

# 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, behandlingslängd, 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<br>(ordförande)              | Olof Johnell                           |
| Gunilla Lamnevik<br>(projektsamordnare) | Kerstin Nilsson                        |
| Leif Bergkvist                          | Ingemar Persson                        |
| Marie Bixo                              | Eva Swahn                              |
| Cecilia Björkelund                      | Bo von Schoultz                        |
| Mats Hammar                             | Anneth Syversson<br>(projektassistent) |
| Margareta Hellgren-<br>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*