter menopaus.

Östrogen som förebyggande behandling mot demens och depression (långtidsstudier).

Eventuella samverkans effekter mellan östrogen och annan farmakologisk behandling vid demens och depression.

Tabell 1 Kognitiv funktion hos friska, GnRH-behandlade eller postmenopausala kvinnor. RCT och kohortstudier med medelhögt–högt bevisvärde.

Författare/ år	Studie- design	Studie- population	Östrogen- behandling	Kognitiva tester
Sherwin 1996	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 20 v	19 kvinnor med GnRH-beh pga myom (34,2 ± 2,4 år)	Add-back med 0,625 mg ¹¹ CEE dagligen Efter 3 mån GnRH-beh	Weschler memory scale: Paragraph recall, associate learning, visual reproduction, digit span
Matthews 1999	Prospektiv kohortstudie, 6 år	Studie av osteoporotiska frakturer, 9 651 kvinnor (71,7 ± 5,3 år)	13,7% pågående ERT/HRT (21% av dessa) 27,4% tidigare ERT/HRT	¹¹ MMSE (screeningtest för AD) ²¹ Trails B (mental och motorisk snabbhet)
Shaywitz 1999	Randomiserad, dubbelblind, cross-over, Placebo, 3 + 2 + 3 v	46 postmenop kvinnor (50,8 ± 4,7 år)	1,25 mg CEE dagligen	Verbalt och icke- verbalt arbetsminne under pågående ¹⁰ MRI
Duka 2000	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 3 v	37 kvinnor (65 ± 4,9 år) som ej sökt för klim besvär (18 placebo)	100 µg ¹² E ₂ transdermalt dagligen	³¹ BETAM (association) ⁴¹ CANTAB (association) Stroop (siffertest) ⁵¹ RNGT (siffertest) ⁶¹ MRT (rumsligt minne)

¹¹MMSE: Mini-Mental Status Exam; ²¹Trails B: uppmärksamhet, mental flexibilitet m m;
³¹BETAM: Berlin Test of Associative Memory; ⁴¹CANTAB: Cambridge Neuropsychological
Test Automated Battery; ⁵¹RNGT: Random Number Generation Task; ⁶¹MRT: Mental Rotation
Task; ⁷¹TICS: Telephone Interview for Cognitive Status; ⁸¹EBMT: East Boston Memory Test;
⁹¹CASI: Cognitive Abilities Screening Instrument (variant av MMSE); ¹⁰¹MRI: Magnetic
Resonance Imaging; ¹¹CEE: Conjugated Equine Estrogen; ¹²¹E₂: 17β-estradiol.

Resultat	Kommentar, kvalitet
Sign försämring av verbalt minne (paragraph recall, associate learning) av GnRH vilket återställdes med östrogenbehandling. Ingen effekt på övriga tester (visuellt minne)	Blindning beskriven. Kontrollerat för ålder, vikt, socioekonomiskt status. Bortfall, n = 1, förklarat. Grupperna lika vid test på base-line. Två versioner av skalorna för att motverka träningseffekt
Pågående ERT/HRT högre poäng på MMSE vid baseline. Prospektivt ingen effekt på MMSE eller Trails B	Bortfall 23%. Hög ålder. Kontroll för stroke och depression. Skillnad i ålder, utbildning, BMI, rökning mellan grupper. MMSE okänsligt test på friska. Trail B bättre men ej utfört vid base-line. Ej hänsyn till träningseffekt
Sign ökad aktivitet i hjärnregioner viktiga för verbalt arbetsminne (lagring och återskapande) med E jmf med placebo. Ingen effekt på testresultat	Randomisering, blindning beskriven. Bortfall före rand, n = 1, beskrivet. "Intention-to-treat"-analys, n = 10, förklarat. Ej beskrivet när testning skett. Testet OK för att studera aktivering
Sign pos effekt av E på minne och visuospatiala funktioner men ej på frontallobsfunktion	Randomisering och blindning beskriven. Bortfall ej beskrivet. Kontroll för ålder och läsförståelse. Hög ålder. Kontroll för träningseffekt. Verbalt minne ej testat. Kvinnor utan klimakteriebesvär

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare/ år	Studie- design	Studie- population	Östrogen- behandling	Kognitiva tester
Grodstein 2000	Kohortstudie	2 138 kvinnor 70–78 år i Nurses Health Study	33% pågående ERT/HRT (28% av dessa) och 35% tidigare ERT/HRT	⁷⁾ TICS (orientering, verbalt minne) ⁸⁾ EBMT (verbalt minne) Verbal fluency
Rice 2000	Prospektiv kohortstudie, 2 år	The Kame Project, 837 kvinnor (71,4 ± 5,4 år)	15,8% pågående ERT 22,2% tidigare ERT 7,6% HRT	⁹⁾ CASI (MMSE: abstrakt tänkande, tankeflöde, upp- märksamhet, verbalt minne, långtidsminne, orientering m m)

¹⁾MMSE: Mini-Mental Status Exam; ²⁾Trails B: uppmärksamhet, mental flexibilitet m m;
³⁾BETAM: Berlin Test of Associative Memory; ⁴⁾CANTAB: Cambridge Neuropsychological
Test Automated Battery; ⁵⁾RNGT: Random Number Generation Task; ⁶⁾MRT: Mental Rotation
Task; ⁷⁾TICS: Telephone Interview for Cognitive Status; ⁸⁾EBMT: East Boston Memory Test;
⁹⁾CASI: Cognitive Abilities Screening Instrument (variant av MMSE); ¹⁰⁾MRI: Magnetic
Resonance Imaging; ¹¹⁾CEE: Conjugated Equine Estrogen; ¹²⁾E₂: 17β-estradiol.

Resultat	Kommentar, kvalitet
Ingen effect av ERT/HRT på kognition allmänt. Pågående ERT/HRT sign bättre än aldrig ERT/HRT på "verbal fluency"	Kontroll för ålder, utbildning, anv av vitamin E och salicylika. Hög ålder. Tvärsnittsstudie av kognitiv funktion. Telefonintervju ej optimalt
Sign pos effekt av ERT på abstrakt tänkande och flöde (ej verbalt minne) men neg effekt av HRT	Kontroll för ålder, utbildning, språk, kirurgisk menopaus, CASI-poäng vid baseline. Hög ålder. Ej kontroll för träningseffekt

Tabell 2 Kognitiv funktion hos postmenopausala kvinnor med Alzheimer-demens (AD). RCT med medelhögt–högt bevisvärde.

Författare/ år	Studie- design	Studie- population	Östrogen- behandling	Kognitiva tester
Asthana 1999	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 8 v	12 kvinnor med AD, varav 6 placebo (77,6 ± 6,6 år) och 6 ERT (79,5 ± 7,9 år)	Transdermalt 50 µg dagl	Buschke (verbalt minne) Wechsler (verbalt och spatialt minne) Stroop (uppmärksamhet) "Verbal fluency"
Mulnard 2000	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 1 år	97 hysterekt- merade kvinnor med AD, 56–91 år (39 placebo)	0,625 mg (n = 42) alt, 1,25 mg (n = 39) CEE dagligen	¹⁾ ADAS-Cog (verbalt minne) New Dot Test (visuellt minne) Uppmärksamhet Språkförmåga ²⁾ ADCS-CGIC MMSE ³⁾ CDR
Henderson 2000	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 16 v	36 kvinnor med AD, varav 17 placebo (78 ± 1,0 år) och 19 ERT (77 ± 1,4 år)	1,25 mg CEE dagligen hysterekt, övriga 10 mg MPA dagligen i 14 d/mån	ADAS-cog CGIC Wechsler (uppmärksamhet, arbetsminne, verbalt minne m m)
Wang 2000	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 12 v	47 kvinnor med AD, varav 23 placebo (71,0 ± 9,1 år) och 24 ERT (72,6 ± 9,1 år)	1,25 mg CEE dagligen	CASI (variant av MMSE, bl a uppmärksamhet, minne, orientering) CDR

¹⁾ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change; ²⁾CDR: Clinical Dementia Rating Scale; ³⁾ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale.

Resultat	Kommentar, kvalitet
Sign förbättring av uppmärksamhet och verbalt minne med ERT	Blindning och bortfall (n = 2) beskrivet. Hög ålder. Grupperna ej på samma nivå vid base-line. Olika versioner för att motverka tränings-effekt
Ingen sign förbättring av kognitiva funktioner med ERT efter 12 mån	Randomisering, blindning och bortfall (n = 23) beskrivet. Hög ålder. Oklart om grupperna på samma nivå vid base-line. Ej kontroll för träningseffekt
Ingen sign förbättring av ADAS-Cog eller CBIC med ERT/HRT efter 4 eller 16 v. Ej sign, förbättring av verbalt minne	Randomisering, blindning och bortfall (n = 6 vid 4 v) beskrivet. Hög ålder. Ej Wechsler på base-line. Ej kontroll för träningseffekt
Ingen sign förbättring i någon subskala av CASI med ERT	Blindning och bortfall (n = 3) beskrivet. Randomisering ej beskriven. Hög ålder. Grupperna på samma nivå vid base-line. Ej kontroll för träningseffekt

Tabell 3 Risk för AD. Kohort- och fall–kontrollstudier med medelhögt bevisvärde.

Författare/ år	Studie- design	Studie- population	Östrogen- behandling
Tang 1996	Prospektiv kohortstudie Uppföljning 1–5 år	Manhattan Study of Aging. 1 124 kvinnor (74,2 ± 7,0 år). Ej AD: 156 ERT/ 968 non-ERT. AD: 9 ERT/ 158 non-ERT	Mest CEE
Kawas 1997	Prospektiv kohortstudie Uppföljning – 16 år	Baltimore Longitudinal Study of Aging. 514 kvinnor (61,5, range 28–94 år). Ej AD: 230 ERT/ 242 non-ERT. AD: 9 HRT/ 25 non-ERT	Mest peroral. ERT (5% trans- dermal)
Waring 1999	Fall–kontroll- studie Retrospektiv avs duration av ERT	Ur Rochester Epidemiology Projekt. 222 fall (5% ERT), 222 kontr (10% ERT)	Mest CEE (90%) Även lokalt E
Seshadri 2001	Fall–kontroll- studie Uppföljning 2–8 år	Ur General Practice Research Database, UK. 59 fall (15 ERT). 168 kontr (53 ERT). Medel 66,7 resp 65,2 år	Tabl alt trans- dermalt E med eller utan gestagen Pågående: >1 års användning

¹⁾NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association; ²⁾DSM-III-R: Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised.

Mätinstrument	Resultat, relativ risk 95% konfidensintervall	Kommentar, kvalitet
Journaldata, CT, neuro- fysiologiska tester, kriterier enl ¹)NINCDS-ADRD	0,50 (0,25–0,90) använt ERT någon gång. Minskad risk med tid 0,13 (0,02–0,92) om ERT >1 år	Grupperna olika avseende ålder, utbildning, etnicitet, hysterektomi, menopaus. Kort uppföljning. Andelen HRT ej angiven
²)DSM-III-R-kriterier, NINCDS-ADRD- kriterier, neurologisk us, CT	0,46 (0,21–1,00) använt ERT någon gång. Ingen effekt av tid	Ej representativ för befolkningen (högt utbildade, 92% vita). Kontroll för utbildning. Oklart bortfall under uppföljningstiden. Andelen HRT ej angiven
DSM-III-R NINCDS-ADRD	0,42 (0,18–0,96) pågående användning >6 mån. Minskad risk med tid	Kontroll för utbildning, menopaus, paritet. Matchning av ålder och tid i databasen
NINCDS-ADRD- kriterier	1,18 (0,59–2,37) pågående användning av ERT/HRT. Ingen effekt av tid eller typ/ kombination av ERT/HRT	Kontroll för BMI och rökning. Bortfall beskrivet. Blindad AD-diagnostik. Matchning av ålder, läkar- mottagning, inklusionsdatum

Tabell 4 Depression hos kvinnor postpartum och postmenopausalt.
RCT och fall-kontroll-studier med medelhögt bevisvärde.

Författare/ år	Studie- design	Studie- population	Östrogen- behandling
Gregoire 1996	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 6 mån	61 kvinnor med postpartum- depression: 28 placebo (31,5 ± 3,7 år) och 33 ERT (29,6 ± 5,3 år)	Transdermalt E ₂ 200 µg/d i 3 mån, komb med dydrogesteron 10 mg/d i 12 d månad 4–6
López- Jaramillo 1996	Randomiserad, dubbelblind, parallell, placebo, 30 d	20 postmenop kvinnor som sign förbättrats efter 1 mån ERT, varav 10 placebo	1,25 mg CEE dagligen
Bukulmez 2001	Randomiserad, dubbelblind avs HRT, öppen kontroll- grupp utan ERT, 3 mån	60 pm kvinnor (45–60 år) (3 grupper med olika HRT, en grupp med alendronate)	Tibolone eller 0,625 mg CEE komb med 2,5 alt 5 mg MPA kontinuerligt
Soares 2001	Randomiserad, dubbelblind, parallel, placebo, 12 v	45 perimenop kvinnor (FSH >25IU/L): 21 placebo (50,3 ± 3,4 år) och 24 ERT (49,3 ± 3,8 år)	Transdermalt E ₂ 100 µg/d

¹)EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; ²)SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; ³)BDI: Beck Depression Inventory; ⁴)STAI: State-Trait Anxiety Inventory; ⁵)MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

Depressions- diagnos och/ eller -skattning	Resultat	Kommentar, kvalitet
¹⁾ EPDS ²⁾ SADS	Sign förbättring av ERT redan efter 1 mån	Kontroll för ålder, duration av depression, anv av antidepressiva. Bortfall (n = 3) förklarat. Randomisering och blindning beskriven. Svår depression enl EPDS vid base-line
DSM-IV-kriterier ³⁾ BDI	Sign förbättring av E parallellt med en ökning av NO	Kontroll ej beskriven. 0 bortfall. Randomisering och blindning ej beskriven. Wash-out 1 mån före randomisering. Depressionsdiagnos enl DSM-IV. Liten pilotstudie
BDI ⁴⁾ STAI	Samtliga HRT-regimer gav sign förbättring av BDI jmf med base-line. Ingen skillnad mellan regimer. Ingen förbättring i alendronatgruppen	Placebogrupp saknas. Randomisering och blindning ej beskriven. 0 bortfall. HRT-grupperna medelsvår depression vid base-line men alendronatgruppen lätt depression
⁵⁾ MADRS	Sign förbättring av ERT	Bortfall beskrivet (n = 5). Randomisering och blindning beskriven. Grupperna lika av svårighetsgrad av depression (medelsvår–svår) och förekomst av svettningar/vallningar

Referenser

1. Albertazzi P, Natale V, Barbolini C, et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000;36(3):223-9.
2. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1995;5(1):11-7.
3. Asthana S, Craft S, Baker LD, et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease. Results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(6):657-77.
4. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, et al. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.
5. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, et al. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):685-91.
6. Bukulmez O, Al A, Gurdal H, et al. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores. A prospective randomised trial. *Fertil Steril* 2001;75(4):737-43.
7. Carlson LE, Sherwin BB, Chertkow HM. Relationship between mood and estradiol (E₂) levels in Alzheimer's disease (AD) patients. *J Gerontol Psychol Sci* 2000; 55(1):P47-53.
8. Cunningham CJ, Sinnott M, Denihan A, et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1099-103.
9. Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, et al. Association between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology* 2000;54:599-603.
10. Duka T, Tasker R, McGowan. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology* 2000;149(2): 129-39.
11. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996; 347(9006):930-3.
12. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(7):746-52.
13. Henderson VW, Paganin-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54(2):295-301.
14. Hogervorst E, Williams J, Budge M, et al. The nature of the effect of gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101(3): 485-512.

15. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: Where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998; 44(9):798-811.
16. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48(6):1517-21.
17. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85-96.
18. Lawrie TA, Herxheimer A, Dalton K. Oestrogens and progestogens for preventing and treating postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001690.
19. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285(11):1489-99.
20. López-Jaramillo P, Teran E, Molina G, et al. Oestrogens and depression. *Lancet* 1996;348(9020):135-6.
21. Matthews K, Cauley J, Yaffe K, et al. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(5):518-23.
22. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, et al. Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 1997;48:S8-S15.
23. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A randomised controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA* 2000;283(8):1007-15.
24. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, et al. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24(1): 115-28.
25. O'Hara MW. Psychologic and biologic factors in postpartum depression. In: Demers LM, McGuire JL, Phillips A, Rubinow DR, editors. *Premenstrual, Postpartum and Menopausal Mood Disorders*. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg; 1989. p.139-52.
26. Relkin N, Orazem J, McRae T. The effect of concomitant donepezil and estrogen treatment in the cognitive performance of women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52 Suppl 2:397-8.
27. Rice MM, Graves AB, McCurry SM, et al. Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate of cognitive changes in a cohort of older Japanese American women: The Kame Project. *Arch Intern Med* 2000;160(11): 1641-9.
28. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58(3):435-40.
29. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, et al. Effects of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 1999;281: 1197-1202.
30. Sherwin BB, Tulandi T. Add-back estrogen reverses cognitive deficits induced

- by a gonadotropin-releasing-hormone-agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2545-9.
31. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;87:20S-26S.
32. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:1580-4.
33. Shumaker SA, Reboussin BA, Espeland MA, et al. The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS): A trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Control Clin Trials* 1998;19:604-21.
34. Skoog I, Gustafson D. HRT and dementia. *J Epidemiol Biostat* 1999;4(3):227-51.
35. Smith CA, McCleary CA, Murdock GA, et al. Lifelong estrogen exposure and cognitive performance in elderly women. *Brain Cogn* 1999;39:203-18.
36. Soares C, Almeida O, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
37. Sundström I, Bäckström T, Wang M, et al. Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:206-20.
38. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
39. Thomas T. A role for estrogen in the primary prevention of Alzheimer's disease. *Climacteric* 2001;4:102-9.
40. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. Effects of estrogen on cognition, mood and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000;54(11):2061-6.
41. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;52:965-70.
42. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:98-111.
43. Yaffe K, Grady D, Pressman A, et al. Serum estradiol levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:816-21.
44. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279(9):688-95.
45. Yaffe K, Lui L-Y, Grady D, et al. Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound oestradiol concentrations. *Lancet* 2000;356:708-12.
46. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344(16):1207-13.

6. Förebyggande behandling

Östrogenbehandling var från början framför allt avsett att lindra de symtom som kan uppträda efter menopaus. Senare har emellertid uppmärksamheten även riktats mot sjukdomar som tilltar med stigande ålder, framför allt hjärt-kärlsjukdom och benbrott. Man har sett dem som direkt sammankopplade med minskad östrogenhalt i kroppen.

I följande två avsnitt granskas litteraturen om sambandet mellan tillförsel av östrogen och benskörhet och risk för frakturer å ena sidan samt hjärt-kärlsjukdom å den andra. Med anknytning till hjärt-kärlavsnittet granskas i ett tredje avsnitt risken för venös tromboembolism (blodpropp i vener) i samband med östrogenbehandling.

HRT och benskörhet samt risk för frakturer

Ett projekt om osteoporos (benskörhet) pågår inom SBU. Projektgruppen kommer att ytterligare analysera sambandet östrogen, osteoporos och frakturrisk. Man kommer också att beskriva absolut risk för flera olika behandlingsgrupper.

Sammanfattning och slutsatser

Skelettet omsätts regelbundet under hela det vuxna livet genom en process där nedbrytning av ben efterföljes av nybildning i ett noga reglerat samspel mellan benvävnadens celler. Östrogen påverkar bland många andra faktorer direkt och indirekt dessa celler.

De kontrollerade randomiserade studier som tillkommit har givit svårtolkade resultat med olika effekt av HRT på yngre och äldre kvinnor. Det synes som om HRT hos yngre kvinnor har en förebyggande effekt på benbrott, liksom på benmassan. Effekten för äldre kvinnor är inte lika gynnsam. De flesta studierna har pågått kortare tid än 5 år, och det finns

inga studier för personer i högre åldrar (över 80 år). Vissa frågor har också uppkommit om vilket inflytande behandlingens längd har på benmassa eller frakturrisk.

- HRT kan minska risken för benbrott, framför allt hos kvinnor under 60 år. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Kontinuerlig tillförsel av östrogen kan bevara benmassan kring menopausen. Få studier har följt kvinnor under lång tid. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Kunskapsläget är fortfarande oklart om HRT verkligen förebygger benbrott hos äldre kvinnor. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Ett stort antal faktorer bidrar till att mängden benvävnad i skelettet minskar med åldern, vilket medför benskörhet (osteoporos) och ökad risk för frakturer. Den minskande produktionen av östrogen efter menopaus leder till förlust av benmassa, försämrad uppbyggnad och nedsatt hållfasthet av skelettet. Många andra faktorer spelar också roll för denna utveckling.

Det har varit naturligt att studera effekten av HRT på benmassan och förekomst av frakturer efter menopaus. Så gott som alla epidemiologiska observationsstudier visade färre frakturer under pågående behandling med östrogen. Risken för fraktur beräknades halveras om behandlingen påbörjades i 50-årsåldern men med en tendens till minskande effekt med ökad tid efter avslutad behandling. Inga randomiserade kontrollerade studier förelåg.

Den effekt östrogen har på benmassan utvärderades i 21 olika prospektiva randomiserade studier. Dessutom omnämndes flera observationsstudier som visat ett minskat antal frakturer vid östrogenbehandling. Dessa visade också en tendens till att effekten avtog ju längre tid som

gick efter avslutad behandling. Det fanns förhållandevis få data om effekten vid högre åldrar.

Tillkommande kunskap

Sökmetod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1995–april 2001 med söktermer (MeSH) för östrogen (Estrogen replacement therapy och olika estrogens) i kombination med söktermer (MeSH och textord) för frakturer. Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier samt studier med kontrollgrupp.

Effekt på benmassa och frakturer

Ytterligare studier där bestämning av benmassan varit mät punkt har publicerats, de flesta med en observationstid på mindre än 4 år. De visar i huvudsak samma resultat som tidigare, nämligen att HRT bibehåller benmassan så länge som behandlingen pågår. Effekten synes emellertid avta efter avslutad HRT.

Viktigare än att bestämma benmassan, som är ett mått på skelettets mineralisering, är att studera HRT:s förebyggande effekt på frakturer. De frakturer som spelar störst roll är de som drabbar lårbenshalsen (höftleden), kotfrakturer och frakturer i handleden.

De flesta av de nya randomiserade studierna har haft benmassa som huvudsakligt studieobjekt. Flertalet har dock registrerat förekomst av frakturer, även om endast effekten på benmassan publicerats. Den påverkan på benmassa och frakturer som visats i dessa undersökningar har sammanställts av två engelska forskare i en metaanalys (Tabell 1) [22]. Dessa har inhämtat frakturdata för de patienter som ingått i studierna, även om sådana data tidigare inte publicerats. Därigenom har ytterligare åtta av studierna kunnat ingå i metaanalysen om effekten av HRT på frakturer. Analysen visade totalt en 27 procents minskning av kliniska frakturer (ej kotfrakturer) med riskratio 0,73 (0,56–0,94).

I metaanalysen spelar den stora HERS-studien en dominerande roll, eftersom den omfattade 1 380 kvinnor i behandlingsgruppen och 1 383 i kontrollgruppen [11]. Nära en tredjedel av samtliga kvinnor ingick i metaanalysen. (Tabell 2, där även antalet frakturer anges). Framför allt undersöktes kvinnornas cirkulationssystem, eftersom effekten på hjärtsjukdom var det primära mått som studerades. Medelåldern för de kvinnor som deltog i studien var över 60 år. Studien visade under 49 månader ingen effekt av östrogentillförsel på förekomst av frakturer.

En annan studie som påverkade metaanalysen i stor omfattning hade frakturreduktion som primärt mått [14]. Den omfattade 502 kvinnor i behandlingsgruppen och 504 i kontrollgruppen. Medelåldern var 50 år och studien pågick i 60 månader. Den visade en positiv men inte signifikant effekt på frakturförekomst. Liknande resultat visade en studie som omfattade 466 kvinnor i behandlingsgruppen och 110 i kontrollgruppen [21].

Detaljerade resultat av metaanalysen återges i Tabell 3. Sammantaget visade de 22 studierna en relativ risk för fraktur av 0,73 (0,56–0,94) för patienter med HRT. De 14 studier som avsåg kvinnor med en medelålder under 60 år visade en större riskreduktion, relativ risk 0,67 (0,46–0,98), medan de 8 studier som avsåg kvinnor med en medelålder över 60 år visade en icke signifikant reduktion av risken – riskratio 0,88 (0,71–1,08). Om endast de 18 placebokontrollerade studierna togs med erhöles ett liknande resultat.

I 14 studier användes höft- eller handledsfrakturer som mått och i dessa var reduktionen av risk signifikant – riskratio 0,60 (0,40–0,91). Samma skillnad förelåg mellan yngre kvinnor (8 studier) och äldre (6 studier) som i totalmaterialet. Det är av intresse att de 14 studier där frakturdata var publicerade sammantaget visade en signifikant riskreduktion – riskratio 0,65 (0,26–0,79) – medan de 8 studier där data om frakturförekomsten erhöles först efter särskild förfrågan inte visade någon signifikant riskreduktion – riskratio 1,09 (0,65–1,81).

Det är flera problem med metaanalysen. Mest anmärkningsvärt är kanske att de tre största studierna, omfattande nära halva materialet,

inte visade någon statistiskt säkerställd effekt av behandlingen. Ett annat problem är att observationstiden är förhållandevis kort, mellan 12 och 120 månader, medan HRT i avsikt att förebygga fraktur pågår under längre tid. Ytterligare problem är att man funnit effekt hos yngre kvinnor, men inte hos äldre, medan de frakturer som man framför allt vill förebygga har sin högsta incidens hos äldre kvinnor (för höftfrakturer i åttioårsåldern).

Effekterna på absolut fraktureduktion kommer att diskuteras i SBU:s osteoporosrapport.

Annan medicinering mot osteoporos har visats vara mest effektiv hos kvinnor med låg benmassa. Endast tre av de ovan nämnda studierna av HRT i avsikt att förebygga fraktur avsåg kvinnor med låg benmassa. Dessa studier var förhållandevis korta och visade inte någon statistiskt säker riskreducerande effekt av HRT.

Bestämning av benmassa är ett surrogatmått för frakturer. Andra sådana mått är bestämning av balans eller falltendens. En studie av 116 kvinnor i 45 till 70 års ålder som hade behandlats med HRT efter nyligen inträffad handledsfraktur visade att HRT inte ökade muskelstyrka eller balans i förhållande till kontrollerna [3]. Inte heller framkom någon skillnad i antalet fall. SBU:s osteoporosprojekt kommer att analysera fler studier av fall och påverkan på balans.

Läkemedel med liknande verkan som östrogen, selektiva östrogen-receptormodulerare (SERM; Raloxifen), har bedömts i en stor multicenterstudie med kotfrakturer som mått [8]. I en randomiserad, kontrollerad studie av 7 705 kvinnor med en medelålder av 66 år fann man 30 procents lägre incidens av kotfrakturer för de kvinnor som behandlats med en dos av 60 mg i 3 år (6,6 procent kotfrakturer) i förhållande till kontroller (10,1 procent) samt en ännu lägre incidens vid en dos av 120 mg (5,4 procent). Några säkra data om reduktion av andra frakturer har inte publicerats.

Kunskapsluckor

Effekt av östrogen på benvävnad och frakturrisk hos äldre kvinnor, upp till mer än 80 års ålder.

Hur länge effekten av HRT på benmassa och frakturrisk kvarstår efter avslutad behandling.

Eventuell samverkan mellan östrogen och andra åtgärder mot ben-skörhet, framför allt sådana som har med livsstil att göra: fysisk aktivitet, kostens sammansättning och rökning.

Inverkan av nya östrogenliknande preparat på benmassa och frakturrisk i relevanta åldersgrupper.

Tabell 1 Beskrivning av studier.

BMD anger bentäthet; CAD kranskärslsjukdom; NA ej tillgängliga data.

Källa, år	Längd, månader	Studiepopulation
Aitken et al 1973	12	Friska kvinnor med hysterektomi och dubbelsidig ooforektomi
Mosekilde et al 2000	60	Friska kvinnor, 3–24 månader efter menopaus
Weiss et al 1999	24	Kvinnor som genomgått hysterektomi och som haft vasomotoriska symtom
Genant et al 1997	24	Kvinnor, 6–48 månader efter menopaus; BMD med 2 standardavvikelser
Eiken et al 1997	96	Friska kvinnor, 6–24 månader efter menopaus
Cheng et al 2000	12	Friska kvinnor <5 år efter menopaus
Eli Lilly 2001**	40	Friska kvinnor som genomgått hysterektomi; normal BMD
Bjarnason och Christiansen 2000	36	Friska kvinnor efter menopaus

* Uttryckt som medelvärde, medelvärde (SD), eller medelvärde (spridning);

** Torgerson och Bell-Syer kommuniserade skriftligt i oktober 2000 med Michael Draper, MD Eli Lilly;

*** Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions.

	Ålder, år*	Typ av östroge	Anv av proges- teron	Utfalls- mått
	50 (1,0)	Mestranol (20 mg oralt)	Nej	BMD
	50 (2,8)	Östradiol (1 eller 2 mg oralt)	Ja	Frakturer
	51 (4,0)	Östradiol (0,025–0,1 mg med plåster)	Nej	BMD
	51 (0,4)	Esterifierad östrogen (0,3–1,25 mg oralt)	Nej, men kalcium har använts	BMD
	52	Östradiol	Ja	BMD
	53 (50–57)	Östradiol (2 mg oralt)	Ja	BMD
	53	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt)	Nej	BMD
	53 (3,0)	Östradiol (1–2 mg oralt)	Ja	BMD

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

BMD anger bentäthet; CAD kranskärslsjukdom; NA ej tillgängliga data.

Källa, år	Längd, månader	Studiepopulation
Komulainen et al 1998	60	Friska kvinnor 6–24 månader efter menopaus; normal BMD
Nachtigall et al 1979	120	Kvinnor som vårdas på sjukhus >2 år efter menopaus
Ravn et al 1999	48	Friska kvinnor >6 månader efter menopaus; yngre än 60 år
PEPI*** 1996	36	Friska kvinnor 1–10 år efter menopaus; normal BMD
Stevenson och Lees 2000	24	Friska kvinnor efter menopaus
Delmas et al 2000	24	Friska kvinnor >1 år efter menopaus; normal BMD
Lindsay och Tohme 1990	24	Kvinnor efter menopaus med >1 kotfraktur och låg BMD
Wimalawansa	48	Kvinnor med etablerad osteoporos (>1 kotfraktur)
Alexandersen et al 1999	22	Friska kvinnor efter menopaus med låg BMD
Orr-Walker et al 2000	48	Kvinnor med primär överfunktion av bisköldkörtlarna

* Uttryckt som medelvärde, medelvärde (SD), eller medelvärde (spridning);

** Torgerson och Bell-Syer kommuniserade skriftligt i oktober 2000 med Michael Draper, MD Eli Lilly;

*** Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions.

	Ålder, år*	Typ av östroge	Anv av proges- teron	Utfalls- mått
	53 (52–53)	Östradiolvalerat (2 mg oralt)	Ja	BMD
	55	Konjugerad östrogen (2,5 mg oralt)	Ja	NA
	55	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt) eller östradiol (2 mg oralt)	Ja	BMD
	56 (0,3)	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt)	Ja	BMD
	56 (4,7)	Östradiol (1–2 mg oralt)	Ja	BMD
	58 (5)	Östradiol (1 mg oralt)	Ja, med kalcium	BMD
	62 (2,0)	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt)	Ja, med kalcium	BMD
	65 (0,9)	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt)	Ja, med kalcium	BMD
	65 (2,2)		Ja, med kalcium	BMD
	66 (3,5)	Konjugerad östrogen (0,625 mg oralt)	Ja	BMD

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

BMD anger bentäthet; CAD kranskärslsjukdom; NA ej tillgängliga data.

Källa, år	Längd, månader	Studie-population
Herrington et al 2000	38	Kvinnor med CAD
Hulley et al 1998	49	Kvinnor med etablerad CAD; >5 år efter menopaus
Recker et al 1999	42	Friska kvinnor; medelhög BMD T-mätvärde –3,5 i lårbenet
Mulnard et al 2000	12	Kvinnor som genomgått hysterektomi; mild till medelsvår Alzheimers sjukdom

* Uttryckt som medelvärde, medelvärde (SD), eller medelvärde (spridning);

** Torgerson och Bell-Syer kommunicerade skriftligt i oktober 2000 med Michael Draper, MD Eli Lilly;

*** Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions.

	Ålder, år*	Typ av östroger	Anv av proges- teron	Utfalls- mått
	66 (7,0)	Konjugerad östroger (0,625 mg oralt)	Ja	Fortskridande CAD
	67	Konjugerad östroger (0,625 mg oralt)	Ja	Hjärtinfarkt eller annan kranskärls- sjukdom
	73 (5,0)	Konjugerad östroger (0,3 mg oralt)	Ja, med kalcium	BMD
	75 (7,0)	Konjugerad östroger (0,625 och 1,25 mg oralt)	Nej	Fortskridande Alzheimers sjukdom

Tabell 2 Relativ riskplot av studierna [22].

Källa/år	Antal frakturer/ totalt antal behandlade		Vikt av varje studie, %	Relativ risk (95% konfidensintervall)
	HRT	Kontroll- grupp		
Aitken et al 1973	0/68	2/66	0,7	0,19 (0,01–3,97)
Mosekilde et al 2000	27/502	39/504	14,8	0,70 (0,43–1,12)
Weiss et al 1999	3/129	1/46	1,3	1,07 (0,11–10,03)
Genant et al 1997	3/303	2/102	2,0	0,51 (0,09–13,01)
Eiken et al 1997	1/100	6/51	1,5	0,09 (0,01–0,69)
Cheng et al 2000	1/40	1/40	0,9	1,00 (0,06–15,44)
Eli Lilly 2001*	12/158	3/152	3,8	3,85 (1,11–13,37)
Bjarnason och Christiansen 2000	4/112	1/41	1,4	1,46 (0,17–12,72)
Komulainen et al 1998	13/232	27/232	10,6	0,48 (0,25–0,91)
Nachtigall et al 1979	0/84	6/84	0,8	0,06 (0–1,34)
Ravn et al 1999	5/110	39/502	6,4	0,59 (0,24–1,45)
PEPI** 1996	21/701	6/174	6,5	0,87 (0,36–2,12)
Stevenson och Lees 2000	10/466	3/110	3,6	0,79 (0,22–2,81)
Delmas et al 2000	1/90	2/45	1,1	0,25 (0,02–8,68)
Lindsay och Tohme 1990	1/25	2/25	1,2	0,50 (0,05–5,17)
Wimalawansa 1998	1/18	1/18	0,9	1,00 (0,07–14,79)
Orr-Walker et al 2000	2/11	1/12	1,3	2,18 (0,23–20,84)
Alexandersen et al 1999	2/51	6/49	2,5	0,32 (0,07–1,51)
Herrington et al 2000	13/204	15/105	9,2	0,45 (0,22–0,90)
Hulley et al 1998	130/1 380	138/1 383	24,0	0,94 (0,75–1,19)
Recker et al 1999	7/64	6/64	5,2	1,17 (0,41–3,28)
Mulnard et al 2000	1/81	0/39	0,6	1,46 (0,06–35,13)
Total	258/4 929	307/3 845	100,0	0,73 (0,56–0,94)

* Torgerson och Bell-Syer kommunikerade skriftligt i oktober 2000 med Michael Draper, MD Eli Lilly;

** Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions.

Tabell 3 Känslighets- och subgruppsanalyser av effekter av HRT vid användning av olika inklusions- och exklusionskriterier.

Jämförelse av effekter på benbrott	Antal studier	Beräknad effekt (med random effects model) (95% konfidensintervall)	p-värde
Alla studier	22	0,73 (0,56–0,94)	0,02
Kvinnor <60 y	14	0,67 (0,46–0,98)	0,03
Kvinnor ≥60 y	8	0,88 (0,71–1,08)	0,22
Alla placebokontrollerade studier	18	0,74 (0,55–1,00)	0,05
Kvinnor <60 y	12	0,70 (0,44–1,10)	0,12
Kvinnor ≥60 y	6	0,79 (0,53–1,19)	0,26
Alla studier med höft- eller handledsfrakturer	14	0,60 (0,40–0,91)	0,02
Kvinnor <60 y	8	0,45 (0,26–0,79)	0,005
Kvinnor ≥60 y	6	0,88 (0,47–1,59)	0,63
Alla studier med publicerade frakturdata	14	0,64 (0,47–0,86)	0,003
Alla studier med opublicerade frakturdata	8	1,09 (0,65–1,81)	0,74

Referenser

1. Aitken JM, Hart DM, Lindsay R. Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *BMJ* 1973;3:515-8.
2. Alexandersen P, Juel Riis B, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3013-20.
3. Armstrong AL, Osborne J, Coupland CAC, et al. Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in post-menopausal women. *Clin Sci* 1996;91:685-90.
4. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000;26:564-9.
5. Cheng S, Sipilä S, Puolakka H, et al. Effects of hormone replacement therapy and high impact physical exercise on bone/muscle ratio in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:175.
6. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, et al. A combination of low doses of 17β -estradiol and norethisteron acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:177-87.
7. Eiken P, Pors Nielsen S, Kolthoff N. Effects on bone mass after eight years of hormonal replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:702-7.
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene; results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
9. Genant HK, Lucas J, Weiss, et al. For the Estratab/Osteoporosis Study Group. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997;157:2609-15.
10. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
12. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; A 5-year randomised trial. *Maturitas* 1998;31:45-54.
13. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;76:290-5.
14. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sörensen OH, 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.

15. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. For the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *JAMA* 2000;283:1007-15.

16. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al. Replacement Therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979;53:277-81.

17. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:2161-6.

18. Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention (PEPI) Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996;276:1389-96.

19. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: Four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized,

controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:935-42.

20. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, et al. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.

21. Stevenson JC, Lees B. Bone-conserving effects of oestrogen are dose-dependent for age and time since menopause. *Osteoporos Int* 2000;11:25.

22. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.

23. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94:330-6.

24. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-26.

HRT och hjärt-kärlsjukdom

Sammanfattning och slutsatser

Kranskärslssjukdom är ett minst lika vanligt och hotande tillstånd hos kvinnor som hos män. Hos kvinnor över 60 år är hjärtinfarkt den vanligaste dödsorsaken. Att hjärt-kärlsjukdom ökar hos kvinnor med stigande ålder har lett till att man antagit att det finns ett samband med de lägre östrogennivåerna hos den äldre kvinnan. Östrogen har också flera kända effekter på kärlen, vilket skulle kunna förklara ett sådant samband.

Endast en prospektiv, randomiserad studie om inverkan av HRT på sjukdom i hjärta och kärl har publicerats efter den tidigare rapporten. Den berör sekundär prevention och visar ingen minskning av antalet händelser.

Fortfarande finns ingen motsvarande studie om primärprevention.

- Någon säkerställd effekt av östrogenbehandling på förekomsten av kranskärslssjukdom eller slaganfall finns inte. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- För kvinnor utan hjärt-kärlsjukdom finns endast ett mycket begränsat vetenskapligt underlag när det gäller effekt av östrogenbehandling. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Kranskärslssjukdom är ett minst lika vanligt och hotande tillstånd hos kvinnor som hos män. Fram till 65 års ålder har hjärt-kärlsjukdomarna inte samma framträdande roll hos kvinnor som hos män, men i åldrarna mellan 60 och 70 år sker en förändring. Denna medför att hos kvinnor över 60 år är hjärtinfarkt den vanligaste dödsorsaken. Insjuknandet i hjärtinfarkt hos kvinnor i åldrarna mellan 60 och 70 år motsvarar insjuknandet hos 10 år yngre män. Den ökande förekomsten av hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor med stigande ålder och den mindre framträdande rollen i yngre åldrar jämfört med män har lett till antagandet

att det finns ett samband med de lägre östrogennivåerna hos den äldre kvinnan.

Den tidigare SBU-rapporten redovisade kända bakgrundsfakta om epidemiologi, kön samt förekomst av hjärt-kärlsjukdom och slaganfall liksom kända och hypotetiska effekter av östrogen på hjärta och kärl. Den slutliga litteraturbedömningen omfattade sammanlagt 27 studier (varav 9 slaganfallstudier). Hälften av de studier som avsåg sambandet mellan hjärt-kärlsjukdom och östrogen var kohortstudier och den andra hälften fall-kontrollstudier. För slaganfall var majoriteten kohortstudier. Det fanns ingen randomiserad studie av tillräcklig kvalitet.

Samtliga studier var av observationstyp. Parallellt med en lägre hjärt-kärlsjuklighet hos de kvinnor som fick östrogenbehandling redovisades såväl lägre totalmortalitet som mortalitet i cancer. Den observerade effekten på dödlighet i hjärt-kärlsjukdom kunde därför åtminstone delvis bero på att de grupper av kvinnor som fått östrogenbehandling ej var jämförbara med kontrollgrupperna. De slutsatser som hade dragits i studierna vilade därför på en svag vetenskaplig grund. Den samlade bedömningen var att mer säkra slutsatser om en eventuell positiv effekt hos kvinnor med befintlig hjärt-kärlsjukdom ej kunde dras, förrän resultat av randomiserade kontrollerade studier hade redovisats.

Tillräcklig vetenskaplig dokumentation fanns således inte för att rekommendera östrogenbehandling till kvinnor efter eller i samband med klimakteriet i syfte att förhindra utveckling eller försämring av hjärt-kärlsjukdom. Inte heller visades att östrogentillförsel skulle ha en negativ effekt på kvinnans hjärt-kärlsystem. Det fanns inte heller några belegg för att östrogenbehandling skulle påverka insjuknandet i slaganfall.

Tillkommande kunskap

Sökmetod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1995–april 2001. Söktermer (MeSH) användes för östrogen (Estrogen replacement therapy och estrogens/therapeutic use) i kombination med söktermerna

för "cardiovascular diseases". Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier, kohortstudier, case control studier, cross sectional studier samt prospektiva respektive retrospektiva studier.

Två av varandra oberoende experter, bägge med specialkunskap inom gruppen hjärt-kärlsjukdomar och med forskningserfarenhet om köns-perspektiv, granskade listor, sammanfattningar och fulltextdokument. Efter denna genomgång kvarstod 27 artiklar för en utvidgad kritisk granskning. Av dessa studier hade 14 ett medelhögt till högt bevisvärde. Studier som inkluderades omfattade såväl hjärtats (sju studier) som hjärnans kärl (slaganfall) (sex studier) och övrig perifer kärlsjukdom (en studie).

Endast en prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad studie med hjärtinfarkt och hjärtdöd som effektvariabel, har genomförts och publicerats under de år litteraturgranskningen omfattar. Tyngdpunkten i granskningen har därför legat på de rapporter som utgått från denna studie.

Diskussionen om representativiteten av de grupper som ingick i de observationsstudier, som utgjorde underlaget i den tidigare rapporten har varit omfattande. Osäkerheten i tolkningen av dessa och de nya observationsstudierna kvarstår.

Hjärtat och dess kranskärl

Ny bakgrundskunskap tyder på att inflammatorisk aktivitet samvarierar med risk att insjukna i akut hjärt-kärlsjukdom. Flera studier har visat att C-reaktivt protein (CRP) är en riskfaktor för utveckling av akut hjärt-kärlsjukdom. Östrogen kan möjligen ha en negativ inverkan på hjärt-kärlsystemet via en i vissa studier påvisad förhöjd CRP-nivå i samband med östrogenbehandling.

Två randomiserade studier har tillkommit (Tabell 1) liksom två kohortstudier (Tabell 2) och tre fall-kontrollstudier (Tabell 3) med medelhögt till högt bevisvärde.

De två randomiserade studierna är dels HERS-studien, där effekterna av 0,625 mg konjugerat östrogen i kombination med 2,5 mg medroxyprogesteronacetat jämförts med placebo [8], dels en studie som använde angiografisk teknik för bedömning [6].

Antalet patienter i HERS-studien var 2 763 kranskärslsjuka kvinnor vid 20 kliniska centra i USA som följdes under 4,1 år. Primär effektvariabel var icke dödlig hjärtinfarkt eller död relaterad till kranskärslsjukdom. Jämförelse mellan aktiv behandling och placebo gav en relativ risk på 0,99 med ett konfidensintervall på 0,80 till 1,22. Ingen påvisbar positiv eller negativ effekt förelåg således. En signifikant tidstrend redovisades dock med mer händelser första året och färre händelser år 4 respektive 5.

Den andra randomiserade studien använde som effektvariabel en eventuell skillnad i kranskärslvidd på 0,05 mm vid kranskärslröntgen. Studien omfattade 309 kvinnor i USA som vid studiens start hade minst en kranskärlsförträngning påvisad vid angiografi. Någon skillnad mellan grupperna (behandling med konjugerat östrogen, konjugerat östrogen + medroxyprogesteronacetat respektive placebo) förelåg inte. Några säkra slutsatser går ej att dra då kranskärslvidden inte ger någon information om vare sig kärlväggsstruktur eller kärlspänning. De är inte heller nödvändigtvis korrelerade till symtom eller klinisk bild.

En av kohortstudierna utgör en uppdatering av en av studierna i den tidigare rapporten och tillför inte något nytt. Studier saknas fortfarande om primärprevention hos högriskpersoner motverkar kranskärslsjukdom.

Sammanfattningsvis ger de aktuella studierna ingen ny information jämfört med den tidigare rapporten.

Hjärnans kärl

En randomiserad studie (Tabell 4), två kohortstudier (Tabell 5) och tre fallkontrollstudier (Tabell 6) med medelhögt till högt bevisvärde har tillkommit. Ett måttligt starkt vetenskapligt underlag visar inget samband med insjuknande i slaganfall hos kvinnor med befintlig hjärt-kärlsjukdom vid östrogenbehandling. Ett begränsat vetenskapligt underlag visar

inga säkra hållpunkter vare sig för ökad eller minskad risk att insjukna i slaganfall hos kvinnor utan kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom.

Perifer artärsjukdom

I den ovan relaterade HERS-studien finns också en rapport om risk för perifer artärsjukdom [7]. Inga bevis redovisas för att östrogenbehandling skulle ha någon verkan (Tabell 7).

Kunskapsluckor

Användning av naturligt östrogen, dvs β -östradiol, i förebyggande avsikt för att motverka hjärtinfarkt och slaganfall. Behandlingstraditionen i hela Europa bygger på användning av sådana preparat.

Inverkan av långvarig östrogenbehandling på förekomst av sjukdom i hjärta och kärl.

Inverkan av östrogen i olika former på normala kärl, på åderförkalkningsprocessen och på de av blodets olika element som är av betydelse för kärlförändringar.

Tabell 1 Hormonbehandling och risk för hjärt-kärlsjukdom. Sammanställning av RCT med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Inklusion	Primär effekt- variabel	Intervention
Hulley 1998	2 763 kvinnor, 20 kliniska centra i USA HERS-studien <80 år (67 ± 7)	Postmenopausal Krans- kärlsjukdom	Icke fatal AMI eller CHD död	Oral behandling med 0,625 mg KE + 2,5 mg MPA (HRT) eller placebo Medeluppföljning 4,1 år
Herrington 2000	309 kvinnor, 6 kliniska centra i USA 66 ± 7 år	Postmenopausal ≥1 stenoser som är ≥30% på QCA	Minimal krans- kärlsdiameter på QCA	Oral behandling med 0,625 mg KE (ERT) eller 0,625 mg KE + 2,5 mg MPA (HRT) eller placebo Medeluppföljning 3,2 ± 0,6 år

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

	Antal händelser	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Kommentar
	172 aktiv- 176 placebo- behandling	0,99 (0,80–1,22)	Signifikant tidstrend; mer händelser år 1 och färre år 4 och 5
	1,87 ± 0,02 mm	Ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Lumendimension ger ingen information om kärlväggsstruktur och dess tonus. Ingen skillnad i kliniska händelser
	1,84 ± 0,02 mm	Power 80% för att upptäcka differens på 0,054 mm mellan behandlig och placebo	
	1,87 ± 0,02 mm		
	248/309 (80%) QCA uppföljda		

Tabell 2 Hormonbehandling och risk för hjärt-kärlsjukdom. Sammanställning av kohortstudier med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Uppläggning: Storlek kohort/ uppföljning; data; behandling	Händelsetyp
Folsom 1995	Iowa Women's Health Study, Iowa, USA 1986–91 55–69 år	41 070 kvinnor med giltigt körkort/5 år Enkät, döds- orsaksregister Fr a oral ERT	Totalmortalitet CHD-mortalitet (ICD-9 410–14,429.2) Annan CVD (ICD-9 resten av 390–459) Stroke mortalitet (ICD-9 430–38) Cancermortalitet (ICD-9 140–239)
Grodstein 1997–2000	Nationellt urval av amerikanska sjuksköterskor Nurses' Health Study, USA 1976–96 30–75 år	70 533 sjuk- sköterskor/≤20 år Enkäter, journaldata ERT och HRT	IHD-morbiditet (icke fatal AMI + koronardöd) CVD-mortalitet Total mortalitet

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

Antal händelser	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Konfounder- justering	Kommentar
Totalmortalitet 1 931	C 0,78 (0,65–0,94) P 0,93 (0,84–1,04)	Ålder, civilstånd, fysisk aktivitet, hypertoni, diabetes, BMI, midje–höft ratio, rökning, alkohol- konsumtion	Vid exklusion av kvinnor med baseline cancer eller hjärtsjukdom försvinner signifikanserna! Selektion av kvinnor med körkort
CHD mortalitet 381	C 0,74 (0,48–1,12) P 0,65 (0,50–0,85)		
Annan CVD 152	C 0,44 (0,19–1,01) P 0,73 (0,50–1,09)		
Stroke mortalitet 90	C 1,31 (0,64–2,67) P 0,97 (0,59–1,07)		
Cancermortalitet 951	C 0,77 (0,60–1,00) P 1,11 (0,96–1,29)		
IHD-sjukta 1 258	IHD-morbiditet: Pågående östrogen 0,61 (0,52–0,71) Tidigare östrogen 0,82 (0,72–0,94)	Ålder, menopaus- ålder, BMI, rökning, hypertoni, diabetes, hög kolesterolnivå, infarkthereditet	Uppdateringar av tidigare rapporter (2 rapporter), fler händelser, motsvarande resultat
CVD-dödsantal 461	CVD-mortalitet: Pågående östrogen 0,47 (0,32–0,69) Tidigare östrogen 0,99 (0,75–1,30)		
Totalt dödsantal 3 637	Total mortalitet: Pågående östrogen 0,63 (0,56–0,70) Tidigare östrogen 1,03 (0,94–1,12)		

Tabell 3 Hormonbehandling och risk för hjärt-kärlsjukdom. Sammanställning av fall-kontrollstudier med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; Data; behandling	Händelsetyp
Varas- Lorenzo 2000	Allmänpraktiker- forskningsdatabas, United Kingdom (164 769 kvinnor) 1991–95 50–74 år (Kvinnor med kardiovaskulära, cerebrovaskulära, tumör-, blodlevrings- störnings-, vaskulit- och alkoholrelaterade sjukdomar uteslöt)	Populationsbaserad 1 013 fall/5 000 kontroller Databas, journaler, allmänpraktikerenkät ERT och HRT Fr a oral behandling med KE	AMI 1
Sidney 1997	Kaiser Permanente Medical Care Program, 10 medicinska centra, Kalifornien, USA 1991–94 45–74 år	Alla kvinnor anslutna till Kaiser Permanente Medical Care Program (antal kvinnor ej angivet) 438 fall/438 kontroller Databasregister, intervjuer ERT och HRT med KE	AMI 1
Grodstein 1999	Uppsala sjukvårdsregion, 6 län, Sverige 1987–95 35–75 år	Populationsbaserad kohort (11 231 kvinnor) Fall-kontroll i kohorten Fall 213 Mediumöstroger jämfördes med lågdos- östroger Enkät Fr a HRT med östradiol	AMI ICD-9 410

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östroger; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östroger;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östroger enbart;
HRT = östroger + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Konfounder- justering	Kommentarer
AMI 1 morbiditet: Pågående/nylig östrogen 0,72 (0,59–0,89) Tidigare 0,73 (0,51–1,03) E 0,52 (0,35–0,78) E + G 0,79 (0,59–1,08) ≤4 mån 0,90 (0,54–1,5) >1 år 0,68 (0,53–0,86) Oralt E 0,66 (0,50–0,88) TD E 0,75 (0,47–1,21) Låg dos: <0,625 KE 0,96 (0,55–1,65) ≥medeldos: ≥0,625 KE 0,63 (0,46–0,86)	Ålder, tidigare HRT, hypertoni, diabetes, rökning, fetma, högt kolesterol, CHD-hereditet, ASA-användning, kirurgisk menopaus	
C 0,96 (0,66–1,40) P 1,07 (0,72–1,50)	Etnicitet, rökning, diabetes, hypertoni, BMI, utbildning, CHD	
0,79 (0,59–1,05) E + G 0,64 (0,45–0,90) Recent 0,69 (0,48–0,98)	Ålder, MP-ålder, MP-typ, p-piller, hypertoni, diabetes, hereditet, fysisk aktivitet, utbildning, rökning, BMI	

Tabell 4 Hormonbehandling och risk för slaganfall. Sammanställning av RCT med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Inklusion	Primär effekt- variabel	Intervention
Simon 2001	2 763 kvinnor 20 kliniska centra i USA HERS-studien <80 år (67 ± 7)	Postmenopausal Kranskärls- sjukdom	Icke fatal stroke eller strokedöd TIA	Oral behandling med 0,625 mg KE + 2,5 mg MPA (HRT) eller placebo Medeluppföljning 4,1 år

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

Antal händelser	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Kommentar
149 fall av stroke (85% ischemiska) 26 var fatala	Icke fatal 1,18 (0,83–1,66) Total 1,61 (0,73–3,55) TIA 0,90 (0,57–1,42)	

Tabell 5 Hormonbehandling och risk för slaganfall. Sammanställning av kohortstudier med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Uppläggning: Storlek kohort/ uppföljning; data; behandling	Händelsetyp
Fung 1999	Community Rancho Bernardo, Kalifornien, USA 1984–87 >60 år	1 031 kvinnor/ 8,8 år Enkät, döds- certifikat Fr a ERT med KE	Strokemortalitet 1 (ICD-9 430–38) (Nonfatal stroke + TIA)
Grodstein 1997–2000	Nationellt urval av amerikanska sjuksköterskor Nurses' Health Study, USA 1976–96 30–75 år	70 533 sjuk- sköterskor/≤20 år Enkäter, journaldata ERT och HRT	Ischemisk stroke morbidity (National Survey of Stroke- kriterier) Strokemortalitet

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslagenfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

	Antal händelser	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Konfounder- justering	Kommentar
	263	0,92 (0,34–2,49)	Ålder, rökning, hypertoni, diabetes	
	20	3,02 (0,70–13,08)		
	Ischemisk stroke 432	Ischemisk stroke Pågående östrogen 1,26 (1,00–1,61) Tidigare östrogen 1,01 (0,79–1,30)	Ålder, menopaus- ålder, BMI, rökning, hypertoni, diabetes, hög kolesterolnivå, infarkthereditet	Uppdateringar av tidigare rapporter (2 rapporter), fler händelser, motsvarande resultat
	Stroke- mortalitet 167	Strokemortalitet Pågående östrogen 0,68 (0,39–1,16) Tidigare östrogen 1,04 (0,92–1,17)		

Tabell 6 Hormonbehandling och risk för slaganfall. Sammanställning av fall–kontrollstudier med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; Data; behandling	Händelsetyp
Grodstein 1999	Uppsala sjukvårds- region, 6 län, Sverige 1987–95 35–75 år	Populationsbaserad kohort (11 231 kvinnor) Fall–kontroll i kohorten Fall 289 Mediumöstrogen jämfördes med lågdosöstrogen Enkät Fr a HRT med östradiol	Stroke ICD-9 430–38
Petitti 1998	Kaiser Permanente Medical Care Program, 10 medicinska centra, Kalifornien, USA 1991–94 45–74 år	Alla kvinnor anslutna till Kaiser Permanente Medical Care Program (antal kvinnor ej angivet) 349 fall/349 kontroller Databasregister, intervjuer ERT och HRT med KE	Fatal eller icke fatal ischemisk stroke
Pedersen 1997	Alla kvinnor som överlevt stroke 1 i Danmark under åren 1990–92 45–64 år	Populationsbaserad 1 422 (846 ischemisk stroke; 95 haemorragisk stroke) fall/3 171 kontroller Danska patientregistret, enkäter Dominans för HRT	Icke fatal ischemisk stroke 1 ICD-8 432–38 Icke fatal haemor- ragisk stroke 1 ICD-8 430

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärlsröntgen.

	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Konfounder- justering	Kommentarer
	0,91 (0,71–1,17) Ischemisk stroke 0,94 (0,69–1,27)	Ålder, MP-ålder, MP-typ, p-piller, hypertoni, diabetes, hereditet, fysisk aktivitet, utbildning, rökning, BMI	
	C 1,03 (0,65–1,65) P 0,84 (0,54–1,32)	Ålder, etnicitet, rökning, diabetes, hypertoni, BMI, utbildning, stroke	
	E 1,16 (0,86–1,58) E + G 1,17 (0,92–1,47) E 0,15 (0,02–1,09) E + G 1,17 (0,64–2,13)	Ålder, rökning, diabetes, tromboembolism hypertoni, HRT, p-piller, hjärtsjukdom, yrke	

Tabell 7 Hormonbehandling och risk för perifer arteriell kärlsjukdom.
Sammanställning av RCT med medelhögt till högt bevisvärde.

Författare/ år	Studiebas	Inklusion	Sekundär effektvariabel
Hsia 2000	2 763 kvinnor 20 kliniska centra i USA HERS-studien <80 år (67 ± 7)	Postmenopausal Kranskärslsjukdom	Perifera artärhändelser: Aorta, karotider, cerebrala kärl, extremitetsartär, mesenterial- eller njurartär

AMI = akut hjärtinfarkt; AMI 1 = förstagångshjärtinfarkt; C = current (pågående);
P = past (tidigare); E = östrogen; G = gestagen; TD = transdermal; KE = konjugerat östrogen;
MPA = medroxyprogesteronacetat; CHD = koronar hjärtsjukdom; CVD = kardiovaskulär död;
Stroke = slaganfall; Stroke 1 = förstagångsslaganfall; ERT = östrogen enbart;
HRT = östrogen + gestagen; QCA = kvantitativ kranskärslsröntgen.

Intervention	Antal händelser	Risksamband: Relativ risk, konfidensintervall	Konfounderjustering
Oral behandling med 0,625 mg KE + 2,5 mg MPA (HRT) eller placebo Medeluppföljning 4,1 år	147 aktiv behandling 164 placebo	0,87 (0,66–1,14)	Ålder, utbildning, hypertoni, diabetes, rökning, LDL- och HDL-kolesterol, lipoprotein(a), triglycerider, BMI, ASA, statiner, antioxidantia

Referenser

1. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, et al. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995;85:1128-32.
2. Fung MM, Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999;8:359-64.
3. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999;10:476-80.
6. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
7. Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000;102:2228-32.
8. 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.
9. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83.
10. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998;29:23-8.
11. Sidney S, DB Petitti DB, Quesenberry CP Jr, et al. Myocardial infarction and the use of estrogen and estrogen-progestogen in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1997;127:501-8.
12. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.
13. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation* 2000;101:2572-8.

HRT och venös tromboembolism

HRT/ERT medför risk för venös trombos (blodpropp i vener). Eftersom den drabbar hjärt-kärlsystemet redovisar vi underlaget i detta sammanhang.

Sammanfattning och slutsatser

Östrogen påverkar såväl kroppens koagulationssystem som dess förmåga att lösa upp blodproppar i blodådrorna. Detta medför att tillförsel av östrogen kan innebära risk för blodproppsbildning. En blodpropp kan förflytta sig till lungpulsådern (lungemboli).

- HRT ökar risken att utveckla blodpropp i blodådrorna, framför allt under de första åren av behandling. Den absoluta incidensen för venös trombos i aktuella studier var omkring 1/10 000 kvinnor och riskökningen var 2–3 gånger. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- En liknande risk föreligger vid behandling med de substanser som modifierar östrogenreceptorerna (SERM). *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

När den tidigare SBU-rapporten redovisades fanns inget vetenskapligt faktaunderlag som gjorde det möjligt att bedöma om tillförsel av östrogen vid eller efter menopaus ökade risken för venös trombos.

Bakgrund

En mer uttalad östrogenpåverkan än den som normalt förekommer hos icke-gravida fertila kvinnor påverkar blodets leveringsförmåga och medför en ökad benägenhet att bilda blodproppar.

Vid tillförsel av östrogen är dessa förändringar beroende av typ av preparat och dos. Vid behandling med syntetiskt östrogen, etinylöstradiol, som det förekommer i kombinerade p-piller, är förändringarna större än

vid behandling med naturliga östrogener, såsom konjugerade ekvina östrogener eller 17 β -östradiol, vid HRT. Det svagaste östroget, östriol, påverkar inte blodets leveringsförmåga. Tillförsel av östrogen inverkar på ett flertal av de funktioner som har betydelse för blodets leveringsförmåga. Flera koagulationsfaktorer ökar, framför allt faktor VIII, von Willebrand antigen, faktor VII och faktor IX liksom fibrinogen. Vissa hämmare av koagulationen som antitrombin, protein C, protein S och TFPI minskar [10,12,13].

Kroppens förmåga att lösa upp blodproppar påverkas också av östrogenbehandling. Plasminogen, det inaktiva förstadiet till aktivt plasmin, kroppens enzym för nedbrytning av blodkoagel, ökar snabbt vid östrogenpåverkan. Flera aktiva substanser från kärlvägg och plasma påverkas, vilket har betydelse för kroppens naturliga förmåga att motverka blodpropp. Substanser som hämmar aktivering av kroppens förmåga att lösa upp blodproppar minskar vid östrogenbehandling i form av p-piller eller HRT, till skillnad från den endogena östrogenpåverkan som förekommer under graviditet [1,10,11,13,14].

Efter menopaus förändras blodets leveringsförmåga hos den friska kvinnan så att den mer liknar den hos mannen. Vid ERT/HRT efter menopaus påverkas dessa förhållanden så att de mer liknar tillståndet före menopaus. Graden av biokemisk påverkan varierar beroende på östrogetos, typ av gestagen samt administrationssätt – periodvis (sekventiellt) eller kontinuerligt, i tabletter eller plåster [11,12,14,16]. Vid tillförsel av östrogen genom plåster och lokalt applicerade vaginala ringar undviks den förändring som vid tablettbehandling orsakas av den första passagen genom levern. Påverkan på mekanismerna för blodets koagulation blir därför mindre med plåster eller lokal behandling än vid oral tillförsel. Gestagener modifierar de hemostatiska förändringarna. Vid kombination med gestagen med kraftigare androgen effekt blir de mindre uttalade än när gestagenet har svagare androgen verkan.

Incidensen för trombos varierar mellan olika grupper av kvinnor och är beroende av ålder. Vid medfödd och förvärvad trombosbenägenhet samt vid tidigare förekomst av blodpropp är incidensen av trombos högre. Postoperativt och vid immobilisering samt vid fetma ökar likaså risken

för venös tromboembolism. En SBU-rapport "Prevention, diagnostik och behandling av venös tromboembolism" kommer att publiceras hösten 2002.

Tillkommande kunskap

Sökmetod och avgränsning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1995–april 2001. Följande söktermer (MeSH respektive textord) användes: "estrogen replacement therapy", "raloxifene", "tibolone" i kombination med "embolism and thrombosis". Sammanlagt 116 abstracts till relevanta artiklar framkom vid sökningen. Vissa referenser från de artiklar som erhållits vid sökning har också använts. 31 fullständiga artiklar har granskats. Endast 11 artiklar fyllde uppställda kvalitetskriterier och användes för den slutliga bedömningen.

Östrogenbehandling och venös trombos

Det synes föreligga två till tre gånger ökad förekomst av venös trombos vid östrogenbehandling efter menopaus. Denna ökning har rapporterats i studier, där den absoluta incidensen av venös trombos var 1/10 000. Resultaten härrör framför allt från behandling med konjugerade östrogener. I Europa används dock mest 17 β -östradiol.

Slutsatsen baseras på rapporter från en randomiserad studie utförd på en population kranskärslsjuka kvinnor, HERS-studien [5], där venös trombos var sekundär effekthändelse, två kohortstudier [3,6] och fyra fall-kontrollstudier [7,9,15,17] Tabell 1.

Även efter justering för andra riskfaktorer för trombos som fetma, åderbräck, hypertoni, sockersjuka och tidigare blodpropp kvarstod en ökad relativ risk för djup ventrombos.

Vissa av studierna visar svagheter som består i ett litet antal fall av blodpropp samt att deltagande grupper av kvinnor inte varit definierade avseende risk för blodpropp. Detta innebär bl a att förekomst av medfödd

benägenhet för blodpropp är okänd. I en del av studierna anges inte vilken dos av östrogen som använts, inte heller vilken typ av gestagen. Få kvinnor har behandlats med plåster, varför jämförelse mellan olika administrationssätt inte är möjlig.

En randomiserad prospektiv studie av oral östrogenbehandling efter menopaus rapporterar hög frekvens av recidiv avseende tromboembolism. Studien avbröts i förtid pga hög frekvens av venös tromboembolism [8].

Andra östrogenliknande läkemedel

Vid behandling med selektiva östrogenreceptormodifierare (SERM) som raloxifen och tamoxifen rapporteras en cirka tre gånger ökad förekomst av blodpropp. Svagheter i dessa prospektiva randomiserade studier beror på att en del av kvinnorna utvecklade bröstcancer under studieperioderna och att venös tromboembolism kunde vara sekundär effekt av bröstcancersjukdomen Tabell 2 [2].

En randomiserad prospektiv studie rapporterar gynnsam effekt avseende aktivering av koagulationen och förmåga att lösa upp blodproppar vid behandling med tibolon [18].

Kunskapsluckor

Risk för venös trombos hos kvinnor med medfödd blodproppsbenägenhet jämfört med kvinnor utan sådan benägenhet.

Trombos/lungemboli vid HRT/ERT i relation till dos av östrogen, typ av gestagen och administrationssätt.

Inverkan av SERM på trombos/lungemboli hos friska kvinnor.

Förekomst av venös blodpropp vid användning av tibolon, en syntetisk substans med positiva effekter på klimakteriesymtom och utveckling av osteoporos.

Eventuella skillnader avseende venös trombos vid tillförsel av tibolon till friska kvinnor och till kvinnor med ökad benägenhet för blodpropp.

Tabell 1 Östrogenbehandling och risk för venös tromboembolism.

Författare	Studiebas	Metod	Läkemedel	Händelsetyp
Daly 1996	Sjukhusfall feb 93–dec 94 England 45–64 år	Fall–kontroll	Totalt 44/44 E, KE 22/21 E + P 20/20 T 1/3 Behandlingstid 1–12 mån 13–36 37–60 >61 E E + P E-dos låg hög	DVT + LE
Grodstein 1996	112 593 kvinnor 1978–1992 USA	Kohort Prospektiv enkät	KE Flest utan gestagen Behandlingstid >5 år <5 år Dosering 0,3 mg KE 0,625 mg KE ≥1,25 mg KE Ej rökning Rökare	LE LE

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli; OR = odds-ratio; VTE = venös tromboembolism; MP = medroxyprogesteron; ICH = hjärnblödning.

	Antal Fall– kontroll	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
	44/44	3,6 (1,8–7,3)	BMI Åderbräck Socionomisk situation	Diagnostik ua
	14/10	6,7 (2,1–21,3)		Oral behandling.
	16/12	4,4 (1,6–11,9)		Transdermal behandling.
	4/11	1,9 (0,5–7,8)		Implantat
	10/11	2,1 (0,8–6,1)		
	22/21	3,2 (1,4–7,4)		
	20/20	5,3 (1,9–14,6)		
	17/14	3,7 (1,3–10,2)		
	16/16	6,6 (2,2–19,6)		
	37/32	4,6 (2,1–10,1)		
	5/8	2,0 (0,5–7,6)		
	1/1	2,1 (0,1–50,2)		
	Primär 123 Sek 110	2,1 (1,2–3,8)	Ålder, BMI, diabetes, hypertoni, kolesterol, rökning, paritet	Oral behandling 30–55 år vid inklusion Trombofili inte rapporterat
		1,9 (0,9–4,0) 2,6 (1,2–5,2)		
		1,9 (0,5–8,3) 1,5 (0,6–3,7) 1,4 (0,4–5,0) 2,2 (1,0–5,1) 1,9 (0,6–6,3)		För få för egentlig studie av dosrespons

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare	Studiebas	Metod	Läkemedel	Händelsetyp
Jick 1996	USA 50–74 år jan 80–dec 94	Fall–kontroll	KE, E sällan P (25 resp 14%) Dosering 0,3 mg 0,625 mg ≥1,25 mg Behandlingstid ≤1 år 1,1–4,9 ≥5 år	DVT (31) LE (11)
Péres Gutthann 1997	416 914 kvinnor England 50–79 år jan 91–okt 94	Fall–kontroll	KE E E + P Tibolon Dosering/ E låg (21) hög (6) E (11) E + P (25) Oral (20) Transderm (7)	LE DVT Pågående HRT vid VTE; VTE (37)

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli; OR = odds-ratio; VTE = venös tromboembolism; MP = medroxyprogesteron; ICH = hjärnblödning.

	Antal Fall- kontroll	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
	42/168	4,5 (1,3–15,1)	BMI	Oral behandling
		2,1 (0,4–11,1)		Typ av gestagen ej angivits.
		3,3 (1,4–7,8)		Rökning, hypertoni, åder- bråck ingen association.
		6,9 (1,5–33,0)		Endast KE
		6,7 (1,5–30,8)		Trombofili inte rapporterat
		2,8 (0,6–11,7)		
		4,4 (1,6–12,2)		
	Totalt PE 97 DVT 195			Oral behandling. Transdermal behandling
	Behandlingstid			Gestagener ej angivna
	1–6 mån	4,6 (2,5–8,4)		Behandling via förskrivning på data
	6 mån–1 år	3,0 (1,4–6,5)		
	>1 år	1,1 (0,6–2,1)		
		2,1 (1,2–3,4)		OR justerad för ålder, åder- bråck, ytliga tromboflebiter, bilat ooforektomi, BMI och rökning
		2,4 (1,0–5,6)		
		1,9 (1,0–3,8)		E-doser ej angivna
		2,2 (1,4–3,5)		
		2,1 (1,3–3,6)		
		2,1 (0,9–4,6)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare	Studiebas	Metod	Läkemedel	Händelsetyp
Varas-Lorenzo 1998	265 431 kvinnor Sydeuropa 45–79 år 91–95 (519 pat) 171 idiopat VTE, 77 LE, 94 DVT	Fall–kontroll	KE med eller utan gestagen 79% transdermalt 21% oralt Ålder >50 år Behandlingstid ≤1 år (6) >1 år (0)	VTE
Høibraaten 1999	195 000 kvinnor 45–70 år jan 90– dec 96 Matchande ålder–år Norge	Fall–kontroll	17β östradiol gestagen ej spec Behandlingstid <1 år (30) 19/11 >1 år (107) 26/81	VTE

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli; OR = odds-ratio; VTE = venös tromboembolism; MP = medroxyprogesteron; ICH = hjärnblödning.

	Antal Fall– kontroll	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
	6 HRT-behand- lingar hos 171 kvinnor med VTE	1,5 (0,7–5,3)	Hypertoni Diabetes Övervikt Åderbräck Trombos- benägenhet Osteoporos	Klinisk diagnos ibland, olika typer av HRT, ej specificerat. Trombofiliutredning ej rapporterad
	232 HRT-behand- lingar hos 10 000 kvinnor utan VTE	2,7 (1,2–6,5)		
		2,9 (1,2–6,9) 0,0 (0,0–4,1)		
	176/352	1,22 (0,76–1,94)	Hypertoni Diabetes ICH Rökning Tid VTE BMI	Oral behandling Fler diabetes 0,02. Tid DVT 15%. BMI högre P <0,001 Fler rökte bland HRT- användare

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare	Studiebas	Metod	Läkemedel	Händelsetyp
Høibraaten 2000	328 kvinnor med tidigare VTE	RCT	A östradiol- norestisteron B placebo	VTE

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli; OR = odds-ratio; VTE = venös tromboembolism; MP = medroxyprogesteron; ICH = hjärnblödning.

Antal Fall- kontroll	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
A n = 71 B n = 69	9 VTE varav 7 idiopatiska (utan riskfaktor) och 2 efter kirurgi Incidens VTE vid HRT 8,5 (KI 2,6–14,4) vid placebo 1,1 (KI 0–3,2) Alla VTE inom första året (56–261 dagar) vid HRT- behandling VTE vid placebo efter 413 dagar		Studien avbröts i förtid pga ansamling av VTE i en grupp 3 faktor V Leiden. 2 fosfolipidantikroppar

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 forts

Författare	Studiebas	Metod	Läkemedel	Händelsetyp
Grady 2000	2 763 kvinnor HERS- studien USA <80 år, genomsnitt 67 år (44–79)	RCT	0,625 KE 2,5 mg MP kontinuerlig jmf placebo	DVT/LE
			79/79 aspirin	
			35/37 statiner	
			4/4 warfarin	

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli; OR = odds-ratio; VTE = venös tromboembolism; MP = medroxyprogesteron; ICH = hjärnblödning.

	Antal Fall– kontroll	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
All		2,7 (1,4–5,0)		God följsamhet.
DVT 25/9		2,8 (1,3–6,0)		Diagnos ua.
PE 11/4		2,8 (0,9–8,7)		Uppföljning saknas. 2,3 resp 2,6% PE minskade över tid ej DVT. Sekundär effekt mått 34/13
		Frakturer 18,1 (5,4–60,4)		Number Needed to Harm 256 (157–692)
		Cancer 3,9 (1,6–9,4)		Få patienter
		Postop 4,9 (2,4–9,8)		23% VTE vid fraktur.
		Sjukhusvistelse 5,7 (3,0–10,8)		10% VTE vid hjärtinfarkt
		Aspirin 0,5 (0,2–0,8)		
		Statiner 0,5 (0,2–0,9)		
		Warfarin ingen skillnad		

Tabell 2 Venös tromboembolism vid raloxifen- respektive tamoxifenbehandling.

Författare år/land	Studiebas	Metod	Läkemedel Administra- tionstid	Händelsetyp
Cummings 1999	n = 7 705	RCT	Raloxifen 120 mg (2 576) 60 mg (2 557) placebo (2 572)	VTE retinal ven- trombos
Fisher 1998	n = 13 175	RCT	Tamoxifen 20 mg	LE DVT

E = östrogen; P = gestagen; KE = konjugerade östrogener; E + P = östrogen plus gestagen = HRT; DVT = djup ventrombos; BMI = body mass index; LE = lungemboli.

	Antal	Risksamband RR (CI 95%)	Konfounder justering	Kommentarer
	24/25	3,1 (1,5–6,2)		
	8	0,1% (R/P) NS		
	18/6 35/22	3,0 (1,2–9,3) 1,60 (0,91–2,86)		

Referenser

1. Bremme K, Östlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
2. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
3. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-980.
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
5. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
7. Høibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999;82:1218-21.
8. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-7.
9. Jick H, Derby LE, Wald Meyers M, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
10. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.
11. Kon KK, Horne MK 3rd, Cannon RO 3rd. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;82:626-33.
12. Lindberg UB, Crona N, Stigendal L, et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis. *Thromb Haemost* 1989;61:65-9.
13. Lowe GDO, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2001;86:550-6.

14. Meade TW. Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemost* 1997;78:765-69.
15. Pérez Gutthann S, Garcia Rodriques LA, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314:796-800.
16. Sporrang T, Mattsson LÅ, Samsioe G, et al. Haemostatic changes during continuous oestradiol-progestogen treatment of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:939-44.
17. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: A population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387-391.
18. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:10-19.

7. Cancerrisk vid östrogenbehandling

Sammanfattning och slutsatser

Bakgrunden till att sambandet mellan HRT och cancer i olika målorgan för könshormoner granskas framgår av den tidigare rapporten. Kunskapsunderlaget inom detta område baseras huvudsakligen på epidemiologiska studier.

Bröstcancer

- Risken för bröstcancer vid HRT ökar med antalet år av behandling till en måttligt ökad nivå. De relativa risktalen varierar från 1,5–2,5 för kvinnor som använt medelpotent östrogen 10–15 år eller längre. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Risksambandet är högst vid näraliggande eller pågående behandling och gäller företrädesvis kvinnor med normal eller smal kroppsbyggnad samt för sådan bröstcancer som vid diagnos är lokaliserad enbart till bröstet. *Evidensstyrka 2 – Måttligt vetenskapligt underlag.*
- Tillägg av gestagen minskar inte risken. Ett likartat eller möjligen starkare risksamband tycks föreligga. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Det kan finnas viktiga samverkans effekter med andra riskfaktorer, där exempelvis högre ålder vid behandlingsstart och tidigare p-pillerintag kan medföra högre risk. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*

- Förloppet för patienter med bröstcancer som uppkommer efter HRT/ERT kan möjligen vara gynnsammare än för patienter med bröstcancer som inte använt HRT. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- ERT och särskilt HRT kan öka bröstvävnadens täthet i mammografibilden. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*

Konsekvensen av en ökad relativ risk kan översättas i termer av absolut risk för kvinnor i Sverige. Ett räkneexempel visar att den ökade relativa risken i intervallet 1,5–2,5, uppmätt för kvinnor som tagit HRT under 10–15 år (se nedan), innebär att risken att utveckla bröstcancer från 50 till 75 års ålder ökar med 0,5–2 procentenheter. Det betyder en ökning från 70 fall per 1 000 (förväntad risk utan behandling i Sverige) till 75–90 fall per 1 000 för kvinnor med sådan mångårig behandling.

Livmoderkroppscancer (endometriecancer)

- ERT med såväl konjugerade östrogener som östradiolpreparat utan tillägg av gestagener är associerad med en durationsberoende riskökning för endometriecancer. ERT rekommenderas numera inte för kvinnor med kvarvarande livmoder. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*
- Flerårig behandling med lågdoserade konjugerade östrogener liksom ett lågpotent östrogen (östriol) har också associerats med en förhöjd risk. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Risken minskar efter att behandlingen upphört, men en viss riskökning tycks kvarstå på lång sikt. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Riskökningen för endometriecancer minskas men förhindras inte helt vid tillägg av gestagen (HRT) under 10 dagar varje behandlingsmånad. Ett fullständigt skydd mot riskökningen kräver troligen att gestagentillägget ges under längre tid varje behandlingsmånad.

Kontinuerligt tillägg tycks minska risken även jämfört med obehandlade kvinnor. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*

- Samverkans effekter med andra faktorer som konstitution eller ålder kan förekomma. Några säkra belägg för enskilda faktors betydelse finns inte. Faktorer som studerats är tidigare p-pillerbehandling och rökning. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Risksamband föreligger för såväl tidig och lokaliserad endometrie-cancer som mer avancerad sjukdom. Allmänt är dock risksambandet starkast för tidiga former av tumörer. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*

Äggstockscancer

- Östrogentillförsel under många år kan öka risken något för äggstockscancer. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*
- Flerårig behandling med kombinerade p-piller medför en kraftigt minskad risk för äggstockscancer under åtminstone en 10-årsperiod. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*

Cancer i grovtarmen

- Det finns inga hållpunkter för att risken för kolorektal cancer ökar efter HRT. *Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.*
- Vissa belägg tyder på att östrogentillförsel under många år minskar risken för cancer i grovtarmen. *Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.*

Malignt melanom

- Kunskapsunderlaget om melanom är alltför osäkert för att några säkra slutsatser ska kunna dras. *Evidensstyrka 4 – Otillräckligt vetenskapligt underlag.*

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Bakgrunden till tumörsjukdomar, vikten av att sambandet mellan HRT och cancer i olika målorgan för könshormoner granskades samt problem i detta sammanhang beskrevs i den tidigare rapporten. Denna grundades på studier publicerade t o m 1994.

Hormonbehandling har fortsatt att öka i popularitet, vilket ökar intresset för eventuella risker. Från folkhälsosynpunkt är det angeläget att bestämma den eventuellt ökade risk att insjukna eller dö i någon cancersjukdom som östrogenbehandling kan medföra och om kunskaper finns att förebygga cancer i samband med östrogenbehandling.

Tillkommande kunskap

Ett viktigt bidrag är den stora reanalysen av epidemiologiska data om ERT/HRT och bröstcancerrisk från nästan alla studier som genomfördes från tidigt 1970-tal till mitten av 1990-talet. Här redovisas det nya kunskapsunderlag om HRT och risken för bröst- och endometriecancer, som finns i publikationer fr o m 1995. Nya inslag är också data om risksambanden mellan HRT och äggstockscancer (ovarialcancer) och grovtarmscancer (koloncancer) samt malignt melanom.

Sökmetod och avgränsning

Originaldata granskades från de epidemiologiska studier (fr o m 1995) vad gäller bröst- och endometriecancer) som rör samband HRT/ERT och cancer, vidare granskades befintliga data om risksamband med ovarial- och koloncancer samt med malignt melanom. Endast i vissa fall ingår resultat från metaanalyser.

Litteratursökningar gjordes i Medline för perioden 1995–maj 2001. I en första omgång användes sökstrategier med söktermen "hormone replacement therapy/adverse effects" kombinerad med "breast neoplasms/chemically induced" respektive "endometrial neoplasms/chemically induced" samt "hormone replacement therapy" kombinerat med "cervix neoplasms", "ovarian neoplasms" respektive "colonic neoplasms".

Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier, epidemiologiska studier och alla prospektiva studier samt i vissa fall översikter.

Kompletterande sökningar gjordes på "estrogen replacement therapy" kombinerat med "endometrial neoplasms" med begränsning kohort-, case control-, prospektiva jämförande studier samt enbart engelskspråkiga primära humanstudier. I Medline söktes fr o m 1975 på "estrogen replacement therapy", "estrogens AND climacteric", "estrogens/therapeutic use" kombinerat med "colorectal neoplasms" och "estrogens" kombinerat med "colorectal neoplasms/etiology" och med begränsning primära humanstudier på engelska. Dessutom söktes i Medline fr o m 1966 på "estrogen replacement therapy", "estrogens/therapeutic use", "estrogens AND climacteric" kombinerat med "melanoma" och med begränsning till humanstudier.

De granskade epidemiologiska studierna värderades enligt på förhand uppställda kriterier vad gäller: Definition av studiebas, val av fall och kontroller, insamling av data, utförande av analyser, beaktande av validitetsproblem samt tolkning av resultaten. Varje delområde tilldelades poäng på en skala 0–3. Endast de studier som erhöll en medelpoäng om två eller högre – motsvarande medelhögt eller högt bevisvärde enligt SBU:s kriterier [11] – togs med i datasammanställningen.

Bröstcancer

Litteratursökningen resulterade i 74 epidemiologiska studier. Av dessa bedömdes 45 uppfylla kraven.

Reanalys av epidemiologiska data från 51 studier [2]

Ett 60-tal epidemiologiska studier genomförda från 1970-talet och fram till mitten av 1990-talet har belyst sambandet mellan HRT/ERT och risken för bröstcancer. Originaldata från 51 av dessa med totalt cirka 52 000 kvinnor med bröstcancer och 110 000 kvinnor utan, reanalyserades i samarbete med ansvariga forskare (Tabell 1.1).

Huvudfyndet var en durationsberoende riskökning med 2,3 procent per år vid användning av ERT, ett risksamband som konstaterades enbart för kvinnor med pågående behandling eller med en behandling som avslutats inom de senaste 5 åren.

För kvinnor med i tiden näraliggande ERT som pågått i 15 år eller längre var den relativa risken ökad med cirka 60 procent ($RR=1,56$). Överrisken noterades främst för kvinnor med brösttumörer som inte spritt sig utanför bröstet och för kvinnor med normal eller magerlagd kroppsbyggnad (Body Mass Index, $BMI < 25$). Den ökade risken ansågs kunna bero på en tidigarelagd diagnos för kvinnor med hormonbehandling, ett sant (biologiskt) orsakssamband eller bådadera.

Enligt förutsättningarna att riskökningen skulle avta inom 5 år efter behandlingens slut och att bröstcancer skulle förekomma i en storleksordning typisk för Europa eller USA skulle ökningen av den relativa risken för kvinnor följda mellan 50 och 70 års ålder innebära följande absoluta risk att insjukna i bröstcancer:

Av 1 000 kvinnor skulle 45 kvinnor förväntas få bröstcancer utan ERT/HRT.

ERT/HRT under 5–10 år skulle innebära två nya fall per 1 000 behandlade kvinnor, med behandling under 10–15 år sex nya fall och under mer än 15 års behandling 12 nya fall.

Resultaten av denna reanalys av epidemiologiska data från hela världen har fått en mycket stor tyngd för kunskapsläget och för utformningen av exempelvis biverkningstext i produktresuméer.

Trots detta är det viktigt att betona begränsningarna i dessa data. Skiftande kvalitet på ingående data kan ge utspädningseffekter av risksambandens storlek (jämförelse vid lägre uppskattad risk). Resultaten återspeglar dessutom gamla behandlingstraditioner i fråga om indikationer och typ av preparat, doser och behandlingssätt.

Endast 12 procent av de i studierna redovisade behandlingarna hade innehållit en kombination med gestagen (HRT), den i Sverige vanligaste formen. Den relativa risken för kvinnor som tagit HRT under 5 år var något högre än för dem som fått ERT lika länge: Relativ risk = respektive 1,53 och 1,34.

Undersökta risksamband i tillkommande studier

Preparat och dos

De nyare studierna speglar användningen av konjugerade östrogener (nästan uteslutande i USA) och naturliga östradiolpreparat (de som mestadels används i Sverige). Det finns dock inga belägg för att de två preparattyperna eller olika dosnivåer skiljer sig åt vad gäller risksamband med bröstcancer.

Behandlingens längd

Den tidigare rapporten angav att data för sambandet mellan östrogenbehandlingens längd och cancer var motstridiga, men att en kritisk granskning av valda undersökningar gav belägg för att risknivån ökade med antalet behandlingsår. Flera av de nya studierna har stärkt beläggen för att behandlingstidens längd har betydelse för riskens storlek (Tabell 1.1, 1.2).

Den stora reanalysen (Tabell 1.1) visade ett tydligt samband mellan längre behandlingstid och större risk för kvinnor med en pågående eller näraliggande behandling [2]. Flertalet fall-kontrollstudier [10,47,60,84,100] – dock inte alla [65,98] – liksom kohortstudier [17,24,71,73,91] – utom några [16,48] – visade positiva samband mellan duration och risk. När alla data bedöms kan den relativa risken vid behandlingstider om 10–15 år eller längre uppskattas variera mellan 1,5 och 2,5. Riskökningen antas avklinga till baslinjenivå inom loppet av 5 år efter behandlingens avslutning. Detta intervall av uppskattad relativ risk kan översättas på följande sätt:

Av 1 000 kvinnor utan behandling följda mellan 50 och 70 års ålder, förväntas 45 kvinnor insjukna i bröstcancer.

Med ERT/HRT under så lång tid som 10–15 år förväntas ytterligare 5–20 kvinnor bland 1 000 behandlade kvinnor få bröstcancer.

Intrycket från en jämförelse av resultaten är att den uppskattade relativa risken är högre i de svenska studierna [59,73] än i reanalysen eller studier från USA [2,84,89]. Denna skillnad skulle kunna vara verklig – förklaras av t ex skillnad i behandlingens typ eller upplägg eller indikationer – eller vara helt eller delvis artificiell – till följd av metodologiska skillnader mellan studierna [59].

Latens och närhet

Några tidigare studier visade att ökad risk företrädesvis hängde samman med pågående eller nyligen avslutad behandling. Ett av den stora reanalysens huvudfynd var att den durationsberoende riskökningen bara förelåg om behandlingen pågick vid eller hade avslutats inom 5 år före diagnos av cancer [2]. Tre amerikanska kohortundersökningar fann att riskökningen huvudsakligen gällde kvinnor med pågående eller näraliggande behandling [16,17,91]. Den svenska fall–kontrollundersökningen fann en durationsberoende riskökning både för kvinnor som avslutat sin behandling inom 5 år före diagnos och för dem som slutat över 10 år tidigare [60]. Något risksamband med tid sedan första användning (latenstid) oberoende av duration har inte påvisats.

Sambandet med behandlingens närhet i tid kan till en del förklaras av ökad övervakning och läkarkontakt i samband med pågående behandlingar, dvs en form av bias genom tidigare upptäckt bland hormon-användande kvinnor [2].

Kombinerad behandling med östrogen och gestagen

Den tidigare rapporten visade att gestagentillägget inte tycktes reducera graden av ökad risk.

Kunskapsbidraget från reanalysen vad gäller kombinerad behandling är sparsamt.

De nyare studierna har redovisat viktiga data om HRT-effekten på bröstcancerrisk, såväl i kohortstudier (Tabell 1.2) [16,17,71,74,91] som

i fall–kontrollstudier (Tabell 1.1) [60,65,84,98]. Dessa nya data visar övertygande att tillägg av gestagen inte minskar riskökningen vid långtidsbehandling. Risksambanden tycks vara likartade vid behandling med och utan gestagentillägg [2,16,60]. Andra studier visar att riskökningen kan vara större i samband med HRT än med ERT [17,73,84,91]. Två fall–kontrollstudier från USA påvisade inget risksamband vare sig för ERT eller HRT [65,98].

Endast två studier presenterar resultat för olika typer av kombinerad regim. Den svenska fall–kontrollstudien visade större riskökning med en kontinuerligt kombinerad regim (östradiol + NETA) än med en sekventiell regim med samma hormoner (Tabell 1.1) [60]. Den amerikanska fall–kontrollstudien visade tvärtom starkare risksamband för en sekventiell regim än med en cyklisk (konjugerade östrogener + MPA) [84].

Dessa nya data stöder antagandet att tillägg av gestagen kan förstärka riskökningen i samband med östrogenbehandling.

Gestagentilläggets effekt på bröstcancerrisken är en av de viktigaste frågeställningarna om hormonbehandlingens risker. Det råder enighet om att kvinnor som behöver hormonbehandling och som fått livmodern bortopererad ska rekommenderas ERT. Ytterligare kunskap behövs om betydelsen av gestagentyp, dos och regim för bröstcancerrisken.

Samverkan med andra faktorer

Östrogenbehandlingens effekt på bröstcancerrisk kan variera, beroende på den individuella kvinnans riskfaktorer, konstitution eller andra exponeringar. Den tidigare rapporten diskuterade effekt av samverkan med ålder och typ av menopaus, med tidigare diagnostiserad godartad bröstsjukdom och med familjär förekomst av bröstcancer. Det osäkra kunskapsläget gäller fortfarande för dessa faktorer, eftersom nyare studier inte tillfört någon ytterligare kunskap.

En viktig fråga är om hormonbehandling i övergångsåldern hos kvinnor som i många år tidigare använt p-piller medför ytterligare förhöjd risk. I den tidigare rapporten fanns vissa belägg för något förhöjd risk för

kvinnor som någon gång tagit p-piller. I den svenska fall-kontrollstudien var inte risksambandet för hormonbehandlade kvinnor som tidigare använt p-piller annorlunda än för de som inte gjort det [60]. En amerikansk fall-kontrollstudie [10] visade cirka trefaldigt högre risk för bröstcancer för kvinnor som använt p-piller i över 10 år och ERT i över 3 år än för kvinnor som inte använt någotdera. Ytterligare kunskap behövs inom detta problemområde.

Två studier visade effekt av östrogenbehandling på bröstcancerriksk vid olika åldrar. En fall-kontrollstudie [100] och en kohortstudie [16] tyder på att risken är högre vid behandling av äldre kvinnor, dvs vid 60 års ålder och uppåt.

Naturalförlopp och prognos

En fråga är om den form av bröstcancer som uppträder efter eller under östrogenbehandling skiljer sig från "spontan" uppträdande tumörer. Viktigt i detta sammanhang är hur tumören upptäcks och i vilket utvecklingsskede den befinner sig vid upptäckten. Därvid har resultaten av mammografisk screening fått betydelse, eftersom denna upptäcker redan förhållandevis små tumörer.

Mammografiundersökning

Ungefär hälften av alla fall med bröstcancer upptäcks i dag i Sverige genom mammografi. Mammografiscreening har i svenska undersökningar visat sig reducera dödligheten i bröstcancer bland de kvinnor som deltagit i screeningen [99]. En viktig förutsättning för effektiv screening är dock att undersökningen genomförs med hög sensitivitet och specificitet. Östrogenbehandling påverkar bröstets täthet hos vissa kvinnor. Tretton studier har undersökt mammografimönster vid östrogenbehandling (Tabell 1.3). De flesta är retrospektiva eller utnyttjar en grov klassificering av exponering i ja eller nej [51,54,83,87,102]. Samtliga visar en ökning av bröstets täthet med viss försämring av sensitivitet och specificitet hos kvinnor med ERT/HRT. Om man jämför kvinnor i olika behandlingsfaser (pågående, påbörjar behandling respektive avslutar den) i mammografiscreeningprogram visar det sig att de med pågående behandling har mammografiskt tätare bröst än de utan [51,63,83,86,87] och att tätheten ökar efter insättande av behandling [57,58,72,86].

Tre randomiserade studier omfattande ett relativt begränsat antal kvinnor har publicerats [22,28,49]. Dessa visade att behandling med östrogen, speciellt i kombination med gestagen, ibland ökar bröstens täthet, vilket kan försvåra tolkningen av mammografibilder.

Tumörkaraktistika

Tumörkaraktistika har studerats i många små retrospektiva studier med osäkra data för exponering (Tabell 1.4). Fyra studier har visat att tumören vid diagnostillfället är något mindre hos östrogenexponerade kvinnor än hos icke-exponerade [23,38,61,67], medan sex studier inte funnit någon storleksskillnad [6,7,8,14,50,96]. Tre studier noterade färre patienter med lymfkörtelmetastaser [7,23,61], medan sju studier inte såg någon skillnad i lymfkörtelstatus [6,8,14,32,38,50,67].

Tumörernas differentieringsgrad, DNA-mönster och ploidi ansågs gynnsamma hos behandlade i fyra studier [23,32,38,67], medan ingen skillnad förelåg i tre studier [6,14,59]. Flertalet studier visade ingen skillnad i receptorförekomst [6,7,8,14,38,61,67]. Några har undersökt om brösttumörens utbredning eller histopatologiska klassifikation varierar i förhållande till östrogentillförsel. En kohortundersökning tydde på ett samband enbart med in situ-tumörer [89]. Senare uppföljning av samma kohort visade ett likartat positivt durationsberoende risksamband för invasiva tumörer [91]. En amerikansk kohortundersökning gav vissa belägg för att östrogenbehandling är associerad med en mindre allvarlig typ av tumör [24]. En liten amerikansk fall-kontrollstudie antydde att risksambandet var starkast för lobulär tumörtyp [53]. Bättre övervakning av kvinnor som får östrogenbehandling skulle kunna bidra till att tumörerna, när de upptäcks, är mindre eller har färre körtelmetastaser.

Det är inte möjligt att göra någon entydig tolkning av data rörande tumörkaraktistika.

Prognos

Den tidigare rapporten angav att prognosen för bröstcancer som debuterat under pågående eller nyss avslutad behandling var något bättre än för annan bröstcancer. Likaledes antydde en lägre dödlighet i bröstcancer bland hormonbehandlade kvinnor under åtminstone 10–12 år

efter behandlingens början. Senare studier pekar i samma riktning och visar en förlängd överlevnad efter diagnos [21,31,44,80,88]. En studie inom ramen för ett mammografiscreeningprogram visade sänkt dödlighet för körtelnegativa patienter som använt östrogen vid diagnostillfället upp till 12 år efter diagnos, men förhöjd dödlighet därefter, $RR=2,2$ [90]. För körtelpositiva patienter var risken att dö sänkt i 4 år men förhöjd därefter.

Möjligheten finns således att bröstcancer som uppkommer efter lång tids östrogenbehandling har relativt gynnsam prognos. Om detta är en sann biologisk effekt eller är betingat av olika selektionsmekanismer är osäkert.

Biologiska mekanismer

Kunskaper om det normala bröstepitelets biologiska reglering är nödvändiga för att tolka de fynd som redovisats ovan. En grundläggande fråga är om könshormoner är canceromvandlande i sig, dvs påbörjar tumörutvecklingen, eller om hormoner verkar genom att tillväxtstimulera redan befintliga tumörceller. Äggstockshormonerna östrogen och progesteron reglerar det normala bröstets utveckling och funktion på ett grundläggande sätt.

Hur detta sker är i stora delar okänt, liksom mekanismerna för hur canceromvandling av bröstkörtelns celler kommer till stånd. Det är oklart i vilken grad cirkulerande hormoner direkt påverkar bröstets körtelvävnad respektive hur lokala tillväxtfaktorer i bröstet inverkar. Cellulära händelser i bröstet är svåra att studera. Det finns därför ett stort behov av ny kunskap om hur kroppsegna och tillförda hormoner, östrogener och gulkroppshormoner, påverkar celldelning och tillväxt. Resultat från djurexperiment och laboratorieförsök med odlade celler samt mikroskopisk undersökning av bortopererad bröstvävnad är motstridiga. Östrogener antas direkt öka celldelningshastigheten och därmed risken för canceromvandling, medan gestagener antingen minskar tillväxten eller ökar den [95,97]. Det är tänkbart att effekten av tillförda hormoner till stor del förmedlas via tillväxtfaktorer som bildas lokalt i bröstet.

HRT till bröstcancerbehandlade kvinnor

Kunskapsläget är fortfarande osäkert om hur man ska förfara med kvinnor som behandlats för bröstcancer och som efterfrågar HRT. Det saknas randomiserade kontrollerade studier. En färsk översiktsartikel sammanfattar resultaten från 11 studier om risken för återfall hos bröstcanceropererade kvinnor som efter sin diagnos fått östrogenbehandling [15]. Endast fyra av studierna hade en kontrollgrupp, för övriga skapades en hypotetisk kontrollgrupp. Återfallsrisken beräknades från data ur "Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group" för patienter med tamoxifenbehandling under 5 år. I denna modell fann man lägre risk för återfall bland kvinnor som erhållit HRT. Samtliga studier var små och det är troligt att de kvinnor som fått HRT inte är representativa. I en fall-kontrollstudie identifierades 2 755 kvinnor med bröstcancer i ett hälsokooperativ i Seattle [68]. Av dessa hade 174 fått HRT efter diagnos. För var och en valdes fyra kontroller. Man fann minskad risk för återfall i bröstet, $RR=0,5$ ($0,3-0,85$), för död i bröstcancer, $RR=0,34$ ($0,13-0,91$), och för total dödlighet, $RR=0,48$ ($0,29-0,78$), för de med HRT.

Trots att flera kända konfoundingfaktorer som kan påverka förloppet tagits med i analyserna, kan dock ett indirekt samband finnas pga många andra faktorer. Stor försiktighet måste därför iaktas när man bedömer risken med HRT till bröstcanceropererade patienter. Två svenska, stora randomiserade studier pågår, och innan resultaten föreligger bör inställningen vara återhållsam; kvinnor som efterfrågar behandling bör uppmanas att delta i dessa studier.

Livmoderkroppscancer (endometriecancer)

Litteratursökningen resulterade i 12 studier. Av dessa bedömdes åtta uppfylla kraven.

Flera epidemiologiska studier från mitten av 1970-talet har resulterat i ett relativt välgrundat kunskapsunderlag om sambandet mellan hormonbehandling och endometriecancer. Efter den tidigare rapporten har data tillkommit vad gäller risksamband med olika regimer av gestagen och för olika undergrupper av kvinnor och tumörtyper.

Övergripande risksamband

Risken att utveckla endometrie-cancer efter ERT (icke rekommenderad behandling hos kvinnor med intakt livmoder) rapporteras överlag vara påtagligt förhöjd också i de nya studierna och ökar med behandlingstidens längd. I den svenska fall-kontrollstudien ökade den relativa risken i genomsnitt med 17 procent per år och uppmättes vara 12-faldigt ökad efter mer än 15 års behandling (Tabell 2) [105].

Preparat och dos

Studierna visar likartade risksamband för både konjugerade östrogener (den dominerande typen i USA) och östradiolpreparat (den vanligaste formen i europeiska länder). I en amerikansk studie var risken påtagligt ökad och på lika nivå för låg dos av konjugerade östrogener (0,3 mg) som för vanligen använda och högre doser (0,625 och 1,25 mg) [19]. I en svensk undersökning var också oral (icke vaginal) behandling med det lågpotenta östrogenet östriol (utan gestagentillägg) förknippad med ökad risk för endometrie-cancer. Exponering över 5 år medförde en tre gånger ökad risk [104].

Behandlingslängd, latens och närhet

Alla studier ger belägg för ett positivt risksamband med ökande behandlingstid vid ERT. En sammanvägning av resultaten visar att det vid mycket långa behandlingstider, exempelvis mer än 10–15 år, finns en 10–15-faldigt ökad risk [105]. Effekten av tid efter avslutad behandling (närhet) belystes särskilt i en ny studie [27]. Resultaten talade för att riskhöjningen efter mångårig ERT kvarstår efter flera år. De kvinnor som behandlats i mer än 12 år hade 8 år efter det att de slutat fortfarande en cirka femfaldig riskökning, vilket överensstämmer med flera tidigare studier.

Samverkanseffekter

Tidigare studier har funnit vissa belägg för en annorlunda riskeffekt hos kvinnor med vissa riskfaktorer (tidigare p-pillerintag – minskad risk,

rökning – minskad risk). En ny undersökning avsåg att kvantifiera risken för olika undergrupper av kvinnor [93]. Den, liksom många andra studier, kan ha haft för liten statistisk styrka för att klara av detta. En samverkan visades dock med fetma – den durationsberoende riskökningen vid ERT var högre för feta än för normalbyggda kvinnor. Andra faktorer som hypertoni, födsel av många barn, tidigare p-piller-intag, tidigare eller pågående rökning påverkade inte risken på ett konsekvent sätt.

Kombinerad behandling med östrogen och gestagen

Sex nya epidemiologiska studier redovisar effekter av HRT [5,37,42,75,92,105].

Kliniska studier har visat att gestagentillägg under 10–12 dagar eller längre (kontinuerligt) i varje behandlingsmånad motverkar onormal tillväxt av endometrie-celler [1]. Om tillägget enbart tas varannan eller var tredje månad motverkas däremot inte celltillväxten fullständigt [13].

De nya epidemiologiska studierna visar entydigt att gestagentillägg minskar den riskökning som behandling med östrogen alltid innebär. I vilken mån vanliga behandlingsregimer med sekventiellt tillägg, oftast 10 dagar av varje månad, säkerställer ett effektivt skydd studerades i tre studier [5,42,105]. Dessa antyder att 10 dagars tillägg inte är tillräckligt vid långtidsbehandling. Mångårig behandling (3–15 år) gav en två till tre gånger ökad risk för patienter med kombinerad behandling. En undersökning fann dock inga belägg för en kvarstående riskökning [75]. Kontinuerligt gestagentillägg under hela cykeln var i två studier associerat med en risk som var lägre än för obehandlade kvinnor, dvs motsvarande en skyddseffekt [37,105]. En tredje studie av kontinuerlig kombinationsbehandling noterade en risk strax över baslinjen för kvinnor med behandling över 5 år [75].

Samtliga data visar således att det är viktigt hur regimen vid HRT sätts samman för kvinnor med intakt livmoder. Ett kontinuerligt gestagentillägg tycks vara det optimala när det gäller skyddet mot uppkomst av

endometriecancer. Rekommendationer för optimal utformning av HRT bör dock ses i ett större perspektiv så att också effekter på bröstcancerrisk och blödningsmönster vägs in.

För kombinationspreparat med utglesat gestagentillägg, för närvarande på den svenska marknaden, saknas epidemiologiska data om endometriecancerrisk.

Tumöregenskaper

De tidigare studierna visade samband med ökad risk företrädesvis för tumörer i tidigt stadium (stadium 0 eller 1) och för tumörer med hög differentieringsgrad, men flera studier har säkerställt samband också för en invasiv tumörtyp. Nya studier visade en signifikant riskökning vid flerårig ERT för både tumörer lokaliserade till endometriet och invasiva tumörer samt för tumörer med såväl hög som låg differentieringsgrad [92,105]. Tidigare studier visade bättre överlevnad för kvinnor som utvecklat livmodercancer efter östrogentillförsel än för dem som inte haft samband med hormonterapi.

Äggstockscancer

Litteratursökningen resulterade i nio studier. Av dessa bedömdes fem uppfylla kraven.

En eventuell påverkan av HRT på ovarialcancerrisk är en viktig frågeställning. Data om risksambanden är för närvarande tämligen osäkra.

På teoretiska grunder skulle tillförsel av östrogen efter menopaus kunna påverka risken för epitelial ovarialcancer [78]. Flera teorier för cancerbildning i ovarialepitelet involverar på olika sätt flera hormoner. Östrogen och gestagen kan förväntas påverka celldelningshastighet och programmerad celldöd [82]. Mot bakgrund av dessa teorier kan tänkas att HRT, beroende på ingående hormoner, doser och regimer, långsiktigt skulle kunna påverka risken för ovarialcancer.

Epidemiologiska data

De senaste årens studier har sammanfattats dels i en metaanalys [25], dels i en reanalys av europeiska studier (Tabell 3.1) [9]. Dessa två arbeten har som gemensam slutsats att flerårig hormonbehandling, troligen mest ERT, medför en något ökad risk för epitelial ovarialcancer. De senaste publicerade studierna innehåller underlag till specifika hypoteser (Tabell 3.2). Två fall–kontrollstudier från Australien [77] och från Italien [101] visade viss ökad risk med HRT. En kohortstudie från USA av dödlig ovarialcancer (Tabell 3.3) var den första som studerade dödlighet [81]. Den visade fördubblad dödlighet i ovarialcancer efter mer än 10 års HRT. Denna studie undersökte inte detaljer om HRT-typ. Andra svagheter var att andra riskfaktorer kunde ha påverkat resultatet och att dödsorsakerna inte validerats.

Dessa kombinerade data (Tabell 3.1) ger tillsammans med de senaste epidemiologiska studierna (Tabeller 3.2, 3.3) anledning till misstanke om en riskhöjande snarare än neutral eller riskminskande effekt av HRT på cancer i äggstockarna. Det är dock nödvändigt med mer kunskap om sambandet ERT/HRT och äggstockscancer innan man kan uttala sig om dess eventuella betydelse.

I sammanhanget bör påpekas skyddseffekten av kombinerade p-piller, som enligt flera samstämmiga studier medför en 30–40 procent minskad risk för ovarialcancer med kvarstående effekt upp till 10 år [106]. Data om samverkanseffekter av tidigare p-pillerbehandling med HRT finns inte.

Cancer i grovtarmen

Litteratursökningen begränsades i huvudsak till perioden efter 1995, men ett par äldre arbeten har tagits med. Två metaanalyser finns som baseras på arbeten publicerade t o m 1996 och 1998. Totalt återfanns 23 studier. Sju fall–kontrollstudier och fem kohortstudier som motsvarade kvalitetskraven har medtagits, liksom de två metaanalyserna.

Kolorektal cancer är den näst vanligaste cancersjukdomen i Sverige. År 1988 insjuknade 2 500 kvinnor i sjukdomen, flertalet i högre åldrar. Dödligheten i sjukdomen generellt är cirka 50 procent.

Det finns teoretiska skäl att misstänka att HRT kan påverka risken för kolorektalcancer. Utveckling av kolorektalcancer tycks påverkas av reproduktionshormoner, som påverkar gallsyrasyntesen, vilken i sin tur har betydelse för utvecklingen av koloncancer [64]. Gallsyror antas ha en initierande och understödjande effekt på maligna förändringar i tarm-slemhinnan. Då tillförda östrogener minskar produktionen av gallsyror skulle de teoretiskt kunna ha en skyddande effekt. Östrogen kan också hämma tillväxten av koloncancerceller in vitro [55]. Koloncancer har visats innehålla östrogenreceptorer [35].

Koloncancer

Metaanalyser

Två metaanalyser av epidemiologiska data finns publicerade för ungefär samma tidsintervall (Tabell 4.1) och med 12 gemensamma ingående studier [30,34]. Den ena identifierade 19 studier, 8 kohort och 11 fall-kontrollstudier och visade en sänkning av relativa risken för koloncancer, $RR=0,82$ ($0,76-0,89$) [34]. Man skilde inte på koloncancer och rektalcancer. En betydande skillnad mellan de ingående studierna förelåg. Separat analys av de homogena data medförde ytterligare sänkning av riskuppskattningen, $RR=0,77$ ($0,60-0,98$). För patienter med pågående HRT sågs ännu lägre riskuppskattning, $RR=0,69$ ($0,52-0,91$), liksom vid en behandlingstid som översteg 5 år $RR=0,69$ ($0,58-0,82$). Den andra analysen [30] gav liknande resultat, men fann inget samband med duration. Kolon- och rektalcancer är här separerade med samma resultat för bägge lokalisationerna.

Originalstudier

Fyra av sex fall-kontrollstudier som beräknat risk för koloncancer bland kvinnor som någon gång fått HRT visade signifikant sänkt risk (Tabell 4.2). Starkast samband fanns i fyra studier med pågående eller nyss avslutad behandling [41,45,66,76]. Tre studier fann ett samband

med duration [20,41,76], medan tre inte påvisade durationseffekt [26, 45,66]. Två av studierna noterade en skyddseffekt endast för proximala tumörer [26,41].

En studie gjorde ingen klar distinktion mellan HRT och p-piller-användning, vilket gör tolkningen svår [26]. En studie lade samman resultaten från två tidigare undersökningar från norra Italien, där fall och kontroller rekryterats från sjukhus i regionen [20]. Valet av kontroller var sådant att det kunde medföra bias. Några studier hade låg deltagar-frekvensen, 60 till 65 procent, vilket medför risk för bias [45,76].

Ingen kohortstudie visade någon signifikant skyddseffekt för kvinnor som någon gång tagit HRT (Tabell 4.3), medan tre studier visade skyddseffekt under pågående behandling [12,29,69]. Resultat från Nurses Health Study antydde en durationseffekt, som dock inte stöds av flertalet övriga studier [29].

En fall–kontrollstudie [94] och en kohortstudie [12] har funnit sänkt dödlighet i koloncancer bland HRT-exponerade, framför allt vid pågående eller nyss avslutad behandling, liksom en signifikant omvänd trend med duration av HRT.

Med dessa begränsade data, heterogenitet mellan studierna och en del metodologiska problem måste skyddseffekterna tolkas med försiktighet. Man kan på sin höjd konstatera att det inte föreligger någon ökad risk för koloncancer i samband med HRT.

Rektalcancer

Uppdelning i kolon- respektive rektalcancer har inte alltid gjorts i ovan refererade studier, sannolikt beroende på få fall, varför beräkningarna gjorts på kolorektalcancer sammantaget. Fyra fall–kontrollstudier har angivit separata uppskattningar för rektalcancer [20,26,66,76], varav endast en noterade signifikant riskreduktion [20]. Inte heller kohort-studierna visade någon signifikant påverkan på risken för rektalcancer efter HRT-behandling [12,29,69,79,103].

Malignt melanom

Östrogen och progesteron kan stimulera melanocyter och orsaka hyperpigmentering av huden, vilket noterats vid p-pillerintag [43]. Östrogenreceptorer förekommer i melanomceller [18]. Kunskapsunderlaget när det gäller melanom och HRT är begränsat. Tre tidiga studier kom fram i litteratursökningen, och samtliga visar icke-signifikanta riskökningar [33,39,40]. Den svenska kohortstudien av östrogenbehandlade kvinnor visade i en tidig uppföljning en icke-signifikant riskökning, vilket en senare analys inte bekräftade [3,70]. Kontroll av olikheter i grad av solexponering, som anses utgöra en viktig riskfaktor för malignt melanom, saknas i samtliga dessa studier. Det är möjligt att det kan finnas en koppling mellan solexponering och HRT, som kan påverka resultaten av studier av HRT och melanom. Det är i nuläget inte möjligt att göra någon säker tolkning av dessa data.

Kunskapsluckor

HRT och bröstcancerrisk

Risksambandens styrka i förhållande till preparat, dos och behandlingstidens längd samt tid efter behandlingens avslutande.

Inverkan av gestagentillägget – typ av preparat, dos och upplägg – på risksambandet (ytterligare förhöjd risk?).

Samverkanseffekter med framför allt ärftlighet, tidigare p-pillerintag och ålder då behandlingen inleds.

Överlevnad och dödlighet för bröstcancer i samband med hormonbehandling.

Inverkan av olika behandlingsregimer på mammografibilden och undersökningens sensitivitet och specificitet.

Könshormoners inverkan, direkt och indirekt, på det normala bröstet och på markörer för canceromvandling.

HRT och endometriecancerrisk

Avvägning av typ av gestagenpreparat, dos, upplägg och tilläggets längd för att nå adekvat endometrieskydd.

Balansen mellan tillräckligt endometrieskydd och förhindrande av eventuellt oönskade effekter på bröstcancerrisk och blödningsmönster.

Skyddseffekter av gestagenavgivande spiral.

HRT och ovarialcancerrisk

Risksambanden för olika typer av epitelial ovarialcancer och hormonbehandlingar, särskilt med avseende på gestagentillägget.

Mekanismer för könshormoners eventuellt karcinogena effekt på ovarialepitelet.

HRT och kolorektalcancerrisk

Samband mellan HRT och kolorektalcancer.

Är skyddseffekten av HRT verklig eller en följd av okända konfounding-faktorer.

HRT och melanom

Underlaget är här synnerligen magert och det är av stor vikt att välgjorda studier inom detta område görs.

Tabell 1.1 Hormonbehandling och bröstcancerrisk. Sammanställning av resultat från valda fall–kontrollstudier, från 1995.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; data
La Vecchia 1995	Sex italienska sjukhus (universitet), 1991–94, ålder 23–74 år	Sjukhusbaserad. 2 569 incidenta fall/ 2 588 kontroller (intagna pat, akuta tillstånd). Intervjuer på sjukhuset
Levi 1996	Vaud kanton Schweiz, universitetssjh Lausanne, 1990 ff, ålder 27–75 år	Sjukhusbaserad. 230 incidenta fall/507 kontroller (akuta tillstånd). Intervjuer, på sjukhuset. Deltagare 206/424
Stanford 1995	13 län, WA State USA, 1998–90. Cancer register (SEER), vita kvinnor, 50–64 år	Populationsbaserad. 537 fall (in situ 87, invasiva 450)/ 492 kontroller ("random digit dialling"). Personliga intervjuer. Bortfall 19 resp 27%
Newcomb 1995	Fyra stater i nord-östra USA, tumörregistret, 1988–91, åldrar 65–74	Populationsbaserad. 3 130 fall (tumörregister)/ 3 698 kontroller (slumpvalda från register). Postmenopausala. Personliga intervjuer. Bortfall 19 resp 15%

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; P-p = p-piller.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Någon gång (justerade OR): OR = 1,2 (0,9–1,5) Pågående intag: OR = 0,8 (0,5–1,4) Duration: (Trend: $p = 0,05$) <1 år: OR = 1,0 (0,8–1,4) 1– 4 år: OR = 1,3 (0,9–1,9) 5+ år: OR = 1,5 (0,8–2,6)	Studie av p-piller och HRT. Ingen uppgift om andelen deltagare. Andelen exponerade bland kontroller 7,5%. Låg power. Ingen information om typ av HRT
Någon gång: OR = 1,2 (0,8–1,8) Pågående intag: OR = 1,5 (0,9–2,5) Duration: <10 år: OR = 1,3 (0,9–2,0) ≥10 år: OR = 1,0 (0,4–2,4)	Studie av p-piller och HRT. Andelen exponerade bland kontroller 23%. Låg power. Ingen information om typ av HRT
Någon gång: Ö enbart: OR = 0,9 (0,6–1,1) Ö + G: OR = 0,9 (0,7–1,3) Duration: Ö enbart: ingen trend Ö + G >8 år: OR = 0,4 (0,2–1,0) BMI <21,2: Ö enbart: OR = 1,9 Ö + G: OR = 1,8	In situ och invasiva bröstcancrar. 61% anv HRT bland kontroller. KÖ, MPA. Låg power för långtidsanvändning Ö + G
Per år använt: Ö enbart: OR/år anv = 1,0 (0,99–1,01) >15 år: OR = 1,02 (0,78–1,34) Ö + G: OR/år anv = 1,0 (0,97–1,03) >15 år: OR = 1,05 (0,49–2,25) "Recency": ingen trend	Mammografiundersökningar beaktade. Mest KÖ, MPA. Begränsad power för långtidsanvändning. Ingen skillnad i risk mellan undergrupper. Skäl för diskrepanser mellan studier diskuterade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.1 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; data
Tavani 1997	Sex italienska sjukhus (universitet), 1983–94, åldrar <75 år	Två samordnade studier, sjukhusbaserade. 5 984 fall/5 504 kontroller (sjukhus, akutfall). Intervjuer
Henrich 1998	Postmenopausala kvinnor, över 45 år, deltagare i mammografiscreening Yale, 1987–92	Fall–kontroll inom kohort. 14 454 deltagare utan tidigare cancer. Uppföljning gav 109 fall med verifierad invasiv (77) eller in situ (32) tumör/ 545 kontroller. Självadmin enkät vid varje us-tillfälle
Brinton 1998	Atlanta, GA, USA, 1990–92, åldrar 20–54 år	Populationsbaserad. 1 031 fall/919 kontroller ("random digit dialling"). Personliga intervjuer

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; P-p = p-piller.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Någon gång HRT: OR = 1,2 (1,0–1,4), <i>sub-grupp</i> ≥65 år, OR = 1,6 (1,2–2,3) Duration, överlag inget samband, <i>sub-grupp</i> ≥65 år: <5 år: OR = 1,6 (1,1–2,3) ≥5 år: OR = 2,2 (1,0–4,7)	Låg prevalens HRT, 6,1%. Ingen information om Ö + G. Samband bland exponerade äldre
Invasiv + in situ tumörer. Någon gång: OR = 1,54 (0,94–2,52) Pågående: OR = 1,52 (0,77–2,99) Duration: <5 år: OR = 1,55 (0,79–3,04) ≥5 år: OR = 1,61 (0,83–3,13)	Uppföljning inom kohort av mammografi-undersökta kvinnor. Låg power. Något högre riskestimat om bara invasiva tumörer medtagna. Ej möjligt dra slutsatser om ev skillnad för tumörtyper
P-piller någon gång: OR = 1,1 (0,9–1,4) HRT någon gång: OR = 0,9 (0,7–1,2) P-p + HRT: Någon gång: OR = 1,0 (0,7–1,4) P-p >10 år / HRT >3 år: OR = 3,2 (1,4–7,4)	Upplagd för att studera effekt av p-piller. Första studien att rapportera interaktion P-piller–HRT och ålder vid diagnos

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.1 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; data
Magnusson 1999	Nationell, hela Sverige, 1993–95, åldrar 50–74	Populationsbaserad. 3 345 fall (regionala tumörregister)/ 3 454 kontroller (slumpvalda). ≥82% deltagande. Postade enkäter, kompletterande telefonintervjuer
Li 2000	Cancer Surveillance System, 13 "counties" Wa State, 1998–1990, åldrar 50–64 år	Populationsbaserad. Histo–patologisk klassifikation, 58 fall lobulär, 370 duktaltumörer medtagna/492 kontroller (RRD) (73% deltagande). Personliga intervjuer
Ross 2000	Los Angeles, 1987–96, åldrar 55–72	Populationsbaserad. 1 897 fall/1 637 kontroller ("neighbourhood"). Postmenopausala, 1 897/1 637. 186 fall in situ-tumör. Bortfall 34%/18%. Personliga intervjuer. Justering för mammografier

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; P-p = p-piller.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
All HRT, duration >10 år: OR = 2,43 (1,79–3,30), sign trend för duration; Samband både för "recent" och "past" (≥10 år sedan) användning. Samband enbart för kvinnor m BMI <27. Ö enbart: Duration >10 år: OR = 2,70 (1,47–4,96). Ö + G: Duration >10 år: OR = 2,95 (1,84–4,72), sign trend. Ö + GTe/Cyklisk >10 år: OR 2,45 = (0,82–7,30). Ö + GTe/kontinuerlig >10 år: OR = 5,36 (1,47–19,56). Ö + GPr/Cyklisk >5 år: OR = 0,79 (0,26–2,39)	Invasiv bröstcancer (utom 42 fall med in situ-tumör). HRT bland 40% av kontrollerna. Östrogener (Ö): 4/5 östradiol (E2), 1/5 konj östrogener (KÖ). Gestagener (G): av alla exponerade, 3/4 med Ö + G. Testosteronderiverade (GTe): Levonorgestrel (LNG) 250 µg, Noretisteronacetat (NETA) 1 mg; Progesteronderiverade (GPr): MPA 5–10 mg. Cyklisk: huvudsakl 10 dagar per cykel; Kontinuerlig: 28 dagar per cykel. Diskussion om diskrepanser mellan olika studiers resultat
Invasiva tumörer. Pågående, ≥6 mån: Lobulär, OR/Ö bara = 1,5 (0,5–3,9) Lobulär, OR/Ö + G = 2,6 (1,1–5,8) Duktal, OR/Ö bara = 0,7 (0,4–1,1) Duktal, OR/Ö + G = 0,7 (0,5–1,1)	Bland kontroller, 38% använt enbart Ö, 20% Ö + G. Låg power. Ej möjligt bedöma om säkerställd skillnad mellan tumörtyper
OR per 5 års användning: All HRT, OR = 1,10 (1,02–1,18). Ö enbart: OR = 1,06 (0,97–1,15). Ö + G: OR = 1,24 (1,07–1,45), >10 år: OR = 1,51. Ingen effekt av "recency" Kombinationer Ö + G: Ö + sekventiell G: OR = 1,38 (1,13–1,68). Ö + kontinuerlig G: OR = 1,09 (0,88–1,35). Subgrupper: Magra kvinnor: "högre risk" In situ-tumörer: Ö enbart, OR = 1,41.	Bland fallen 54% använde HRT. KÖ, MPA. Hysterektomerade, artificiellt menopausala uteslutna. Författare finner "strong evidence that CHRT (kombinerad HRT) markedly increases the risk relative to ERT" (estrogen replacement). Efterföljande debatt om skäl till olika fynd: Kuller, Archer et al, Magnusson et al

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.1 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/kontroller; data
Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997	Originaldata från 51/63 tillgängliga studier; 90% av data från 21 länder; opublicerade = 2, publicerade t o m 1992 = 49	Reanalys av originaldata, fall-kontroller, för kohortstudier "nested" fall- kontrollmetod. Totalt 52 705 fall/108 411 kontroller. I aktuella analyser inklusion 17 949/ 35 916 (uppgifter om menopaus, HRT-användning). Omfattande datakontroller. Grafisk datapresentation, OR (SE). Analyser efter stratifieringar, vägda estimat med Mantel-Hentzel-teknik

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; P-p = p-piller.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Ålder vid menopaus (MP): ökning bröstcancerrisk 2,4–2,9%/år; senare MP. BMI: ökning av risken med 3,1%/ enhet kg/m². HRT: "Recency": risksamband för exponering "current" eller "recent" (≤5 år efter diag- nos); inget samband för "past" (>5 år). "Current/recent" (≤5 år): Ökning av risk = 2,3% (1,1–3,6)/år >15 års behandling: OR = 1,56 (SE 0,128) Subgrupper: BMI: större riskökning vid lägre BMI. Tumörutbredning: positivt risksamband enbart för lokaliserade cancrar. Kombinerad HRT: 12% med någon form av kombination med G: "Current, recent"/duration >5 år; Ö + G: OR = 1,53 (0,33), Ö: OR = 1,34 (0,09). Beräkning av absolut risk (kumulativ incidens 50–70 år); "current/recent" HRT, incidenser // UK + USA; 1 000 kvinnor; tillskott av fall: Ingen HRT: 46 fall HRT 5–10 år: + 2 fall HRT 10–15 år: + 6 fall HRT >15 år: + 12 fall	Av alla deltagare, uppgav 33% bruk av HRT. Få/dåliga uppgifter om enskilda preparat. Särskilt svårt att urskilja typ av kombinerad behandling. Resonemang om förklaring till risksamband enbart för pågående eller näraliggande behandling: kausal effekt av HRT, tidigare- läggning av diagnos pga HRT, båda skälen. Också, om data för långtids-HRT har dålig precision, utspädningseffekter Arbetet har fått stor tyngd i bedömningen av HRT-bröstcancerrisk. Viktigt att bedöma begränsningarna: skiftande kvalitet på studieupplägg och data (ssk för HRT), data från tidig era av HRT (≤1992), litet kunskapsbidrag v g gestagenkombinerad HRT. Obs. Hittills tongivande i SPC-texter (FASS) för HRT-preparat

Tabell 1.2 Hormonbehandling och bröstcancerrisk. Sammanställning av resultat från valda kohortstudier, från 1995.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Kohort, uppföljning, data
Colditz 1995	Nurses' Health Study, USA, 1976–93, åldrar 30–35	Kohort av 121 700 sjuksköterskor. Frågeformulär vid utgångspunkt och vartannat år för uppdatering och uppföljning
Persson 1997	Deltagare i mammografi- screening, Uppsala, 1990–92, åldrar 46–70 år	Kohort av 30 982 deltagare. Uppföljning genom screening och register. Frågeformulär. Fall–kontrollstudie inom kohorten
Gapstur 1999	IOWA Women Health Study, urval kvinnor 55–69 år, start 1986	Kohort av 37 105 kvinnor. Uppföljning genom cancerregister (SEER). PAD data från register. Uppdaterande enkäter 1987, 89, 92, 97

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
16 års uppföljning, 1 935 fall. Någon gång, "current", HRT: KÖ: RR = 1,32 (1,14–1,54) KÖ + G: RR = 1,41 (1,15–1,74). Duration, "current": >10 år: RR = 1,46 (1,20–1,26). Ålder vid diagnos/duration >5 år: 50–54: RR = 1,46 (0,91–2,35) 55–59: RR = 1,54 (1,19–2,00) 60–64: RR = 1,71 (1,34–2,18)	KÖ + MPA. Inget samband med "past" användning. Ingen effekt av duration. Möjlig interaktion med ålder vid diagnos. Stöd för att Ö + G medför liknande positivt risksamband som behandling med enbart Ö
Uppföljning t o m 1995: 435 fall. (87% invasiv tumör), 1 740 kontroller inom kohorten. HRT någon gång vs ingen exponering: OR = 1,1 (0,8–1,4). Ö enbart / duration: 1–10 år: OR = 0,5 (0,3–1,0) 11+ år: OR = 1,3 (0,5–3,7). Ö + G / duration: 1–10 år: OR = 1,4 (0,9–2,2) 11+ år: OR = 2,4 (0,7–8,6)	Uppföljning huvudsakligen genom mammografi. Ö + G: enbart östradiol kombinerat med noretisteron-acetat (NETA). Låg power för analyser i undergrupper
Uppföljning 1986–1996: 1 520 fall. "Gynnsam PAD-typ" (mucinös o a): HRT/duration: ≤5 år: RR = 1,81 (1,07–3,07) >5 år: RR = 2,65 (1,34–5,23). Ductal/lobulär typ: Duration ≤5 år: RR = 1,38 (1,03–1,85)	Tumörtypsdata från register. Belägg för association med "mindre allvarlig" typ. Inga data om typ av HRT

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.2 *forts*

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Kohort, uppföljning, data
Lando 1999	NHANES I, hälsoundersökning i populationsurval USA, 1971–75	Kohort av 5 761 kvinnor. Intervjuer i fyra omgångar, uppdateringar och uppföljning
Persson 1999	Sex län, Uppsala-regionen Del av tidigare kohort, kvinnor som genomgått enkätundersökning 1987	Kohort av 10 472 kvinnor. Uppföljning i cancerregistret. Detaljerade enkätdata. Fall–kontrollstudie inom kohorten. Referensgrupp kvinnor utan intag eller med behandling <1 år
Schairer 2000	29 screeningcentra (BCDDP), USA, 1980 Medelålder vid start 58 år	Kohort av 46 335 kvinnor. Uppdatering och uppföljning genom upprepade enkäter. Mammografidata

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Uppföljning t o m 1992 (73' personår): 219 fall. Någon gång HRT: RR = 0,8 (0,6–1,1). Duration: <3 år: RR = 0,9 (0,6–1,4) 3–9 år: RR = 0,5 (0,3–0,9) 10+ år: RR = 0,8 (0,5–1,3)	Ingen uppgift om typ av exponering. Grova exponeringsmått. Generellt låg power
Uppföljning t o m 1993: 1 072 fall. Extern jämförelse, HRT någon gång: SIR: 1,2 (1,0–1,4). Intern jämförelse (ref = ej tagit/<1 år): Ö enbart: 1–6 år: OR = 1,0 (0,6–1,7) ≥6 år: OR = 1,4 (0,9–2,3). Ö + G: 1–6 år: OR = 1,1 (0,7–1,7) ≥6 år: OR = 1,7 (1,1–2,6)	Kvinnorna 65 år i medianålder. Ö + G: vanligast östradiol + levonorgestrel (LNG). Intern jämförelse med korttidsanvändare. Låg power i undergrupper
Uppföljning 10 år: 2 082 fall. Någon gång <4 år före diagnos: Ö bara: RR = 1,2 (1,0–1,4) Ö + G: RR = 1,4 (1,1–1,8). Duration, per år: Ö enbart: RR = 0,01 (0,002–0,03)/år Ö + G: RR = 0,08 (0,02–0,16)/år. Subgrupper, HRT <4 år, per år av intag: BMI <24,4: Ö enbart: RR = 0,03 (0,01–0,06) Ö + G: RR = 0,12 (0,02–0,25). (Högre BMI, inget samband.) Tumörtyp/storlek: liknande samband för ductala tumörer, och oavsett tumörstorlek	Kombinerad behandling: KÖ + MPA (mestadels cyklisk, <15 dagar). Minimerat bias vad gäller olikhet i mammografianvändning. Nu också samband för invasiv bröstcancer i denna kohortstudie

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.2 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Kohort, uppföljning, data
Colditz 2000	Nurses' Health Study, 1980, åldrar 30–55 år vid start av uppföljning	Kohort av 58 520 postmenopausala kvinnor. Uppföljning och uppdatering 1980–1999 genom enkäter. Modellanalyser (linjär Poisson Regression) av kumulativ incidens till ålder 70 år, med alla kartlagda riskfaktorer. Här undersöks effekten av 10 års HRT

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Data från 20 års uppföljning: 1 761 fall. Effekten av 10 års behandling med HRT. Ö enbart: riskökning = 23% (6%–42%) Ö + G: riskökning = 67% (18%–136%). Naturlig menopaus, riskökning per år: Ö enbart: riskökning = 7,7%/år Ö + G: riskökning = 13%/år	KÖ + MPA (oftast cyklisk). Poisson-modellanalysen och måttet kumulativ incidens över tid är ett nytt sätt att beskriva data, dels med bruk av innovativa metoder. Författarnas slutsats är att tillägg av gestagen ökar den riskhöjande effekten lång tids östrogebehandling

Tabell 1.3 Studier av mammografimönster i samband med östrogenbehandling.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Laya 1995	Seattle, Washington, USA Postmenopausala kvinnor som deltog i randomiserad studie av E + P 1987–88	41 fall som fått antingen 0,625 mg konjugerat östrogen + MPA 2,5 mg eller 5 mg kontinuerligt. Pre- och postbehandling (1 år) mammografier, blind klassificering
Thurfjell 1997	20 000 kvinnor som deltagit i mammografi- screening 1990–1992, Uppsala	Jämförelse av sensitivitet och specificitet för kvinnor med pågående HRT (3 126), avslutad HRT (2 158) eller som aldrig tagit HRT (14 716). Intervju
Leung 1997	Ontario, Canada Kvinnor >54 år i mammografiscreening	148 HRT-användare, 76% enbart Ö. 158-icke användare. Intervju + ev förskrivningsinformation. Blindad klassificering
Marugg 1997	Nijmegen, Holland. I: Sjukhusbaserad del, 81 pat II: Screeningdel 645 pat	I: friska kvinnor som ingick i kontrollerad studie av olika kombinationer av Ö + G. Olika doser av bägge medlen och olika mönster för användningen. Mammogram före och efter beh. II: screeningdeltagare som angav någon form av hormonbehandling, HRT eller P-p. Ingen typ eller dos angiven. Mammogram före och efter beh
Persson 1997	31 498 kvinnor som deltagit i mammografiscreening 1998–92, Uppsala	554 kvinnor som påbörjade HRT-beh jfr 554 kontroller utan HRT. Täthet jämfördes före och efter start av ERT, HRT cykl el kont, lågdos

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband	Kommentarer
Sign ökn av bröstdensiteter, medel 6,7% (2,5–11,0). 24% av pat bytte till högre Wolfe-klass	Oklart hur de 41 selekterats ur ursprungliga 92 som ingick i studien. Ingen obehandlad kontrollgrupp
Icke sign högre sensitivitet för pågående beh. Marginellt men sign lägre specificitet för pågående beh, möjligen Regimberoende	
Högre täthet ("breast density score") för HRT-användare (4,7 vs 3,4 p <0,001). Ingen durationseffekt	
I: 25% av pat visade ökning av bröstdensitet, mest vid komb av Ö + G. II: Ökning av bröstdensitet vid Ö hos 14% av pat	Dålig kontroll över typ och dos av Ö i screeninggruppen
28% ökade tätheten av HRT med kont gestagen, 10% av de med cykl, 5% av ERT och 3% av icke HRT-användare. Störst förändr för kvinnor över 50 år	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.3 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggnings: Antal fall/ kontroller; data
Rosenberg 1998	Albuquerque, New Mexico, USA. Screeningprogram 183 000 mammografier; 807 fall av bröstcancer 1991–94	Studerade effekt på sensitivitet av mammografi i relation till bröstdensitet, ålder och östrogen. Rutinklassifikation av densitet
Litherland 1999	Västra Scotland Screeningprogram, 180 000 kvinnor 50–64 år, 1988–93	1 113 screeningupptäckta cancrar varav 823 vid screening och 308 intervallca. HRT-användning ja/nej, ej separerat tidigare eller pågående beh
Lundström 1999	Jönköping, Sverige Screeningprogram kvinnor 40–74 år, 1986–97	50 kvinnor Ö enbart, 75 kvinnor Ö + G cykliskt, 50 kvinnor Ö + G kontinuerligt. Mammografi före start och efter. Rutinklassifikation av mönster. Personlig intervju angående HRT
Greendale 1999	7 centra i USA, prospektiv placebo- kontrollerad randomiserad dubbelblind studie, 875 postmenopausala kvinnor, 45–64 år, 1989–91 (PEPI trial)	307 uppfyllde alla inklusionskriterier. HRT-data från enkät. Reklassifikation av mammografi blindad för behandling men ej sekvens av bilder. Placebo, E, Ö + G cykliskt, Ö + G kontinuerligt och Ö + G cykliskt mikroniserat progesteron

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband	Kommentarer
Ö sänker sensitiviteten, lägst sensitivitet vid tätt parenchym och Ö	I 30% saknades uppgifter om östrogen-exponering. Klassifikation av mönster ej standardiserad. Grupperad i efterhand i täta resp icke täta
22% av intervallcancrarna exponerade för HRT mot 12% av screeningfallen. RR 1,7 (p = 0,002) för HRT-användare att presentera sig som intervallca. (Ålders-depressions- och screeningårsjusterat.) Dubblerad risk för intervallcancer-upptäckt första året efter screening bland HRT-användare	HRT-användning endast klassad som ja/nej, ingen info om pågående beh eller typ och längd av beh. Underskattning av HRT-användning hos intervallcancer möjlig pga olika sätt för datafångst
52% av kvinnorna med kontinuerligt gestagentillägg ökade sin täthet mot 13% för de med cykliskt tillägg och 18% för de med enbart östrogen efter beh start. Förändringen kom snabbt (inom 1/2 år) och förändrades ej mer över tid	
Placebo 0% (0–4,8) höjd täthet. E 3,5% (1–12). Ö + G cykliskt 23,5% (11,9–35,1). Ö + G kont 19,4% (9,9–28,9). Ö + G cykl Mikroniserat G 16,4% (6,6–26,2). OR för förhöjd täthet jfr Ö enbart: Ö + G cykliskt 13,1 (2,4–73,3) Ö + G kont 9,0 (1,6–50,1) Ö + G cykl mikroniserat G 7,2 (1,3–40,0). Alla förändringar kom inom första året	Första randomiserade studien. Välkontrollerad för tänkbara konfounders

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.3 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Sala 2000	Norfolk UK, 1989–97 Screeningprogram. Fall-kontrollstudie	203 fall med P2/DY-mönster och 203 matchade kontroller med N1/P1. Exponering via frågeformulär
Rutter 2001	Seattle, Washington, USA 1996–98 5 212 kvinnor, 40–96 år i mammografi- screeningprogram	Bröstdensitet hos ickeanvändare jfr med de som börjat beh, och de som fortsatt resp avslutat. HRT-data från pharmacy records
Freedman 2001	Multicenter Placebokontrollerad, dubbelblind randomiserad studie, 619 kvinnor, 45–60 år	Bröstdensitet hos placebo, raloxifen 60 eller 150 mg och Ö. 168 kvinnor mötte inklusionskraven. Datorassisterad bedömning
Lundström 2001	Jönköping, Sverige Screeningprogram kvinnor 40–74 år, 1986–99	52 kvinnor kont komb HRT KÖ + MPA. 51 kvinnor lågdos östriol. 55 kvinnor transdermalt östradiol. Mammografi före och efter insättande av behandling. Blindad klassificering i Wolfe-mönster

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogen; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband	Kommentarer
OR för P2/DY-mönster 2,48 (1,32–4,61) för pågående behandling. Association med längd av beh. Sambandet försvann dock vid analys av postmenopausala enbart	Ingen information om typ av behandling. Relativt många startade behandling premenopausalt: 25% av fallen, och 11% av kontrollerna
I: Pat som började beh hade en RR 2,57 (2,12–3,08) för ökning av densitet mellan två undersökningar. II: Pat som slutade beh hade en RR 1,81 (1,06–2,98) för minskning av densitet mellan två undersökningar. III: Pat med pågående behandling hade en RR 1,45 (1,33–1,58) för hög densitet vid båda undersökningarna	92,4% kombinerad Ö + G, varav 99,4% MPA omöjliggjorde analys av olika behandlingsregimer
Ö ökar densitet med 1,2% medan placebo och raloxifen minskar 1–3–1,7%, p <0,01	Inga pat hade kombination Ö + G. Digitaliserad mammografi vilket inte använts tidigare, och därför ej helt jämförbar. Stort bortfall, 168 pat kvar av 619, och 38 olika centra
40% av kvinnorna med peroral kontinuerlig kombinerad beh ökade tätheten i bröstet jfr 6% av de med östriol och 2% av de med transdermalt östradiol. Täthetsökningen kom tidigt, men ökade sen ej mer	

Tabell 1.4 Tumörkaraktistika vid bröstcancer som debuterat efter östrogenbehandling.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Bonnier 1995	Marseille, Frankrike 1 081 pat med bröstcancer, 1976–92	Matchad fall–kontrollstudie 68 fall med bröstcancer som tagit Ö, 272 kontroller med bröstcancer som ej tagit Ö vid diagnos
Harding 1996	Manchester, UK, screeningprogram, 1989–94	433 postmenopausala kvinnor. HRT användning ja/nej
Magnusson 1996	Uppsala, patologregister, 1 661 pat, 1977–91	1 468 kontroller utan Ö, 121 fall med Ö. Exponering via receptdata från östrogenkohorten. Tumördata registrerade utan vetskap om exponering
Bonnier 1998	Marseille, Frankrike 1 490 pat med bröstcancer, 1985–95	142 HRT-användare och 284 icke- användare
Roubidoux 1998	Michigan USA, screeningprogram, 115 kvinnor 55–65 år, 1987–97	58 HRT användare och 57 icke- användare. HRT från apoteksregister och frågeformulär

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; lgl = Lymfkörtel; ER = Östrogenreceptor; PR = Progesteronreceptor.

Risksamband	Kommentarer
Ingen skillnad i storlek. Ingen skillnad i andel lgl pos, men fler med extensiv lgl metastasering bland icke-HRT användare. Ingen skillnad i receptorstatus	Analysen ej gjord matchad. Kontrollgruppen vald ur en större grp pat, men skiljer sig från denna i vissa avseenden som gör att man kan ifrågasätta representativitet
Fler grad I väldifferentierade tumörer hos HRT-användare 45 vs 20% p <0,001. Ingen skillnad lgl status	Ingen uppdelning i pågående eller tidigare användning
OR T >20 mm = 0,7 (0,5–1,1) HRT overall OR T >20 mm = 0,4 (0,2–0,8) Ö + G OR lgl pos 0,7 (0,4–1,1) HRT overall OR lgl pos 0,5 (0,2–1,0) Ö + G. Ingen skillnad ploidi eller receptorstatus	
Ingen skillnad i histologisk tumörstorlek, men något fler små tumörer bland HRT-användare. Färre lgl pos bland HRT-användare 33 vs 44% p = 0,04. Fler med grad I-tumörer. Ingen skillnad receptorstatus	Delvis samma material som Bonnier 1995? Framgår ej i metodbeskrivningen. Val av kontroller oklart. Matchning men ej matchad analys?
Ingen skillnad i stadier	Dålig karakterisering av exponering

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.4 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Holli 1998	Tammerfors, Finland 732 kvinnor med ny bröstcancer; 1992–94, populationsbaserad	477 postmenopausala kvinnor. HRT info via intervju. 174 användare, 303 icke-användare
O'Connor 1998	60 konsekutiva pat ur patologregister, London, UK, 48–60 år	31 HRT-användare, 29 ej HRT- användare. Exponering från journaler
Bilimoria 1999	Illinois, USA 425 kvinnor > = 50 år, 1994–97	140 HRT-pågående användare och 202 icke-användare. Prospektiv insamling av tumördata utan kännedom om exponering
Cobleigh 1999	Illinois, USA 331 postmenopausala kvinnor, 1989–96	142 HRT-pågående användare, 38 tidigare användare och 142 ej HRT-användare. Exponering från journaler
LeBlanc 1999	Oregon USA 108 postmenopausala kvinnor med bröstcancer, 1987–92, screeningdeltagare >45 år	29 exponerade fall. HRT-exponering via frågeformulär i samband med screening. Analyserna baserade på 21 invasiva fall och 55 invasiva kontroller
Gapstur 1999	Iowa Women's Health Study Kohort 37 105 postmenopausala kvinnor, 55–69 år, 1986–96	1 520 fall bröstcancer identifierade via SEER. HRT-exponering via frågeformulär, uppdaterade 1987, 89, 92 och 97. Diagnos via register

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; lgl = Lymfkörtel;
ER = Östrogenreceptor; PR = Progesteronreceptor.

Risksamband	Kommentarer
OR T <2 cm = 0,47 för HRT-användare p = 0,005. Ingen skillnad lgl pos. Sign trend mot bättre diff grad och fler med låg S-fas. Ingen skillnad receptorstatus eller c-erbB-2	
Mindre tumörer, 17 vs 23 mm, p = 0,02. Fler grad I-tumörer 39 vs 14%, p = 0,04. Ingen skillnad lgl pos, ER, PR, Bcl-2, p53 eller E-cadherin	Litet "sample", oklart urval, tveksam exponeringsklassifikation
HRT-pat yngre vid dignos, färre grad III-tumörer. Ingen skillnad i tumörstorlek, lgl pos ploidi, S-fas eller receptorpositivitet	
HRT användare yngre och med tumörer med högre S-fas, spec vid ER+. Ingen skillnad storlek, lgl pos, ploidi eller receptorstatus	
Ingen skillnad i storlek, lgl pos, receptorstatus. Index för dålig prognos skapades som visade att HRT-användare tillhör den dåliga prognostiska gruppen	För litet material, och för många analyser
För tumörer med gynnsam prognos: RR duration < = 5 år 1,81 (1,07–3,07) RR duration >5 år 2,65 (1,34–5,23)	Ingen information om typ av behandling

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1.4 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Lower 1999	536 pat från en onkolog, Ohio, USA. Pre- och post- menopausala	Retrospektiv analys från patient- journaler. Både P-p och HRT. Klassificering av HRT endast +/-, och duration resp pågående vid diagnos
Stallard 2000	1 130 kvinnor, 50–64 år, screeningprogram, Scotland 1988–93	1 113 fall av bröstcancer identifierade med data på HRT. Exponering +/- via registrering vid mammografi
Gajdos 2000	502 postmenopausala kvinnor i en databas, New York, USA, bröstcancerdiagnos, 1982–98	455 fall av bröstcancer utan HRT, 47 fall med pågående behandling vid diagnos. Övergripande jfr + matchad kontroll- serie (235 fall utan HRT).

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; BMI = Body mass index; lgl = Lymfkörtel;
ER = Östrogenreceptor; PR = Progesteronreceptor.

Risksamband	Kommentarer
Fler ER/PR pos tumörer hos HRT-användare (75 vs 62% ER, 58 vs 44% PR), ingen effekt av duration	Ingen information om typ av behandling eller kombination med gestagen. Selektion
Ingen skillnad beträffande typ, storlek eller grad mellan HRT-användare och icke-användare vare sig för screening-upptäckta fall eller intervallcancer	Ingen information om typ av behandling eller kombination med gestagen
HRT-anv yngre, vita, lägre BMI. Tumörerna mindre, färre Igl+, bättre differentieringsgrad, oftare ER/PR+	Ingen information om typ av behandling eller kombination med gestagen. Ingen hänsyn till "confounders", analys av matchat material ej gjort med matchad teknik. Selektion, pat vid bröstklunik. Ingen uppgift om representativitet

Tabell 2 Hormonbehandling och endometriecancerrisk. Resultat från valda fall–kontrollstudier, från 1995.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Green 1996	Washington State, USA, ett län, 1987–90, åldrar 45–74 år	1 254 fall varav 883 inkluderade (72%)/1 975 ("RDD") medverkade varav 1 114 valbara. Bortfall 28%/26%. Personlig intervju. HR <6 mån, klassad som ej exponerad
Beresford 1997	Washington State, två län, USA Register 1985–91, åldrar 45–74 år	1 154 valbara fall varav 832 inklu- derade (72%)/1 114 kontroller (75% av valbara, "RDD"). Exponering >6 mån. Personlig intervju

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Avsikt att studera effekt av "recency" för Ö enbart. Duration Ö enbart; duration-respons: >12 år: OR = 16,3 (10,1–26,2). Tid sedan sista intag; gradient: >8 år: OR = 1,6 (1,1–2,3). Samfällid effekt, strata, ex: Duration >12 år, tid sedan intag: ≤2 år: OR = 19,8 (11,6–34,0) 2,1–8,0 år: OR = 12,4 (2,6–59,8) >8 år: OR = 5,4 (1,6–17,9)	KÖ, i stor omfattning givits utan kombination med G. Tydligt/förväntat mönster med duration. Kvarvarande riskökning efter flertal år
Avsikten att studera cyklisk Ö + G. Någon gång Ö + G: OR = 1,4 (1,0–1,9). G ≤10 dagar/cykel; duration: 36–39 mån: OR = 1,4 (0,3–5,4) 60+ mån: OR = 3,7 (1,7–8,2). G >10 dagar/cykel; duration: 36–39 mån: OR = 0,6 (0,2–1,6) 60+ mån: OR = 2,5 (1,1–5,5). Pågående behandling Ö + G: G ≤10 dagar/cykel; duration: 6–59 mån: OR = 2,2 (0,9–5,2) 60+ mån: OR = 4,8 (2,0–11,4). G >10 dagar/cykel; duration: 6–59 mån: OR = 0,7 (0,4–1,4) 60+ mån: OR = 2,7 (1,2–6,0)	Få kvinnor med kontinuerlig KÖ+. G, exkluderade. Cykliskt gestagen tillägg med MPA ≤10 mg. Studien påvisar osäkerheten om adekvat längd för tillägget vid långtidsbehandling

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Pike 1997	Kalifornien, USA, 1987–93 Vita, postmenopausala, åldrar 50–74 år	833 fall (tumörregister)/791 ("neighborhood") kontroller. Deltagare 57%/58% (1:a kontrollen). Personliga intervjuer. I analyserna justering för samtidig annan typ av hormonbehandling
Cushing 1998	Tre län WA State, 1985–91, åldrar 45–74 år	484 fall (tumörregister)/ 780 kontroller ("RDD"). Deltagare 72%/75%. Personliga intervjuer. Analyser bara av kvinnor som använt samma dos hela tiden
Weiderpass 1999 [105]	Hela Sverige, 1994–95, åldrar 50–74 år	Populationsbaserad. 789 fall (tumörregister)/ 3 368 kontroller (slumpvalda). Deltagande 75%/80%. Histopatologisk eftergranskning. Postad enkät, kompletterande telefonintervjuer

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Effekten antalet dagar av G i sekventiell och av kontinuerlig behandling. Ö enbart: OR/5 år = 2,17 (1,91–2,47). Ö + G (<10 dar): OR/5 år = 1,87 (1,32–2,65) 1–24 mån: OR = 1,4 25–60 mån: OR = 1,5 ≥60 mån: OR = 3,5. Ö + G (≥10 dar): OR/5 år = 1,07 (0,82–1,41) 1–24 mån: OR = 1,0 25–60 mån: OR = 0,7 ≥60 mån: OR = 1,1. Ö + G (kontin): OR/5 år = 1,07 (0,80–1,41) 1–24 mån: OR = 1,1 25–60 mån: OR = 1,4 ≥60 mån: OR = 1,3	KÖ (0,625 eller 1,25 mg) hos 79% av användarna, MPA använt i 88% av kombinerade behandlingar. Ö + G (<10 dar) betydde 7 dagar, Ö + G (<10 dar) effektivt 10 dar. Riskestimaten var högst för de tidiga stadierna men var också signif förhöjda för invasiva tumörer för Ö enbart och Ö + G (<10 dar)
Effekten av lågdos KÖ enbart. KÖ 0,3 mg/duration: <8 år: OR = 2,1 (0,5–8,4) 8+ år: OR = 9,2 (2,9–29,0). KÖ 0,625 mg/duration: <8 år: OR = 1,9 (1,1–3,4) 8+ år: OR = 9,2 (4,8–17,5). KÖ 1,25 mg/duration: <8 år: OR = 1,8 (1,0–3,1) 8+ år: OR = 8,4 (4,0–17,7)	Ingen uppgift om behandling kombinerad med G. Slutsats att också "låg" dos KÖ, kombination med G, ger en påtagligt ökad risk för endometriecancer
Effekten av lågpotent Ö-behandling. Östriol oralt 1–2 mg/duration: <5 år: OR = 1,7 (1,3–2,3) ≥5 år: OR = 3,0 (2,0–4,4). Differentieringsgrad tumör, ≥5 år: Högt: OR = 5,0 (3,0–8,4) Medel: OR = 2,4 (1,3–4,3)	Ännu högre risk-estimat för endometriehyperplasi. Inget säkerställt samband för vaginalt tillförda östrogener

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Weiderpass 1999 [104]	Hela Sverige, 1994–95, åldrar 50–74 år	Populationsbaserad. 789 fall (709 invasiva, tumörregister)/ 3 368 kontroller (slumpvalda). Deltagande 75%/80%. Histopatologisk eftergranskning. Postad enkät, kompletterande telefonintervjuer
Jain 2000	Ontario, Canada, 1994–98, åldrar 48 år och äldre	Populationsbaserad. 512 fall (registerbaserade)/ 513 kontroller (från fastighetsregister). Deltagande 70%/41%. Personliga intervjuer
Hill 2000	Wa State, USA, 1985–95, åldrar 45–74 år	Populationsbaserad. 969 fall (cancerregister)/1 325 kontroller ("RDDD"). Deltagande 73%/74%. Personlig intervju

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Effekter av Ö/Ö + G regimer, invasiv. Ö enbart, duration-respons, ex: ≥ 15 år: OR = 12,6 (5,8–27,2) Per år: OR = 1,17 (1,12–1,21) Ö + G, oavsett regim, duration, ex: ≥ 15 år: OR = 3,5 (1,4–8,6) Per år: OR = 1,06 (1,02–1,10) Ö + G, per regim, duration: Cyklisk: < 5 år: OR = 1,5 (1,0–2,2) ≥ 5 år: OR = 2,9 (1,8–4,6) Kontin: < 5 år: OR = 0,8 (0,5–1,3) ≥ 5 år: OR = 0,2 (0,1–0,8)	Ö: 2/3 av kvinnorna använde E2, 1/3 KÖ. Ö + G: 65% cyklisk, varav 80% 10 dar per cykel. 45% någon gång använt kontinuerlig regim. Av all G, 81% T-derivat. Belägg för ofullständigt skydd med cyklisk, absolut skydd med kontinuerlig Ö + G
Effekter av Ö/Ö + G regimer. Ö enbart/duration: < 3 år: OR = 1,34 (0,77–2,32) ≥ 3 år: OR = 4,12 (2,21–7,71). Ö + G/duration (74% sekvent beh): < 3 år: OR = 0,72 (0,43–1,21) ≥ 3 år: OR = 1,74 (1,14–2,64). Ö + G, någon gång kontinuerlig: OR = 1,51 (0,67–3,42)	Troligen mest KÖ, ej uppgift om G typ. Mestadels sekventiella regimer, blandade med kontinuerlig. Dos, längd av G-tillägg ej angivet. Låg power. Belägg ofullständigt skydd
Effekt av kontinuerlig Ö + G. Ö + kontin G vs ingen behandling: 6–36 mån: OR = 0,6 (0,2–1,7) ≥ 37 mån: OR = 0,6 (0,2–1,8). Ö + kontin G vs Ö enbart (ref): OR = 0,2 (0,1–0,5). Ö + kontin G vs Ö + sekv G (< 10 d): OR = 0,3 (0,1–0,8). Ö + kontin G vs Ö + sekv G (10–24 d): OR = 0,4 (0,2–1,1)	Troligen KÖ, inga uppgifter om typ av G. Inga estimat för Ö enbart. Låg power för durationsanalyser. Ö + kontin G uppges vara kortare än Ö + sekv G. Absolut skyddseffekt av Ö + kontin G?

Tabell 3.1 Hormonbehandling och ovarialcancerrisk. Sammanfattning av resultat från epidemiologiska studier, meta- och reanalyser från 1998.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Metoder; data
Garg 1998	Meta-analys Data från 12 analyser av 21 valbara studier; 1966–1997, inkluderades, varav två kohortstudier Epitelial invasiv eller borderlinetumör	Inklusionskriterier: åldersmatchade kontroller, åldersjustering, exklusion av oophorektomerade kvinnor. Sammanfattande riskestimat (variansbaserat, fixed-effect modell). Stegvis analys av heterogenitet
Bosetti 2001	Reanalys av fem fall– kontrollstudier: två i Grekland, en i England, två i Italien, genomförda från sent 70-tal t o m 1999 Uppdaterad analys, tidigare analys publicerad 1999	Kombination av enhetliga original- data från de fem studierna. Logistisk regression. 2 501 fall, histologiskt verifierad epitelial ovarialcancer/5 882 kontroller. Abstraherade data från originalstudier

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband från meta-analys: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Invasiv epitelial ovarialcancer (10 studier): Någon gång, alla typer studier: RR = 1,15 (1,05–1,27). Duration, alla typer studier: <1 år: RR = 1,12 (0,92–1,36) 1–5 år: RR = 0,95 (0,79–1,14) 6–10 år: RR = 1,02 (0,81–1,29) >10 år: RR = 1,27 (1,00–1,61). Invasiv och borderline tumörer (10 studier): Någon gång, alla typer studier: RR = 1,14 (1,04–1,24) Uteslutning 2 "avvikande" studier: RR = 1,40 (1,09–1,81). Duration, alla typer studier: <1 år: RR = 1,13 (0,93–1,36) 1–5 år: RR = 0,96 (0,80–1,15) 6–10 år: RR = 1,04 (0,83–1,29) >10 år: RR = 1,25 (0,99–1,57)	Heterogenitet i data, några studier avvikande, analyser med och utan dessa. Inga uppgifter om preparat eller doser, ej heller om Ö + G regimer. Slutsats att lång tids HRT kan öka risken för epitelial ovarialcancer/borderline-tumör. En utgångspunkt för efterkommande epidemiologiska studier
Effekt av Ö enbart, histologiska typer. Alla typer/Ö enbart/duration: <1 år: OR = 0,93 (0,47–1,85) 1–3 år: OR = 1,13 (0,85–1,50) >3 år: OR = 0,92 (0,67–1,25). Alla typer/Ö + G/duration: <1 år: OR = 0,80 (0,33–1,97) 1–3 år: OR = 1,36 (0,92–2,00) >3 år: OR = 1,33 (0,88–2,00). Specifika typer / HRT någon gång: Serös: OR = 1,26 (0,78–2,03)	Bland kontroller 17% tagit HRT. Uppgifter om typ, dos bristfälliga. Dålig power för analyser av durations- och andra subgrupper. Risksamband bara för kvinnor med intakta inre genitalia

Tabell 3.2 Hormonbehandling och ovarialcancerrisk. Sammanfattning av resultat från fall–kontrollstudier, från 1998.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Purdie 1999	Australien, tre stater, 1990–93, åldrar 18–79 år	Populationsbaserad. 793 fall (incident, epitelial)/ 855 kontroller (slumpvalda). Deltagande 90%/73%. Histopatologisk eftergranskning. Personlig intervju. Serös typ: 52%, endometroid/ clear cell: 21%, mucinös: 14%, lågt diff: 7%
Tavani 2000	Stora sjukhus i norra Italien, 1983–91, åldrar 22–74 år	Sjukhusbaserad. 971 fall (histologiskt verifierade)/ 2 758 kontroller (akut inlagda pat). Personliga intervjuer.

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Effekt av Ö enbart, histologiska typer Alla typer/Ö enbart/duration: <1 år: OR = 0,93 (0,47–1,85) 1–3 år: OR = 1,13 (0,85–1,50) >3 år: OR = 0,92 (0,67–1,25). Alla typer / Ö + G/duration: <1 år: OR = 0,80 (0,33–1,97) 1–3 år: OR = 1,36 (0,92–2,00) >3 år: OR = 1,33 (0,88–2,00). Specifika typer/HRT någon gång: Serös: OR = 1,26 (0,78–2,03) Endometroid/clear cell: OR = 2,56 (1,32–4,94) Mucinös: OR = 0,85 (0,32–2,23) Odiff: OR = 0,51 (0,14–1,89). Subgrupper: Ingen riskökning hysterektomerade kvinnor; intakt livmoder/ägglledare OR = 3,00 (1,54–5,85)	Blandkontroller 17% tagit HRT. Inga uppgifter om typ, dos av Ö, ej heller G. Låg power för durations-, subgruppsanalyser. Hypotes om riskeffekt för endometroid/klar celltumörer. Riskeffekt bara hos kvinnor med intakta genitalorgan. Dessa två faktorer kritiska som förklaring till diskrepanta resultat från olika studier
Effekt på risken för "ovarialcancer". HRT någon gång, ej hereditet: OR = 1,8 (1,2–2,6). HRT någon gång, med hereditet: OR = 3,0 (0,7–11,7)	Inga detaljerade data om HRT eller p-piller. Ej uppgifter om tumörtyper. Ingen noterad skyddseffekt av p-piller

Tabell 3.3 Hormonbehandling och ovarialcancerrisk. Sammanfattning av resultat från kohortstudie.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Rodriguez 2001	American Cancer Society mortalitetsstudie, USA Puerto Rico, startad 1982, postmenopausala kvinnor	Kohort av 211 581 valbara post- menopausala kvinnor. Uppföljning 1982–96, 14 år. 944 dödsfall i ovarialcancer. Självadmin enkät 1982. Uppföljning genom enkäter 1984, 86, 88 och genom dödsorsaks- register (underliggande dödsorsak)

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Effekt på mortalitet i ovarialcancer: HRT före/vid "baslinje": Någon gång: RR = 1,23 (1,06–1,43) HRT vid baslinjen: <10 år: RR = 1,14 (0,79–1,65) ≥10 år: RR = 2,20 (1,53–3,17). HRT före baslinjen: <10 år: RR = 1,10 (0,92–1,31) ≥10 år: RR = 1,59 (1,13–2,25). Intag <15 år: RR = 2,05 (1,29–3,25) ≥15 år: RR = 1,31 (0,79–2,17)	Inga data om exponering och riskfaktorer efter baslinjeenkät. 22% hade någon gång använt HRT, troligen mest KÖ enbart. Felklassifikation av exponering därför (utspädningseffekt). Ej kontrollerad konfounding, ex pga socioekonomiskt status. Ingen subgruppering av tumörtyp, dödsorsaker ej validerade. Första studien av fatal ovarialcancer. Hypotesskapande

Tabell 4.1 Metaanalyser av HRT och kolorektalcancer.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Meta-analyser
Hébert- Croteau 1998	Medline- och Cancer- lit sökning 19 studier inkl till utgången av 1996	8 kohortstudier och 11 fall-kontroll- studier. Summaestimat med "fixed effect model" och "random effect model"
Grodstein 1999	Medline Totalt 28 studier 1996-98 varav 10 exkl pga oklarheter ang HRT eller P-p eller preliminära rapporter	10 follow-up-studier och 8 fall- kontrollstudier inkl. Summaestimat med "fixed effect model"

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen, progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör; RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; P-p = P-piller.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Någon gång HRT RR = 0,82 (0,76–0,89). Endast studier med god kontroll över konfounding RR = 0,77 (0,60–0,98). Pågående eller nyligen avslutad behandling RR = 0,69 (0,52–0,91). 5+ år RR = 0,69 (0,58–0,82)	Betydande heterogenitet i studier av någon användning och duration
Koloncancer: Någon gång HRT RR = 0,80 (0,74–0,86). Sign heterogenitet. Om 5 studier med premenopausala kvinnor i kontrollgruppen uteslöts: RR = 0,76 (0,70–0,82) och då försvann heterogeniteten. Samma resultat för proximala och distala koloncancer Rektalcancer: Någon gång HRT: RR = 0,81 (0,72–0,92). Sign heterogenitet. Om 3 studier med premenopausala kvinnor i kontrollgruppen uteslöts: Samma RR och borderline sign heterogenitet ($p = 0,06$). Pågående behandling kolorektalcancer RR = 0,66 (0,59–0,74), ingen heterogenitet. Samband oberoende av duration	12 studier gemensamt med Hébert-Croteau

Tabell 4.2 Fall–kontrollstudier av kolorektalcancer och HRT.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Gerhardsson de Verdier 1992	Populationsbaserad, Stockholm, Sverige Kvinnor födda mellan 1907 och 1946	250 incidenta fall av kolonca och 135 rektalcancer ur regionala cancer- registret och lokalsjukhus 1986–88. 346 kontroller ur populationsreg. Frågeformulär per post kompletterat med telintervju. 78% deltagandefrekvens
Jacobs 1994	Seattle USA Kvinnor 30–62 år	Incident fall av koloncancer 1985–89 identifierade mha SEER. 295 fall, varav 14,2% hann avlida före inkl. 193 fall intervjuade. Kontroller genom slumpvis valda telefonnummer. 194 intervjuade av 255 potentiella. Telefonintervju
Newcomb 1995	Wisconsin, USA Postmenopausala kvinnor under 75 år	1 114 valbara fall, 677 inkluderade ur tumörregister, krav telefon och körkort. Kontr ur körkortsreg (<65 år) och sjukförsäkringsreg (65–75 år) 90% svar, 1 585 inkl. Telefonintervju och FFQ per post

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; FFQ = Food frequency questionnaire;
SEER = Surveillance Epidemiology and End Results.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Kolorektalcancer: Någon gång HRT: RR = 0,4 (0,2–0,9). Ingen association med duration. Skyddseffekt begränsad till hö kolon RR=0,4 (0,2–0,8) men ses ej i vä kolon eller rektum	Ingen riktigt distinktion mellan HRT och P-p. Angivet risktal grundas på antagande att kvinnor <45 år före 1965 som fått hormoner är långtidsanvändare av HRT
Koloncancer: Någon gång HRT: RR = 0,6 (0,35–1,01). Duration >5 år: RR = 0,47 (0,24–0,91). Pågående beh: RR = 0,53 (0,29–0,96)	Association sågs enbart hos kvinnor med fler än 3 barn, något starkare hos äldre och hysterektomerade. Starkast skyddseffekt i proximala kolon
Koloncancer: Någon gång HRT RR = 0,73 (0,56–0,94). Pågående beh eller avsl inom ett år RR = 0,54 (0,36–0,81). Ö enb RR = 0,54 (0,34–0,88). Ö + G RR = 0,54 (0,28–1,05)	Association med duration försvann vid justering för tid sedan senaste användning. Möjligen starkast samband hos smala individer
Rektalcancer: Någon gång HRT RR = 1,1 (0,83–1,63). Pågående eller avslutad inom ett år RR = 0,91 (0,54–1,55)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.2 forts

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Antal fall/ kontroller; data
Kampman 1997	Kalifornien, Utah och Minnesota USA Kvinnor 30–79 år som deltog i ett "medical care program"	815 fall av koloncancer, 61% deltagande. 1 019 kontroller, 63% deltagande. Kontroller från medlemslista, körkortsregister och sjuk- försäkringsregister. Personlig intervju
Fernandez 1998	Sex områden i Italien Kvinnor under 75 år	994 fall med koloncancer. 542 fall med rektalcancer. 3 110 sjukhuskontroller, trauma, ortopedi, kirurgi, ögon, ÖNH, hud. Strukturerad intervju. Sammanslagning av två tidigare publicerade studier
Slattery 2001	Kalifornien, Utah och Minnesota, USA Kvinnor 30–79 år som deltog i ett "medical care program"	801 fall av koloncancer från en fall– kontrollstudie följdes, vitalstatus kontrollerades i tumörregister och patologregister. Uppföljningstid 2–83 månader
Prihartono 2000	Massachusetts USA, 71 samarbetande sjukhus, täcker 90% av incidenta fall Kvinnor 20–69 år	1 201/1 847 (65%) av potentiella fall intervjuade. En matchad kontroll per fall ur befolkningsregister med telefon. 1 201/1 822 potentiella kontroller. I studien ingår postmenopausala kvinnor och deras kontroller (292 colona, 112 rektalca). Strukturerad telefonintervju

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio; FFQ = Food frequency questionnaire;
SEER = Surveillance Epidemiology and End Results.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Koloncancer: Någon gång HRT OR = 0,77 (0,64–0,93). Pågående eller nyligen avslutad beh OR = 0,67 (0,53–0,84). Avslutad mer än ett år tidigare OR = 0,99 (0,75–1,31). Ingen durationseffekt	Starkast association hos smala individer. Lågt deltagande
Koloncancer: Någon gång HRT OR = 0,64 (0,46–0,88). Durationseffekt Rektalcancer: Någon gång HRT OR = 0,46 (0,29–0,72). Durationseffekt	Separata analyser mot olika diagnosgrupper ändrade inte riskestimaten. 40% trauma bland kontroller, 20% ortopedi, risk för konfounding
Koloncancerdöd: Någon gång HRT HRR = 0,6 (0,4–0,9). HRT >4 år HRR = 0,5 (0,3–0,9)	Pågående och nyss avslutad behandling starkast samband. Ingen information om fortsatt HRT- användning efter diagnos
Koloncancer: Någon gång HRT OR = 0,8 (0,5–1,2). Nyligen avslutad eller pågående beh OR = 0,6 (0,4–1,0). Duration 5+ år OR = 0,5 (0,3–0,9). Duration 10+ år OR = 0,4 (0,2–0,8). Rektalcancer: Inget samband	Durationeffekten kvarstod även vid justering för recency. Lågt deltagande

Tabell 4.3 Kohortstudier av kolorektalcancer och HRT.

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Kohort uppföljning, data
Calle 1995	676 526 kvinnliga deltagare i Cancer Prevention Study II, USA	Uppföljning genom register och personlig förfrågan. Kohorten etablerad 1982, följd till dec 1989. 897 fall av död i koloncancer identifierade bland 422 373 post- menopausala kvinnor fria från cancer vid starten. Frågeformulär endast vid start
Risch 1995	Registrerade i Saskatchewan Health Plan, Canada	Kohort av kvinnor följda mellan 1976 och 1990. Koloncancer från cancerregister, exponering från Health Plan register. 32 973 kvinnor 43–49 år 1976 registrerade. 230 fall av koloncancer identifierade
Troisi 1997	283 222 kvinnor i frivilligt bröstcancerscreening- program, BCDDP, USA	40 464 postmenopausala kvinnor. 83% svarsfrekvens (33 779). Telefonintervju vid inklusion 1979–86, därefter postade fråge- formulär för uppföljning, 1987 och 1989. 7,7 års uppföljning. 313 fall kolorektalcancer

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Koloncancerdöd: Någon gång HRT RR = 0,71 (0,61–0,83). Pågående eller nyss avslutad behandling RR = 0,55 (0,40–0,76). 11+ år RR = 0,54 (0,39–0,76) sign trend med duration Rektalcancerdöd: Någon gång HRT RR = 0,71 (0,49–1,04). Pågående eller nyss avslutad behandling RR = 0,74 (0,37–1,49). 6+ år RR = 0,46 (0,23–0,93) sign trend med duration	Rel kort uppföljning (7 år). Exponering endast registrerad vid inklusion
Koloncancer: Någon gång HRT RR = 1,28 (0,88–1,86) Rektalcancer: Någon gång HRT RR = 0,74 (0,43–1,28)	HRT overall innehåller även P-p. För östrogen och progestin separat, inga signifikanta associationer, mycket få fall. Ingen säkerställd durationseffekt. Ingen säkerställd skillnad mellan olika lokalisationer
Koloncancer: Någon gång HRT: RR = 1,1 (0,81–1,6). Pågående beh: RR = 0,90 (0,54–1,5). Pågående >5 år: RR = 0,70 (0,37–1,3) Rektalcancer: Någon gång HRT: RR = 1,1 (0,59–1,9). Pågående beh: RR = 0,64 (0,24–1,7). Pågående >5 år: RR = 0,83 (0,31–2,2)	Något högre risk för proximal koloncancer och lägre för distala. För få fall att analyser kombinationsbeh separat för olika delar av kolon och rektum

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4.3 *forts*

Författare/ År	Studiebas	Uppläggning: Kohort uppföljning, data
Grodstein 1998	Nurses Health Study, USA	59 002 postmenopausala kvinnor. Postade frågeformulär. 14 års uppföljning. Självrapporterade fall konfirmerade ur journaler
Paganini-Hill 1999	Leisure World Laguna Hills, Kalifornien, USA 8 887 kvinnor	7 701 postmenopausala kvinnor utan cancer vid inträde i kohorten, 44–98 år. 249 kolorektalcancerfall

Ö = Östrogen; KÖ = Konjugerade östrogener; G = Gestagen; MPA = Medroxyprogesteron-
acetat; LNG = Levonorgestrel; Gte = Gestagen, testosteron derivat; GPr = Gestagen,
progesteron derivat; Recency = Tid från behandlingens avslutande till diagnos av tumör;
RR = Relativ Risk; OR = Odds-ratio.

Risksamband: Relativ risk, 95% konfidensintervall (RR; KI)	Kommentarer
Koloncancer: Pågående behandling, någon gång HRT: RR = 0,64 (0,48–0,85) På <5 år RR = 0,49 (0,31–0,77) På >5 år RR = 0,75 (0,54–1,04). Avslutad beh RR = 0,86 (0,67–1,11) Rektalcancer: Pågående behandling, någon gång HRT: RR = 0,67 (0,40–1,12) På <5 år RR = 0,83 (0,42–1,64) På >5 år RR = 0,59 (0,30–1,16). Avslutad beh RR = 0,76 (0,47–1,24)	Överviktiga kvinnor hade störst skyddseffekt. Störst effekt på proximala kolon
Kolorektalcancer: Någon gång HRT: RR = 0,81 (0,63–1,04). Ingen durationseffekt. Pågående beh RR = 0,66 (0,44–0,98)	Liknande effekt för alla lokalisationer. Sänkt mortalitet i kolorektalcancer

Referenser

1. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275(5):370-5.
2. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
3. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44(5):833-9.
4. Archer DF, Bush T, Nachtigall LE. Re: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1950-2.
5. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349(9050):458-61.
6. Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer: analysis of age of onset and tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 1999;6(2):200-7.
7. Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, et al. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998;79(3):278-82.
8. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, et al. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):11-7.
9. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, et al. Relationship between postmenopausal hormone replacement therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2001;285(24):3089; discussion 3090.
10. Brinton LA, Brogan DR, Coates et al. Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause* 1998;5(3):145-51.
11. Britton M. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen* 2000;97(40):4414-4415.
12. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):517-23.
13. Cerin A, Heldaas K, Moeller B. Adverse endometrial effects of long-cycle estrogen and progestogen replacement therapy. The Scandinavian LongCycle Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(10):668-9.
14. Cobleigh MA, Norlock FE, Oleske DM, et al. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *JAMA* 1999;281(16):1528-30.
15. Col NF, Hirota LK, Orr RK, et al. Hormone replacement therapy after breast

cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2357-63.

16. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332(24):1589-93.

17. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10):950-64.

18. Creagan ET, Ingle JN, Woods JE, et al. Estrogen receptors in patients with malignant melanoma. *Cancer* 1980;46(8): 1785-6.

19. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):35-9.

20. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(4): 329-33.

21. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *J Clin Oncol* 1999;17(6): 1680-8.

22. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):51-6.

23. Gajdos C, Tarter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4):513-8.

24. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281(22):2091-7.

25. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(3):472-9.

26. Gerhardsson de Verdier M, London S. Reproductive factors, exogenous female hormones, and colorectal cancer by subsite. *Cancer Causes Control* 1992;3(4):355-60.

27. Green PK, Weiss NS, McKnight B, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer following cessation of menopausal hormone use (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1996;7(6):575-80.

28. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):262-9.

29. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128(9):705-12.

30. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106(5):574-82.

31. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336(25):1769-75.
32. Harding C, Knox WF, Faragher EB, et al. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *BMJ* 1996;312(7047):1646-7.
33. Hartge P, Tucker MA, Shields JA, et al. Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res* 1989;49(16):4622-5.
34. Hébert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):653-9.
35. Hendrickse CW, Jones CE, Donovan IA, et al. Oestrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and human colonic cancer cell lines. *Br J Surg* 1993;80(5):636-40.
36. Henrich JB, Kornguth PJ, Viscoli CM, et al. Postmenopausal estrogen use and invasive versus in situ breast cancer risk. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1277-83.
37. Hill DA, Weiss NS, Beresford SA, et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1456-61.
38. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3115-20.
39. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(8):661-8.
40. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Cutaneous malignant melanoma in women: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br J Cancer* 1984;50(5):673-80.
41. Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer (Seattle, Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994;5(4):359-66.
42. Jain MG, Rohan TE, Howe GR. Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol* 2000;53(4):385-91.
43. Jelinek JE. Cutaneous side effects of oral contraceptives. *Arch Dermatol* 1970;101(2):181-6.
44. Jernstrom H, Frenander J, Ferno M, et al. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80(9):1453-8.
45. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, et al. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8(2):146-58.
46. Kuller LH. Re: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1100-1.
47. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: a cooperative Italian study. *Br J Cancer* 1995;72(1):244-8.

48. Lando JF, Heck KE, Brett KM. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a nationally representative cohort. *Am J Prev Med* 1999;17(3):176-80.
49. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, et al. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196(2):433-7.
50. LeBlanc ES, Viscoli CM, Henrich JB. Postmenopausal estrogen replacement therapy is associated with adverse breast cancer prognostic indices. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8(6):815-23.
51. Leung W, Goldberg F, Zee B, et al. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. *Surgery* 1997;122(4):669-73; discussion 673-4.
52. Levi F, Lucchini F, Pasche C, et al. Oral contraceptives, menopausal hormone replacement treatment and breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1996;5(4):259-66.
53. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, et al. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000;88(11):2570-7.
54. Litherland JC, Stallard S, Hole D, et al. The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999;54(5):285-8.
55. Lointier PWD, Boman BM. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992;12:1327-30.
56. Lower EE, Blau R, Gazder P, et al. The effect of estrogen usage on the subsequent hormone receptor status of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58(3):205-11.
57. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):348-52.
58. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, et al. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4(1):42-8.
59. Magnusson C, Baron J, Persson I, et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer* 1998;76(1):29-34.
60. Magnusson C, Baron JA, Correia N, et al. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen- progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81(3):339-44.
61. Magnusson C, Holmberg L, Norden T, et al. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38(3):325-34.
62. Magnusson C, Persson I, Adami HO. More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1183-4.
63. Marugg RC, van der Mooren MJ, Hendriks JH, et al. Mammographic changes in postmenopausal women on hormonal replacement therapy. *Eur Radiol* 1997;7(5):749-55.

64. McMichael AJPJ. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:1201-7.
65. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, et al. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):788-95.
66. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(14):1067-71.
67. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol* 1998;51(12):935-8.
68. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):754-62.
69. Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women. *Dis Colon Rectum* 1999;42(10):1300-5.
70. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996;23 Suppl(6):S37-45.
71. Persson I, Thurfjell E, Bergstrom R, et al. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case-control study in a cohort of Swedish women attending mammography screening. *Int J Cancer* 1997;72(5):758-61.
72. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997;15(10):3201-7.
73. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, et al. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):253-60.
74. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy – long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67(3):327-32.
75. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1110-6.
76. Prihartono N, Palmer JR, Louik C, et al. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(4):443-7.
77. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81(3):559-63.
78. Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(6):695-707.
79. Risch HA, Howe GR. Menopausal hormone use and colorectal cancer in Saskatchewan: a record linkage cohort

- study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(1):21-8.
80. Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, et al. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):145-52.
81. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285(11):1460-5.
82. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, et al. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5(5):271-6.
83. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209(2):511-8.
84. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):328-32.
85. Roubidoux MA, Wilson TE, Orange RJ, et al. Breast cancer in women who undergo screening mammography: relationship of hormone replacement therapy to stage and detection method. *Radiology* 1998;208(3):725-8.
86. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285(2):171-6.
87. Sala E, Warren R, McCann J, et al. High-risk mammographic parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):629-36.
88. Schairer C, Adami HO, Hoover R, et al. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 1997;8(1):59-65.
89. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5(6):491-500.
90. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(3):264-70.
91. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485-91.
92. Shapiro JA, Weiss NS, Beresford SA, et al. Menopausal hormone use and endometrial cancer, by tumor grade and invasion. *Epidemiology* 1998;9(1):99-101.
93. Shields TS, Weiss NS, Voigt LF, et al. The additional risk of endometrial cancer associated with unopposed estrogen use in women with other risk factors. *Epidemiology* 1999;10(6):733-8.

94. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10(5): 467-73.
95. Soderqvist G. Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 1998;30(6):511-24.
96. Stallard S, Litherland JC, Cordiner CM, et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *BMJ* 2000;320(7231):348-9.
97. Stanford JL, Thomas DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):98-107.
98. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LE, et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274(2):137-42.
99. Tabar L, Vitak B, Tony HH, et al. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91(9):1724-31.
100. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, et al. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(1):11-4.
101. Tavani A, Ricci E, La Vecchia C, et al. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 2000;29(5): 799-802.
102. Thurfjell EL, Holmberg LH, Persson IR. Screening mammography: sensitivity and specificity in relation to hormone replacement therapy. *Radiology* 1997;203(2):339-41.
103. Troisi R, Schairer C, Chow WH, et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(2): 130-8.
104. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13): 1131-7.
105. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353(9167):1824-8.
106. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of control studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-203.

8. Ekonomiska aspekter på hormonbehandling

Sammanfattning och slutsatser

För att bedöma hormonbehandlingens kostnadseffektivitet måste behandlingens kostnader vägas mot behandlingens konsekvenser. Det finns i dag evidens för att hormonbehandling reducerar klimakterie-symtom samt påverkar sjukdomsrisker. I de granskade studierna som publicerats inom detta område mäts hälsoeffekterna vanligtvis i vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). QALYs rekommenderas som mått på hälsoeffekter. Det innebär att olika behandlingar som påverkar överlevnad, livskvalitet eller en kombination av dessa kan jämföras [5]. Kostnads/effektstudierna har vanligen utgått från ett sjukvårdsperspektiv. Ett vidare samhällsperspektiv är relativt ovanligt men används i allt högre grad under senare år. Fördelen med ett samhällsperspektiv är att alla kostnader inkluderas, även de som ligger utanför sjukvården.

Hormonbehandling påverkar sjukdomsrisker under långa tidsperioder, vilket motiverar användning av modeller som integrerar kliniska, epidemiologiska och ekonomiska data. Vanligtvis används någon form av så kallad Markov-modell som är speciellt lämplig vid utvärdering av interventioner som ändrar kontinuerliga sjukdomsrisker. Dessa modeller kräver en stor mängd information om i huvudsak sjukdomsrisker, mortalitet, livskvalitet och kostnader.

Modellering är nödvändigt inom detta område och bör ses som ett komplement till befintlig klinisk information. Inom ramen för en sådan modell kan kostnadseffektiviteten beräknas för olika patientgrupper (t ex beroende på ålder och bontäthet) och utifrån olika antaganden om behandlingens effekter.

De granskade studierna använder data från olika källor för att beräkna hormonbehandlingens kostnadseffektivitet. Som för alla utvärderingar beror resultaten och slutsatserna på kvaliteten i de data som analysen baseras på. Osäkerheten i studierna vad gäller både kostnader och effekter gör att slutsatserna angående hormonbehandlingens kostnadseffektivitet bör tolkas med försiktighet.

Det är osäkert i vilken omfattning hormonbehandling påverkar olika sjukdomsrisker under och efter avslutad behandling. Till följd av detta kan inga säkra slutsatser dras angående hormonbehandlingens kostnadseffektivitet vid förebyggande behandling av asymtomatiska kvinnor. På basis av nuvarande kunskapsunderlag förefaller det dock tveksamt att hormonbehandling av asymtomatiska kvinnor skulle vara en kostnadseffektiv användning av hälso- och sjukvårdens resurser.

- Den positiva effekten av hormonbehandling vid klimakteriesymtom är väl dokumenterad vilket tillsammans med beaktande av att kostnaderna i samband med östrogenbehandling är måttliga leder fram till slutsatsen att behandling av klimakteriebesvär torde vara kostnadseffektiv. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.*

Läkemedelskostnader i samband med hormonbehandling är i dagens läge måttliga. I den mån det finns flera läkemedel tillgängliga med likvärdig effekt för patienten bör det med lägst kostnad väljas.

Framtida hälsoekonomiska bedömningar förutsätter bättre kunskap om hormonbehandlingens effekter på risker, mortalitet, livskvalitet och kostnader.

Tidigare kunskap: SBU-rapporten 1996

Den tidigare SBU-rapporten "Behandling med östrogen" sammanfattade åtta studier som belyste östrogenbehandlingens kostnadseffektivitet. Samtliga studier uttryckte effekten av behandling i vunna levnadsår eller vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Den vetenskapliga litteraturen gav inga klara slutsatser huruvida östrogenbehandling efter menopaus är kostnadseffektiv eller inte. Eftersom kostnaderna för östrogenbehandling

dock är måttliga samtidigt som livskvalitetsökningen i samband med lindring av klimakteriebesvär är betydande torde östrogenbehandling vara kostnadseffektiv för kvinnor med klimakteriesymtom.

Osäkerhet rörande långsiktiga kliniska effekter medförde att kostnadseffektiviteten vid preventiva insatser av asymtomatiska kvinnor inte kunde bedömas.

Tillkommande kunskap

Läkemedelskostnadernas utveckling mellan 1995 och 2000

Sedan 1995 har den totala försäljningen av östrogenpreparat ökat från 370–500 miljoner kronor (Tabell 1). I detta belopp inkluderas försäljning av östrogener, östrogener kombinerat med gestagen samt gestagener. Av den totala ökningen på 130 miljoner svarar medel-/högdosöstrogen för den största ökningen (100 miljoner kronor).

Om försäljningen avgränsas till kvinnor 45 år och äldre samt till recept som förskrivs vid klimakteriebesvär (ungefär 70 procent enligt diagnos och receptundersökningen) blir kostnaden under år 2000 cirka 320 miljoner kronor. Det har uppskattats att ungefär 35 procent (cirka 370 000) av alla kvinnor i åldern 50–70 år använder hormonbehandling [7]. Om dessa multipliceras med kostnaden för hormonbehandling (cirka 1 000 kronor, se nedan) erhålls en total läkemedelskostnad på 370 miljoner kronor som är av samma storleksordning som beräkningen av de totala läkemedelskostnaderna. Om dessa kvinnor i genomsnitt har 1–1,5 läkarbesök per år erhålls en total kostnad för sjukvården inklusive läkemedel i storleksordningen 600–700 miljoner kronor per år.

De könshormoner som är aktuella för denna rapport tillhör de ATC-grupper som är definierade i Tabell 1. Den genomsnittliga årliga kostnaden för läkemedel (beräknad utifrån rekommenderad dos i FASS [2001]) i dessa grupper uppgår till ungefär 1 000 kronor (Figur 1). Den genomsnittliga kostnaden för enbart östrogenbehandling (lågdosöstrogen vid urogenital atrofi eller medel-/högdosöstrogen vid klimakteriesymtom/

osteoporosprofylax för kvinnor utan livmoder) uppgår till 880 kronor medan den genomsnittliga kostnaden för östrogen kombinerat med gestagen uppgår till 1 220 kronor.

Detta stämmer väl överens med en tidigare studie som beräknade läkemedelskostnader baserat på patienter i Södertälje (860 kronor för östrogen jämfört med 1 060 kronor vid kombinationsbehandling). Den genomsnittliga kostnaden för behandling av urogenitala symtom (lågdosöstrogen) är 760 kronor medan kostnaden för behandling av klimakteriebesvär och osteoporos uppgår till 1 080 kronor. Den årliga genomsnittliga läkemedelskostnaden för kvinnor med klimakteriebesvär alternativt osteoporos uppskattas till 1 220 och 910 kronor om livmodern är intakt respektive borttagen.

Den årliga genomsnittliga kostnaden för plåster (1 220 kronor) beräknas till ungefär 500 kronor mer jämfört med tablettbehandling (720 kronor). Inom varje grupp/indikation finns givetvis en spridning i kostnaderna vilket framgår vid analys av högsta/lägsta värde inom en grupp. Kostnaden i gruppen urogenital atrofi varierar mellan 280 och 1 660 kronor medan kostnaden i gruppen klimakteriebesvär/osteoporos varierar mellan 180 och 2 260 kronor. I den mån det finns flera läkemedel tillgängliga med likvärdig effekt för patienten bör det med lägst kostnad väljas.

Nedan sammanfattas fyra artiklar som analyserar hormonbehandlingens kostnadseffektivitet.

Hälsoekonomiska studier perioden 1995–2001

Sökmätod och avgränsning

Publicerade arbeten söktes i HEED (Health Economic Evaluation Database) samt manuellt i andra tidskrifter och referenslistor för åren 1995–augusti 2001. Följande sökord användes: "HRT" och "cost(s)".

Urvalskriterier: Artiklar avseende hormonbehandlingens effekter på kvinnor i menopaus; som redovisar hälsoeffekter i vunna eller kvalitetsjusterade vunna levnadsår och som uppfyller de kriterier på en

hälsoekonomisk analys som redovisas i Drummond och medarbetare (1997) [3].

Totalt påträffades 25 artiklar. Av dessa uppfyllde fyra ovanstående kriterier och finns sammanfattade i Tabell 2 [2,6,8,12].

Resultat

Hormonbehandlingens kostnadseffektivitet och de faktorer som är betydelsefulla för kostnadseffektiviteten har studerats [2]. En datormodell användes i kombination med klinisk information och kostnadsdata. Kostnads/effektkvoten definierades som nettoökningen i hälso- och sjukvårdskostnaderna dividerat med nettoökningen i hälsoeffekterna. Hälsoeffekterna definierades som vunna, alternativt vunna kvalitetsjusterade levnadsår.

Två indikationer studerades: östrogenbehandling av hysterektomerade kvinnor och kombinationsbehandling av kvinnor med intakt livmoder. Behandlingen avsåg 50-åriga kvinnor och antogs pågå i 10 år. Kostnader och hälsoeffekter diskonterades med 6 procent. Följande sjukdomstillstånd togs med i analysen: livmodercancer, bröstcancer, höftleds-, handleds- och kotfraktur, kranskärtsjukdom och slaganfall. Följande antaganden gjordes vad gäller behandlingens riskpåverkan: livmodercancerrisken antogs inte påverkas, bröstcancerrisken antogs inte påverkas under de första fem åren, efter 10 år antogs risken öka med 30 procent, efter 15 år med 50 procent. Efter avslutad behandling antogs riskökningen kvarstå lika länge som behandlingstiden. Frakturriskerna antogs minska med 20 procent under de första 5 åren, 60 procent under åren 5–10. Efter avslutad behandling antogs riskreduktionen kvarstå lika länge som behandlingstiden. Kranskärtsjukdomsrisken antogs minska med 25 procent efter 5 års behandling och med 50 procent efter 10 års behandling med en kvarstående riskreduktion lika länge som behandlingstiden. Risken för slaganfall antogs minska med 25 procent vid östrogenbehandling och med 12,5 procent vid kombinationsbehandling. Vidare antogs en förhöjd risk för hysterektomi för kvinnor med kombinationsbehandling. Kostnaderna inkluderade kostnader för behandling och uppföljning, biverkningskostnader, morbiditetskostnader samt hälso- och sjukvårdskostnader i vunna levnadsår.

Resultaten visar att kostnaden per vunnen QALY varierar mellan £310 för hysterektomerade symtomatiska kvinnor (behandlade i 5 år) till £1 250 för symtomatiska med intakt livmoder behandlade i 20 år. Författarnas slutsats är att behandling av kvinnor med klimakteriesymtom är kostnadseffektiv, medan behandling av asymtomatiska kvinnor i förebyggande syfte är kostnadseffektiv endast under förutsättning att risken för kranskärslsjukdom minskar.

Tibolonbehandlingens kostnadseffektivitet jämfört med kontinuerlig östrogenbehandling har analyserats [6]. Följsamheten i samband med tibolonbehandling antas vara större än för kontinuerlig östrogenbehandling, vilket innebär att fler QALYs erhålls med tibolon än med kontinuerlig östrogenbehandling. Endast kostnaden för läkemedel togs med i analysen eftersom de två terapierna i övrigt antas identiska. Den årliga kostnaden för tibolon är £164, medan kostnaden för klioform samt premique uppgår till £104 respektive £91. En ettårig behandling med tibolon istället för kontinuerlig östrogenbehandling medför att antalet QALYs ökar mellan 0,01 och 0,021 vid behandling av milda symtom och mellan 0,022 och 0,051 vid behandling av svåra symtom. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för en ettårig behandling beräknas till mellan £1 200–73 000 medan kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för en femårig behandling uppskattas till mellan £1 200–130 000. Om tibolon istället jämförs med ingen behandling uppgår kostnaden per vunnen QALY till mellan £200 och £164 000 för en ettårig behandling medan en femårig behandling medför en kostnad per vunnen QALY på mellan £200 och £22 000. Författarnas slutsats är att tibolon innebär måttliga kostnads/effektkvoter både i jämförelse med kombinerad kontinuerlig östrogenbehandling och jämfört med ingen behandling alls.

En datormodell för att beräkna östrogenbehandlingens kostnadseffektivitet i Sverige har presenterats [9]. Modellen som i detalj finns beskriven i en arbetsrapport inkluderar risker för bröstcancer, kranskärslsjukdom, och höftledsfraktur [8]. Modellen kräver data för risker, mortalitet, livskvalitetsvikter och kostnader för de hälsotillstånd som är inkluderade i modellen. Hälsoeffekter uttrycks i vunna levnadsår och vunna kvalitetsjusterade levnadsår. I en empirisk applikation baserad på i huvudsak

svenska data beräknas kostnadseffektiviteten för allmän prevention hos friska kvinnor jämfört med ingen behandling. Risken att drabbas av höftledsfraktur och bröstcancer är baserad på svenska incidensdata medan risken för kranskärslsjukdom grundas på Framingham-studien. Kostnadseffektiviteten beräknas i sex oberoende grupper definierade efter ålder och livmoderstatus. En tioårig behandling utvärderas för kvinnor som är 50, 60 och 70 år. Om kvinnorna är hysterektomerade ges enbart östrogen medan kombinationsbehandling ges till kvinnor med intakt livmoder. Under pågående behandling antas risken för höftfraktur minska med 40 procent eller 50 procent för att sedan återgå till normal risk 10 år efter avslutad behandling. Vidare antas risken för kranskärslsjukdom minska med 20 eller 50 procent under det att behandlingen pågår. Slutligen antas bröstcancerriken antingen vara oförändrad eller öka med 35 procent efter 5 års behandling.

Analysen utgår från ett samhälleligt perspektiv och inkluderar direkta och indirekta interventioner, morbiditetskostnader samt kostnader i vunna levnadsår. Resultaten visar att kostnad per vunnen hälsoeffekt-enhet minskar efter ålder vilket beror på att riskerna ökar med åldern. Vidare är kostnads/effektkvoten lägre vid enbart östrogenbehandling jämfört med kombinationsbehandling samt för kvinnor med osteoporos.

Resultaten är känsliga för vilka antaganden som görs för hur behandlingen påverkar riskerna. Resultaten bör tolkas försiktigt beroende på att de långsiktiga konsekvenserna av östrogenbehandling är osäkra.

De ekonomiska konsekvenserna av tibolonbehandling hos postmenopausala kvinnor med förhöjd frakturrisk jämfört med ingen behandling har studerats [12]. Som utgångspunkt för analysen används studier som visar att tibolon påverkar bentätheten samt studier som visar att ökad bentäthet minskar frakturrisken. En hypotetisk population bestående av friska kvinnor utan osteoporosrelaterade frakturer följs under 25 år med avseende på kostnader och hälsoeffekter. Modellen inkluderar höftleds-, kot- och handledsfraktur. Interventionen modelleras genom att behandlingen påverkar bentätheten och därmed frakturrisken. En hypotetisk population 53-åriga kvinnor med osteoporos behandlas i 5 år. Efter avslutad behandling antas bentätheten hos behandlade återgå

till normal bentäthet efter 22 år. Analysen utgick från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnaden per vunnen QALY varierade och uppgick som mest till 200 000 kronor. En femårig behandling av 53-åriga kvinnor med osteopeni (urkalkning av skelett) innebar en kostnad per QALY på 49 000 kronor. För osteoporotiska kvinnor innebar tibolonbehandling att kostnaderna minskade samtidigt som de kvalitetsjusterade levnadsåren ökade. Resultaten är känsliga för antagandet om effekten efter avslutad behandling och för kostnaderna i samband med höftledsfraktur. Författarnas slutsatser är att en femårig tibolonbehandling av 53-åriga postmenopausala kvinnor med osteopeni eller osteoporos jämfört med ingen behandling är kostnadseffektiv.

Kommentar

Samtliga refererade studier bedömer hormonbehandlingens kostnadseffektivitet där hälsoeffekterna uttrycks i vunna levnadsår eller vunna kvalitetsjusterade levnadsår. I två av studierna analyserades östrogen eller kombinationsbehandling jämfört med ingen behandling. Slutsatsen utifrån dessa studier är att behandling av klimakteriesymtom är en kostnadseffektiv användning av resurserna.

Kostnadseffektiviteten vid långtidsbehandling med östrogen av kvinnor utan klimakteriesymtom är oklar och beror framför allt på om det existerar en minskad risk för kranskärslsjukdom. På grund av osäkerhet av östrogenbehandlingens långsiktiga effekter kan inga säkra slutsatser dras.

De två övriga studierna belyser tibolons kostnadseffektivitet. Slutsatsen utifrån dessa studier är att tibolon är en kostnadseffektiv användning av resurserna vid behandling av klimakteriesymtom jämfört med ingen behandling alls. Studierna använder data från olika källor för att beräkna hormonbehandlingens kostnadseffektivitet.

Osäkerheten i studierna vad gäller både kostnader och effekter gör att slutsatserna angående hormonbehandlingens kostnadseffektivitet bör tolkas med försiktighet.

Tabell 1 Försäljning av östrogener i perioden 1995–2000 i miljoner kronor.

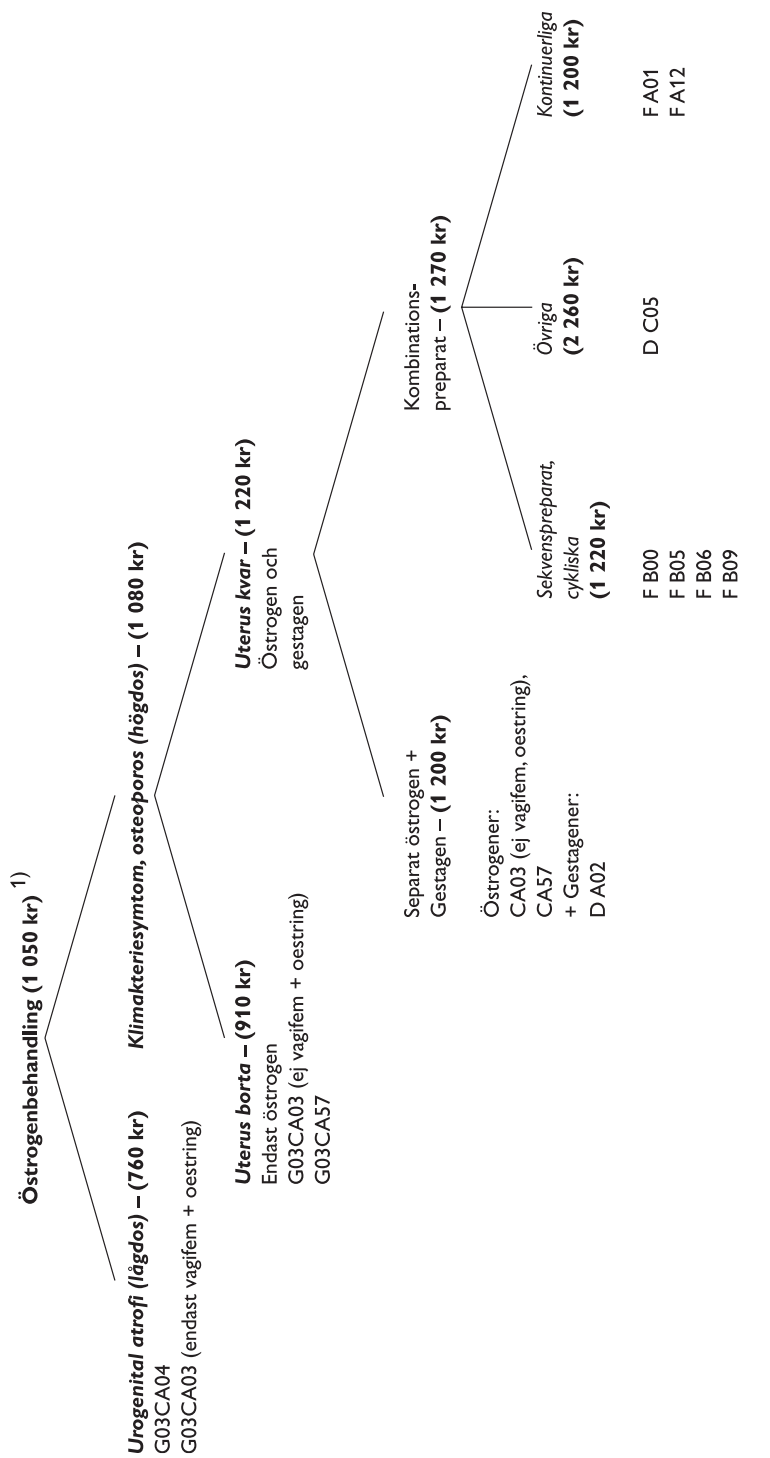
Östrogener-kombinationsbehandlingar-gestagener ¹⁾	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Urogenital atrofi						
G03CA04 Östriol	92	103	82	93	92	72
G03CA03 Östradiol (endast vagifem + oestring)	36	59	53	68	78	87
Totalt urogenital atrofi	128	162	134	161	171	159
Klimakteriesymtom och osteoporos						
Endast östrogen						
G03CA03 Östradiol (ej vagifem + oestring)	81	98	89	99	94	82
G03CA57 Östrogena substanser, konjugerade	9	11	11	12	12	11
Kombinationspreparat						
<i>Sekvenspreparat</i>						
G03FB05 Noretisteron + östrogen	63	73	62	63	58	48
G03FB06 Medroxyprogesteron + östrogen	7	11	11	16	22	21
G03FB09 Levonorgestrel + östrogen	5	4	3	3	2	2
<i>Kontinuerliga</i>						
G03FA01 Noretisteron + östrogen	51	66	60	81	94	93
G03FA12 Medroxyprogesteron + östrogen	4	19	26	34	35	39
Övriga	0	0	0	0	0	0
G03DC05 Tibolon	0	0	0	0	8	32
Gestagener						
G03DA02 Medroxyprogesteron	20	22	20	21	19	16
Totalt klimakteriesymtom/osteoporos	240	303	280	328	344	344
Totalt	368	466	415	489	514	502

¹⁾ Koder från ATC-systemet (Anatomiskt, terapeutiskt, kemiskt klassifikationssystem).

Tabell 2 Ekonomiska aspekter på östrogenbehandling.

Studie (år)	Syfte	Perspektiv
Daly m fl (1996)	Beräkna HRTs kostnadseffektivitet	Hälso- och sjukvården
Phillips (1999)	Beräkna tibolons kostnadseffektivitet	Hälso- och sjukvården
Zethraeus m fl (1999)	Presentera en datormodell i syfte att beräkna HRTs kostnadseffektivitet	Samhälleligt
Willis m fl (2001)	Beräkna tibolons kostnadseffektivitet	Hälso- och sjukvården

Risker	Resultat	Slutsats om behandlingens kostnadseffektivitet
Livmodercancer Bröstcancer Kranskärslssjukdom Stroke Höftledsfraktur Handledsfraktur Kotfraktur	£310–£1 250 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Behandling av symtomatiska kvinnor kostnadseffektivt. Osäkert om preventiv behandling av asymtomatiska kvinnor är kostnadseffektivt
	£200–£164 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Tibolon jämfört med kontinuerlig kombinationsbehandling och ingen behandling alls medför måttliga kostnads/effektkvoter
Höftledsfraktur Bröstcancer Kranskärslssjukdom	120 000–1 060 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Osäkerhet om behandlingens långtidseffekter innebär att inga säkra slutsatser kan dras angående HRTs kostnadseffektivitet
Höftledsfraktur Handledsfraktur Kotfraktur	Från kostnads- besparande till 370 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Kostnadseffektiv för kvinnor med osteopeni och osteoporos



¹⁾ Förklaring till koder, se Tabell 1.

Figur 1 Årlig läkemedelskostnad per patient enligt rekommenderad dos i FASS 2001.

Referenser

1. Daly E, Gray A, Barlow, et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993;307:836-840.
2. Daly E, Vessey MP, Barlow D et al. Hormone replacement therapy in a risk-benefit perspective. *Maturitas* 1996;23: 247-259.
3. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford Medical Publications, 1997.
4. FASS 2001. Läkemedel i Sverige. LINFO Läkemedelsinformation AB, Stockholm.
5. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, et al. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
6. Philips CJ. Livial: an economic appraisal. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:22-28.
7. Thunell L, et al. Treatment of climacteric symptoms – a longitudinal study. *Maturitas* 2000;35:51.
8. Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B. A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *EFI Research Paper No 6578* January 1998.
9. Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B, et al. A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:352-365.
10. Zethraeus N, Lindgren P, Johnell O, et al. A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy – a revised version. *SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance*. Stockholm School of Economics; 2000. Working paper No. 368.
11. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1191-1195.
12. Willis M, Ödegaard K, Persson U, et al. A cost-effectiveness model of Tibolone as treatment for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Clinical Pharmacoeconomics* 2001;21: 115-127.

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar in skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar och jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen diskuterat. Gruppens ordförande och SBU har bedömt de omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget. SBU har försökt kompensera riskerna genom att uppdra åt flera personer som inte har bindningar av samma slag att granska underlaget. Inom östrogen-gruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av koppling till läkemedelsindustrin eller liknande:

Leif Bergkvist

Ordförande i Västmanlands Forskningsfond mot Cancer.

Marie Bixo

Ledamot i styrelsen för Svenska Föreningen för Obstetrik och Gynekologi.

Erhållit forskningsbidrag från Pfizer Läkemedel för ett projekt om prevalens av depression under graviditet.

Mats Hammar

Medicinskt prövningsansvarig för en klinisk prövning sponsrad av Novo Nordisk Scandinavia AB.

Varit medicinskt ansvarig för studie om Tibolon (1995).

Margareta Hellgren-Wängdahl

Arvode som prövare från Pharmacia Upjohn. Har arbetat som medicinsk rådgivare för Organon. Specialistkonsult och deltagare i expertgrupp för Astra Zeneca. Konsult och utredare åt Bio Vitrum. Tidigare medicinsk

rådgivare till advokatfirman Mannheimer och Swartling i Göteborg som i sin tur bistår Organon. Föreläsararvode från Pharmacia Upjohn och Bio Vitrum.

Olof Johnell

Deltagit i symposier och/eller författat bokkapitel sponsrade av Merck Sharp & Dohme, Lilly och Aventis.

Har del i ett bolag för undervisningsprogram för osteoporos samt i ett bolag för eventuell framtida mottagningsverksamhet.

Ingemar Persson

Enhetschef Biverkningsenheten, Läkemedelsverket.

Bo von Schoultz

Föreläsare och moderator vid kongresser, symposier och workshops.

Kliniska prövningar vid Kvinnohälsan, KS.

Eva Swahn

Erhållit forskningsbidrag från Boehringer-Ingelheim och Genentech.

Niklas Zethraeus

Konsultuppdrag hos Stockholm Health Economics AB.



Övriga i gruppen har inte angivit några bindningar och jäv.

Presentation av projektgrupp och vetenskapliga granskare

Projektgrupp

Lars Werkö

Ordförande. Professor, SBU

Leif Bergkvist

Docent, Centrum för klinisk forskning, Kirurgiska kliniken,
Centrallasarettet, Västerås

Marie Bixo

Docent, Institutet för klinisk vetenskap, obstetrik och gynekologi,
Umeå Universitet

Cecilia Björkelund

Professor, Avdelningen för allmänmedicin, Vasa sjukhus, Göteborg

Mats Hammar

Professor, Kvinnokliniken, Avdelningen för obstetrik och gynekologi,
Hälsouniversitetet/Universitetssjukhuset, Linköping

Margareta Hellgren-Wängdahl

Docent, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
och Primärvården Södra Bohuslän

Peter Henriksson

Professor, Enheten för internmedicin, Karolinska Institutet vid
Danderyds sjukhus

Olof Johnell

Professor, Ortopediska kliniken, Universitetssjukhuset, Malmö

Gunilla Lamnevik

Projektsamordnare, SBU

Kerstin Nilsson

Medicine doktor, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Örebro och Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik, Örebro läns landsting

Ingemar Persson

Professor, Institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska Institutet och Läkemedelsverket, Uppsala

Eva Swahn

Docent, Kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Bo von Schoultz

Professor, Kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Anneth Syversson

Projektassistent, SBU

Niklas Zethraeus

Ekonomie doktor, Centrum för hälsoekonomi, Handelshögskolan, Stockholm

Vetenskapliga granskare

Birgitta Hovelius

Professor, Institutionen för medicin, Lunds Universitet

Lars-Åke Mattsson

Professor, Område Kvinnosjukvård, urologi, onkologi och klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, Göteborg

Gunilla Myrberg

Professor, medicinjournalist, Stockholm

Karin Schenck-Gustafsson

Professor, Institutionen för medicin, Kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Ordlista

ATC-grupp	Terapigrupp av läkemedel.
Affinitet	Bundenhet till.
Androgener	Manliga könshormoner.
Antikonception	Hindra befruktning.
Atrofi	Cell- eller vävnadsminskning.
Atrofisk vaginit	Slemhinnan i slidan krymper pga östrogenbrist.
BMI	Body Mass Index = vikt (kg) / längd (m ²).
Bröstepitel	Körtelceller i bröstet.
Cyklisk	Periodisk.
Detrusor	Muskulatur som tömmer blåsan.
Differentierings-grad	Mognadsgrad hos tumören. Högt differentierade tumörer har många gånger ett långsammare förlopp och bättre prognos än lågt differentierade.
Duration	Varaktighet.
E2	Östradiol, kvinnligt naturligt förekommande östrogen.
Ekvina östrogener	Östrogen utvunnet ur djur (dräktiga ston).
Embryologisk	Rörande fosterutveckling.
Endogen	Uppkommen av inre orsaker.
Endometrium	Livmodersslemhinna.

Endotelceller	Celler på insidan av hjärta och kärl.
Estimat	Uppskattning.
Exogen	Uppkommen av yttre orsaker.
GnRH	Hormon som påverkar frisättning av andra hormoner.
Gestagen	Syntetiskt gulkroppshormon.
Hemostatikum	Blodstillande medel.
Histopatologisk	Mikroskopisk undersökning.
Hypertoni	Högt blodtryck.
Hysterektomi	Att avlägsna livmodern genom operation.
Invasiv tumör	Cancer som infiltrerar vävnaden.
Invers	Omvänd.
In vitro	Biologiska försök som utförts utanför kroppen, dvs i provrör, cellodlingar eller dylikt.
Kognitiva problem	Nedsatt intellektuell förmåga.
Kolon	Grovtarm.
Konfoundingfaktor	Statistisk term i betydelse systematiskt fel via en ovidkommande störningsfaktor.
Konjugerade östrogener	Östrogen utvunnet ur djur (dräktiga ston).
Latenstid	Tid mellan exponering och sjukdom.
Libido	Könsdrift.
Lobulär	Mjolkproducerande enhet i bröstet.

Lumendimensioner	Storlek på hålrum.
MPA	Syntetiskt gulkroppshormon.
Menopaus	Tidpunkten för den sista menstruationen.
Metabolit	Nedbrytningsprodukt.
Metabolism	Nedbrytning.
Malignitet	Elakartad tumör.
Malignt melanom	Elakartad hudcancer.
NET	Gulkroppsliknande hormon.
Odds ratio	Mått att uppskatta risk.
Ooforektomi	Att avlägsna äggstockarna genom operation.
Osteopeni	Urkalkning av skelett.
Osteoporos	Benskörhet.
Ovarieepitel	Celler i äggstockarna.
Ovarium	Äggstock.
Parenteral	Som ej går via matsmältningssystemet.
Peroral	Som går genom munnen.
Plasminogen-aktivator	Ämne av betydelse i fråga om blodpropp.
Potens	Styrkegrad.
Potentiera	Förstärka.
Progesteron	Gulkroppshormon.

Ploidi	Uppsättning av kromosomer.
Promoverande	Stimulerande.
Proximala	Näraliggande.
Sensorisk trängningsinkontinens	Känner ej när blåsan är full och kan ej hålla urin.
SERM	Vävnadsspecifika syntetiska hormonpreparat och substanser som selektivt påverkar östrogenreceptorer.
Serotoninsystemet	Signalsystem i hjärnan.
Stereoidprekursor	Ämne som kan omvandlas till steroid (hormon).
Transdermal	Som går genom huden.
Transmittor	Överförare.
Urogenital atrofi	Symtom på östrogenbrist från slidan, de nedre urinvägarna samt omgivande vävnader.
Vagitorier	Läkemedel som ges direkt i slidan.
Vasomotoriska symtom	Symtom som exempelvis värmevallningar och svettningar.
Vegetativa besvär	Besvär som inte styrs av viljan (t ex svettningar, hjärtklappning, rodnad).
Venös trombos	Blodpropp i vener.
Vulva	De yttre delarna av kvinnans könsorgan.
Vävnadsaktivator	Aktiverande ämne i vävnaden.