

Hormonbehandling i klimakteriet

– ny gemensam produktresumé i Europa

Viveca Odling, Läkemedelsverket

Det har länge funnits ett önskemål att harmonisera produktinformationen för olika preparat för substitutionsbehandling med östrogen (eng: Hormone Replacement Therapy, HRT), eftersom både nyttan och riskerna bedöms vara gemensamma för dessa produkter. Ett sådant harmoniseringsarbete ledde i december 2002 fram till en gemensam europeisk produktresumé för HRT. Sedan 2002 har nya studier publicerats, vars resultat innebär ökade kunskaper om risker och nytta med HRT. Efter publiceringen av dessa studier beslöt den europeiska läkemedelsnämnden (CPMP), 2003, att genomföra en expertutredning om den totala risk-nytta-balansen för HRT, en utredning i vilken Läkemedelsverket deltog. Som en följd av den nya expertutredningen gjordes sedan en ny genomgång och revision av den gemensamma europeiska produktresumén i februari 2004. Den nu gällande produktresumén för HRT, som avser samtliga produkter för substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus, inklusive tibolon, finns att läsa på Läkemedelsverkets hemsida.

Bakgrund

Substitutionsbehandling med östrogen (HRT) har länge använts för effektiv symtomlindring vid typiska klimakteriebesvär och för att förebygga osteoporos hos kvinnor med ökad risk för fraktur och de flesta preparat för HRT har haft följande två indikationer:

- *Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus*
- *Förebyggande av osteoporos hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer*

Ett stort antal tidigare studier har visat att HRT ger en viss ökad risk för bröstcancer men också talat för att behandlingen kunde innebära positiva effekter på bl.a. risken för hjärt-kärlsjukdom (1,2). De viktigaste nya resultaten sedan 2002 kommer från en randomiserad, placebokontrollerad studie (Women's Health Initiative Study, WHI; 3,4), där effekter av östrogen enbart (konjugerat ekvint östrogen, CEE), kombinerat östrogen-gestagen (CEE + medroxyprogesteronacetat, MPA) och placebo studerades hos totalt över 26 000 kvinnor. En epidemiologisk studie, the Million Women Study (MWS; 5), som studerat risken för bröstcancer hos kvinnor med ett flertal olika HRT och som genom att den är mycket mer omfattande än någon tidigare observationsstudie, har

tillmätts stor vikt, publicerades 2003. Resultat av nyare studier, som låg till grund för expertutredningen, sammanfattas i det följande.

Lindring av klimakteriesymtom

Behandling med HRT, östrogen eller östrogen + gestagen i kombination, ger lindring av typiska klimakteriesymtom, speciellt vasomotorsymtom, med en påtaglig minskning av antalet värmevallningar. HRT har därigenom visats ha en gynnsam effekt på den upplevda livskvaliteten hos kvinnor med klimakteriesymtom. Denna gynnsamma effekt är oberoende av administrationssätt och tid efter menopaus (6).

Bröstcancer

Den relativa risken för bröstcancer ökar med behandlingstiden och återgår efter avslutad behandling till en 'basrisk' efter några (högst fem) år. Jämfört med östrogen enbart, är risken högre vid användning av östrogen + gestagen i kombination, oavsett administrationssätt, behandlingsregim och oavsett gestagentyp (3,5). WHI-studien visade ingen ökning av bröstcancer-risken hos kvinnor som fått enbart östrogen (4). I WHI-studien hade kvinnor med bröstcancer, som fått kombinationsbehandling, något större tumörer och något oftare lymfkörtelmetastaser och möjligen också en högre dödlighet i bröstcancer jämfört med placebo (7). Behandling med östrogen + gestagen i kombination påverkar också bilden vid mammografi, vilket kan leda till onödiga undersökningar och till att diagnosen möjligen försvåras (7,8).

Endometrie-cancer

Omfattande data i litteraturen har visat att behandling med enbart östrogen ökar risken för endometrie-hyperplasi och -cancer (9,10). Hyperplasi, som i vissa former kan betraktas som ett förstadium till cancer, kan ses redan efter sex till 12 månaders östrogenbehandling. Det är inte känt om risken för endometrie-cancer kvarstår efter avslutad behandling. Risken för endometrie-cancer kan effektivt motverkas genom gestagentillägg och riskminskningen är större ju längre gestagentillägget ges under varje 28-dagarscykel. I WHI-studien fann man ingen skillnad i förekomst av endometrie-hyperplasi/cancer mellan gruppen som fått placebo och gruppen som fått östrogen + gestagen i kombination (3).

Hjärtinfarkt

Ett stort antal observationsstudier har visat riskminskning för kranskärlssjukdom hos friska kvinnor, speciellt under pågående användning av HRT. I en meta-analys av mer än 25 olika studier rapporterades en nästan halverad relativ risk för kranskärlssjukdom vid pågående användning av HRT (2). I kontrast till dessa resultat fann WHI-studien att kombinationsbehandling med östrogen + gestagen inte ger någon riskreduktion avseende hjärtinfarkt utan snarare sågs en viss riskökning under första behandlingsåret (3). Även den tidigare publicerade HERS-studien (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), där HRT gavs till kvinnor med konstaterad kranskärlssjukdom, visade att HRT saknar sekundärpreventiv effekt (11,12).

Venös tromboembolism (VTE)

Resultat från WHI-studien och HERS-studien, liksom från observationsstudier, visar att oralt östrogen och östrogen + gestagen i kombination, i jämförelse med placebo, innebär en nära trefaldig ökning av risken för VTE, en risk som tycks något större under det första året (3,4,11,12). Baserat på data från samtliga studier har den absoluta risken för lungemboli uppskattats. Bland 1 000 kvinnor i åldrarna 50-59 år, som tar HRT i fem år, skulle omkring två extra fall och bland kvinnor i åldrarna 60-69 år skulle fyra extra fall av lungemboli inträffa. Det är viktigt att påpeka att effekten på den absoluta risken är beroende på 'basrisken' hos kvinnorna, som framför allt beror på kvinnans ålder och förekomst av andra riskfaktorer.

Stroke

I WHI-studien fann man att HRT, såväl östrogen som östrogen + gestagen i kombination, ökade risken för ischemisk men inte för hemorragisk stroke (3,4). Fem års behandling med HRT till 1 000 kvinnor i åldrarna 50-59 år kan beräknas resultera i ett extra fall av stroke och, till kvinnor i åldrarna 60-69 år, fyra extra fall av stroke. Även här beror effekten på den absoluta risken på 'basrisken', som framför allt beror på kvinnans ålder.

Kognition, kognitiv försämring, demens

I en delstudie till WHI-studien (WHIMS), randomiserades omkring 5 000 kvinnor i åldrarna 65-79 år till östrogen + gestagen eller placebo och undersöktes med olika kognitiva test (13). Man fann inget stöd för någon förbättring av kvinnornas kognitiva funktion av HRT. Vad gäller effekter av HRT på kognitiv försämring, mätt med kognitiva test, minnestest, kliniska undersökningar och med CT av hjärnan, fann man ingen skillnad mellan behandlade och obehandlade. Däremot fann man tecken på ökad risk för möjlig demens i behandlingsgruppen.

Colorektal cancer

Tidigare observationsstudier tyder på minskad risk för colorektal cancer hos kvinnor som använder HRT och dessa resultat bekräftades i WHI-studien, som fann en signifikant reducerad risk för kvinnor med kombinerad HRT jämfört med placebo (3). Det är inte känt hur länge denna riskminskning kvarstår under och efter behandling med HRT.

Effekter på benmineraltäthet

Pågående HRT, östrogen med eller utan gestagentillägg, förhindrar benförluster, mätt som benmineraltäthet (BMD; 14). Ökningen av BMD är dosberoende men BMD tycks öka även vid mycket låga östrogendoser. Efter avslutad behandling med HRT minskar benmassan med samma hastighet som hos obehandlade kvinnor. De flesta studier har gjorts på friska kvinnor i tidig postmenopausal ålder. Positiv effekt på BMD har visats även hos kvinnor med initialt lågt BMD och hos kvinnor med manifest osteoporos. Det finns endast ett fåtal studier av äldre kvinnor, men dessa studier tyder på likartade effekter på BMD hos äldre kvinnor som hos yngre.

Effekt på frakturfrekvens

Det finns ytterst få studier av risken för höftfraktur på kvinnor äldre än 80 år, en ålder när risken för höftfraktur ökar dramatiskt. WHI-studien och meta-analys av flera andra studier visar att pågående användning av HRT, östrogen eller östrogen + gestagen i kombination, reducerar risken för höftfraktur, kliniskt symtomgivande kotfraktur och andra osteoporosrelaterade frakturer hos friska postmenopausala kvinnor (3,4,15,16). Riskminskningen är ungefär densamma i olika åldersgrupper mellan 50 och 80 år och hos kvinnor med låg, måttlig eller hög risk för fraktur, baserat på förekomst av kliniska riskfaktorer.

Den absoluta riskminskningen för höftfraktur varierar mellan olika åldrar. Incidensen för höftfraktur under en femårsperiod för kvinnor, som inte använder HRT är omkring två, fem respektive 24 per 1 000 kvinnor i åldrarna 50-59 år, 60-69 år och 70-79 år. Beräkningar av den absoluta risken, baserade på WHI-studien, tyder på att fem års användning av HRT minskar risken för höftfraktur med omkring en per 1 000 hos kvinnor under 70 år och med åtta per 1 000 hos kvinnor i åldrarna 70-79 år.

Det saknas data från randomiserade studier avseende frakturrisik efter avslutad användning av HRT. Data från observationsstudier tyder på att den frakturpreventiva effekten försvinner inom ett par år efter avslutad behandling och det finns inget som talar för att nyttoeffekten kvarstår (16).

Expertutredningens slutsatser

- För behandling av typiska klimakteriesymtom, som påverkar livskvaliteten negativt, bedöms att HRT, oavsett regim, administrationsätt, typ av östrogen eller gestagen, ger positiva vinster som överväger identifierade risker. Lägsta effektiva dos skall användas under kortast möjliga tid.
- För att förebygga osteoporos eller osteoporosfraktur hos kvinnor med risk för osteoporos eller med manifest osteoporos, bedöms nytta/riskbalansen för HRT, oavsett regim, administrationsätt, typ av östrogen eller gestagen, baserat på tillgängliga data, som negativ, dvs. risken bedöms större än den gynnsamma effekten. Således kan HRT inte rekommenderas som förstahandsval för behandling av dessa kvinnor.
- För friska kvinnor utan klimakteriesymtom bedöms att HRT, oavsett regim, administrationsätt, typ av östrogen eller gestagen, innebär större risker än gynnsamma effekter och behandling rekommenderas inte.

Regulatorisk aktivitet

När expertutredningen blev klar i november 2003, beslöt samtliga chefer för de europeiska läkemedelsmyndigheterna att indikationen för HRT skulle kvarstå vad gäller *'substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus'* men ändras vad gäller osteoporosprevention. Denna indikation fick därmed följande nya lydelse: *Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.*

Detta innebär att HRT inte längre rekommenderas som förstahandspreparat enbart för att förebygga osteoporos, dvs. till kvinnor utan typiska symtom på östrogenbrist. Beslutet motiverades av den ytterst begränsade frakturprofylaktiska nyttan hos kvinnor i typiska åldrar för HRT och av att denna frakturprofylaktiska effekt endast kvarstår under pågående behandling. Behandling av kvinnor i åldrarna mellan 50 och 65 tycks således inte leda till nytta i högre åldrar, när fraktur blir allt vanligare.

I de senaste behandlingsrekommendationerna för osteoporosprofylax (se behandlingsrekommendation efter Läkemedelsverkets Workshop om osteoporos genomförd november 2003, Information från Läkemedelsverket 2004:2) fastslås att hos kvinnor tidigt efter menopaus, hos vilka den absoluta frakturrisken över en tioårsperiod vanligen är låg, är det oftast inte nödvändigt att intervensera farmakologiskt enbart på basen av ett lågt bentäthetsvärde. Läkemedelsbehandling av enbart låg bentäthet hos en patient som i övrigt inte uppvisar riskfaktorer för fraktur är inte heller hälsoekonomiskt försvarbart.

Den nya gemensamma europeiska produktresumén,

som således gäller för dessa preparat i alla europeiska länder, avspeglar expertrapportens slutsatser och har tillkommit för att underlätta att HRT ges på ett sådant sätt att den otvetydiga nyttan av behandlingen, dvs. symtomlindring, kommer kvinnan till del på ett bra och säkert sätt och att denna nytta fortlöpande omprövas och ställs emot eventuella risker. En nationell grupp av svenska experter har mot bakgrund av de nya studierna och expertrapportens slutsatser utformat rekommendationer för användning av HRT i Sverige (se sidan 13).

Referenser

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38:199-210.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
4. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1).
7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
8. 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;130:262-9.
9. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
10. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996;275:370-5.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, 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.
12. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
13. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al., for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-6.

14. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529-39.
15. Torgerson DJ, Bell-Syers SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2001;285: 2891-7.
16. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2 (1):7.