

Institutt for farmasi

# Hormonbehandling og hormonkonsentrasjoner hos kvinner behandlet for eggstokkreft

—  
**Celine Victoria Egeberg**

*Masteroppgave i farmasi Mai 2016*



## **Forord**

Denne oppgaven ble gjennomført ved avdeling for samfunnsfarmasi, Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø i perioden oktober 2015 til mai 2016. Veiledere for oppgaven har vært sykehusapoteker Hermund Alne, Overlege Astrid H. Liavaag og førsteamanuensis Marit Waaseth.

Først og fremst må jeg få takke Hermund Alne som var en flott veileder gjennom praksistiden min og gjorde det mulig for meg å gjennomføre denne masteroppgaven. Jeg er utrolig takknemlig for alt du har gjort for meg. Du og alle de andre på sykehusapoteket i Arendal har gitt meg kunnskap og verdier som jeg vil ta med meg videre i livet.

I tillegg må jeg gi en stor takk til Astrid H. Liavaag som laget denne oppgaven til meg og som har lært meg så mye om dette temaet. Du er en svært engasjert og utrolig flott dame. Du er virkelig til stor inspirasjon.

En stor takk går til Marit Waaseth. Du har vært en fantastisk dyktig lærer og veileder for meg gjennom hele studiet, og spesielt under masteroppgaven. Det er utrolig flott å ha en person som har så mye forståelse, gode råd og tilbakemeldinger, når man trår seg gjennom ukjent mark.

Så må jeg få gi en stor takk til min familie. Spesielt mamma og pappa som fikk meg gjennom studiet i gode og tunge tider. Jeg føler meg ufattelig heldig som har to foreldre som alltid har støttet og motivert meg gjennom alle år, uansett drømmer og mål.

Sist men ikke minst vil jeg takke min kjære samboer. Tusen takk for all forståelse og støtte du har gitt meg gjennom dette året med skriving. Jeg vet ikke hva jeg skulle gjort uten deg!

Tromsø, mai 2016

Celine Victoria Egeberg



# Innhold

Forord .....	II
Sammendrag .....	VI
Forkortelser og definisjoner .....	VIII
1 Innledning.....	1
1.1 Kvinnelige kjønnshormoner og relaterte forbindelser .....	1
1.1.1 Østrogener .....	3
1.1.2 Testosteron.....	4
1.1.3 SHBG – Kjønnshormon-bindende globulin (Sex Hormone Binding Globuline) .....	5
1.1.4 FSH – Follikkelstimulerende hormon, LH – Luteiniserende hormon .....	5
1.2 Menopause.....	6
1.2.1 Naturlig menopause .....	7
1.2.2 Kirurgisk menopause.....	7
1.2.3 FIGO nomenklatur.....	7
1.2.4 Symptomer .....	8
1.3 Behandlingsalternativer.....	10
1.3.1 Behandling med hormoner .....	10
1.4 Bruk av hormonpreparater i befolkningen.....	12
2 Formål .....	13
3 Materiale og metode .....	14
3.1 Materiale.....	14
3.2 Metode.....	16
3.2.1 Håndtering av blodprøver og laboratoriets analyser .....	16
3.2.2 Variabler .....	17
3.2.3 Statistiske analyser.....	18
3.3 Etikk.....	18
4 Resultater.....	19
4.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen .....	19
4.2 Bruk av hormonbehandling.....	19
4.3 Forskjeller i hormorkonsentrasjoner.....	20
5 Diskusjon.....	26
5.1 Bruk av hormonbehandling.....	26
5.2 Forskjeller i hormorkonsentrasjoner.....	30
5.3 Hormorkonsentrasjoner ved bruk av ulike østrogen-tilskudd .....	33
5.4 Styrker og svakheter ved studiedesign og metode .....	34

6	Konklusjon.....	37
7	Referanseliste.....	38
8	Appendiks.....	42
8.1	Appendiks 1. Normalverdier for hormoner og substrater. ....	42
8.2	Appendiks 2. Radiumhospitalet spørreskjema side 1 og 5.....	43
8.3	Appendiks 3. Oversikt over utsendte spørreskjema Kvinner og kreft-studien..	45
8.4	Appendiks 4. Kvinner og kreft spørreskjemaserie 39, side 1-8.....	46
8.5	Appendiks 5. Kvinner og kreft blodprøveskjema side 1-2.....	54
8.6	Appendiks 6. Vedlagt brosjyre med bilder av de ulike hormonpreparatene .....	56
8.7	Appendiks 7. Godkjenning av prosjektet fra REK sør-øst. ....	58

## Sammendrag

Epitelial eggstokkreft (EEK) er den 6. mest vanlige kreftformen blant norske kvinner. Det diagnostiseres ca. 450 nye tilfeller per år. Fem års overlevelse har økt og det har derfor vært viktig å se på langtidseffektene som påvirker kvinnene. Kvinnene kommer i en umiddelbar menopause etter kirurgisk fjerning av eggstokkene. Dette gjør også at de ofte opplever mer symptomer og plager enn kvinner som går igjennom naturlig menopause. Ved fjerning av eggstokkene, mister man hovedkilden til kjønnshormonproduksjon. Hvor stor denne endringen er i forhold til de som har eggstokker er individuell og ikke fullstendig kjent. Bruk av hormonterapi for behandling av plager i overgangsalderen har endret seg mye de siste 20 årene. Fra rundt 2002 så vi en nedgang i bruk av hormonbehandling på grunn av risiko assosiert med hormonbruk. Dette gjaldt spesielt hjerte- og karsykdommer og kreft. Vi ønsket i denne studien å kartlegge prevalens av hormonbruk og forskjeller i bruk av hormonpreparater hos kirurgisk menopausale kvinner og naturlig menopause kvinner. I tillegg ønsket vi å se om det var forskjeller i hormonskonsentrasjoner i blodet mellom de to populasjonene. Det ble utført en tversnittanalyse med 51 kirurgisk menopausale kvinner fra en studie i samarbeid med Radiumhospitalet, og 310 naturlig menopausale kvinner fra Kvinner og kreft-studien. Opplysninger ble innhentet ved hjelp av spørreskjema-data og blodprøver avlagt i 2004/2005.

Vår studie viste at ca. 28 % av de kirurgiske og 18 % av de naturlige menopausale kvinnene brukte hormonpreparater. De mest brukte preparatene i begge populasjonene var lavdose og høydose perorale østradiolpreparater. Vi fant signifikante forskjeller i konsentrasjoner av FSH og testosteron mellom populasjonene. I tillegg fant vi signifikante forskjeller mellom hormonbrukere og ikke hormonbrukere i konsentrasjoner av østradiol, FSH og testosteron innenfor samme populasjon. Vi fant også signifikante forskjeller mellom populasjonene ved bruk av ulike hormonpreparater.

Resultatene i denne studien gir en indikasjon på mulige variasjoner mellom populasjonene og gir et overblikk over forskjeller i hormonnivå mellom valg av preparater. Vi mener det bør tas hormonprøver til kartlegging før oppstart av hormonbehandling, slik at vi kan individualisere hormonbehandlingen.





## **Forkortelser og definisjoner**

EEK	Epitelial eggstokkreft
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
FSH	Follikkelstimulerende hormon
LH	Luteiniserende hormon
SHBG	Seksualhormonbindende globulin
GnRH	Gonadotropinfrigjørende hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-sulfat
HB	Hormonbehandling
KMI	Kroppsmasseindeks
FTI	Fritt testosteron indeks
KI	Konfidensintervall
PCOs	Polycystisk ovarialt syndrom

### **Dyspareuni**

Betegnelse for smerte ved penetrering. Eksempelvis ved seksuell samleie.

### **Hormonterapi (HT)**

Hormonbehandling der ovariene ikke er fjernet, men eventuelt påvirket av stråle - eller cytostatikabehandling.

### **Hormon replacement therapy (HRT)**

Hormonbehandling etter ovariene er kirurgisk fjernet og i tillegg eventuelt påvirket av stråle - eller cytostatikabehandling.

### **Hirsutisme**

Økt hårvekst utenfor armhule og underliv.

### **Virilisering**

Utvikling av sekundære mannlige kjønnskarakterer hos kvinner.

### **Sekundære kjønnskarakteristika**

Øvrige kjønnskjenntegn som for eksempel kroppsfigur, fettfordeling, hud, hårvekst på kroppen, brystutvikling og utvidelse av bekken.

## **Hyperplasi**

Forstørrelse av organ eller nydannelse av flere celler. Veksten vil etter hvert stanse, til forskjell fra svulster som vokser uhemmet.

# 1 Innledning

Epitelial eggstokkreft (EEK) er den 6. mest vanlige kreftformen blant norske kvinner. Det diagnostiseres ca. 450 nye tilfeller per år.<sup>1</sup> Fem års overlevelse har økt og det har derfor vært viktig å se på langtidseffektene som påvirker kvinnene. Kvinnene kommer i en umiddelbar menopause etter kirurgisk fjerning av eggstokkene. Ved fjerning av eggstokkene mister man hovedkilden til kjønnshormonproduksjon. Dette gjør også at de ofte opplever mer symptomer og plager, enn kvinner som går igjennom naturlig menopause.<sup>2</sup> Hormontilskudd brukes fortrinnsvis som behandling for symptomene, men bruken og anbefalinger av hormontilskudd i Norge har variert gjennom tidene.<sup>3</sup>

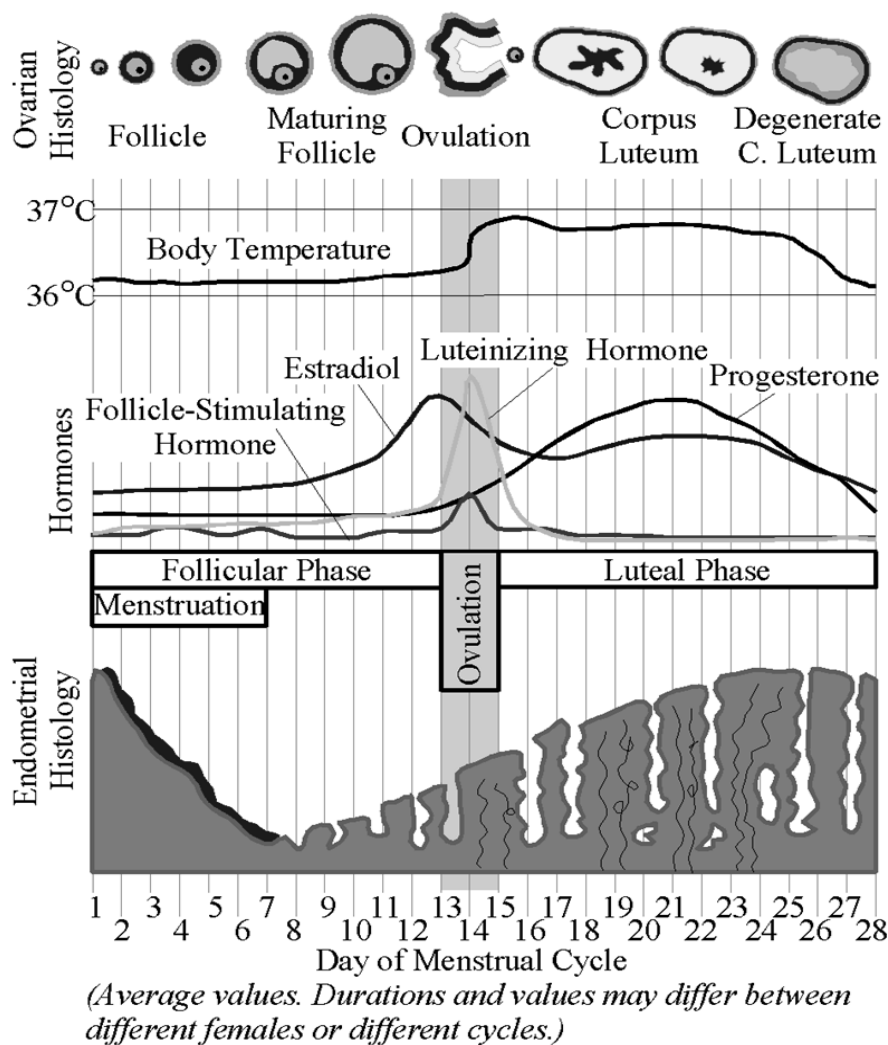
## 1.1 Kvinnelige kjønnshormoner og relaterte forbindelser

Kvinnens menstruasjonssyklus har flere faser. Den starter når jenter kommer i puberteten som er individuell, men i Norge ca. ved 11-14 årsalderen.<sup>4</sup> Deretter fortsetter den vanligvis gjennom livet, bare avbrutt av graviditet eller sykdommer som påvirker hormonbalansen. Siste del er kalt perimenopausal, menopausal og postmenopausal fase.<sup>5</sup> I Norge er gjennomsnittsalderen for menopausal fase ca. 53 år. Menopausen er kvinnens siste menstruasjon.<sup>5</sup>

Vanligvis fødes kvinner med to eggstokker fylt med eggceller. Eggstokkene står for hovedproduksjonen av de tre steroidhormonene østrogen, progesteron og testosteron.<sup>6</sup> Hypofysen regulerer hormonproduksjonen via utskillelse av follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH).<sup>4</sup> Hormonproduksjonen begynner i puberteten, hvor det skjer en økning i frigjøringen av hormoner fra hypothalamus, som stimulerer sekresjon av østrogen fra eggstokkene. Dette fører til en utvikling av de reproduktive organene og sekundære kjønnskaraktistika.<sup>7</sup> Menstruasjonszyklusen er et samspill mellom hypothalamus, hypofysen og eggstokkene som utskiller steroider.<sup>8</sup> Kjønnsteroider inkluderer østrogener og progesteron, som er involvert i menstruasjonssyklusen og deles i tre faser<sup>7</sup>:

Menstruasjonsfasen, proliferasjonsfasen og sekresjonsfasen (figur 1).<sup>7,9</sup> Normalverdiene for hormonene gjennom menstruasjonssyklusen varierer (se appendiks 1). I den første fasen av menstruasjonssyklusen er østradiol- og progesteronnivået i blodet lavt.<sup>8</sup> Dette gir dårligere blodtilførsel i livmorveggen og fører til at livmorveggens overflate nedbrytes til endometriet blir ødelagt.<sup>8</sup> I denne fasen øker FSH-konsentrasjonen og stimulerer til utvikling av en follikkel i eggstokkene.<sup>8,10</sup> Gonadotropinfrigjørende hormon(GnRH)-pulser fra hypothalamus

stimulerer frigivning av FSH og LH fra hypofysen.<sup>10</sup> FSH er ansvarlig for utvikling av folliklene i ovariene.<sup>8</sup> En av disse folliklene utvikles til en Graafsk follikel, som vil frigi et modent egg.<sup>10</sup> FSH stimulerer Granulosacellene i folliklene slik at de produserer og skiller ut østrogener.<sup>8</sup> Østrogener stimulerer til gjenoppbygning av livmorslimhinnen, og sensitiviserer celler i hypofysen slik at man får en økt frigivning av LH i midtsyklus. Rundt den 14 dagen i midtsyklusen brister Graafsk follikkel og frigjør eggcellen.<sup>8</sup> Etter eggløsningen stimulerer LH follikkelen og får cellene til å danne det gule legemet (corpus luteum). Corpus luteum produserer i tillegg til østrogener også progesteron, som fører til økt glykogenrikt sekret fra livmorveggen. Dette slik at et befruktet egg skal kunne tilføres næring.<sup>8</sup> Hvis egget ikke befruktes, synker utskillelsen av progesteron. Dette gjør at konsentrasjonen av LH går ned, samtidig som det gule legemet fra cellene forsvinner og en ny menstruasjon begynner.<sup>8, 10</sup>

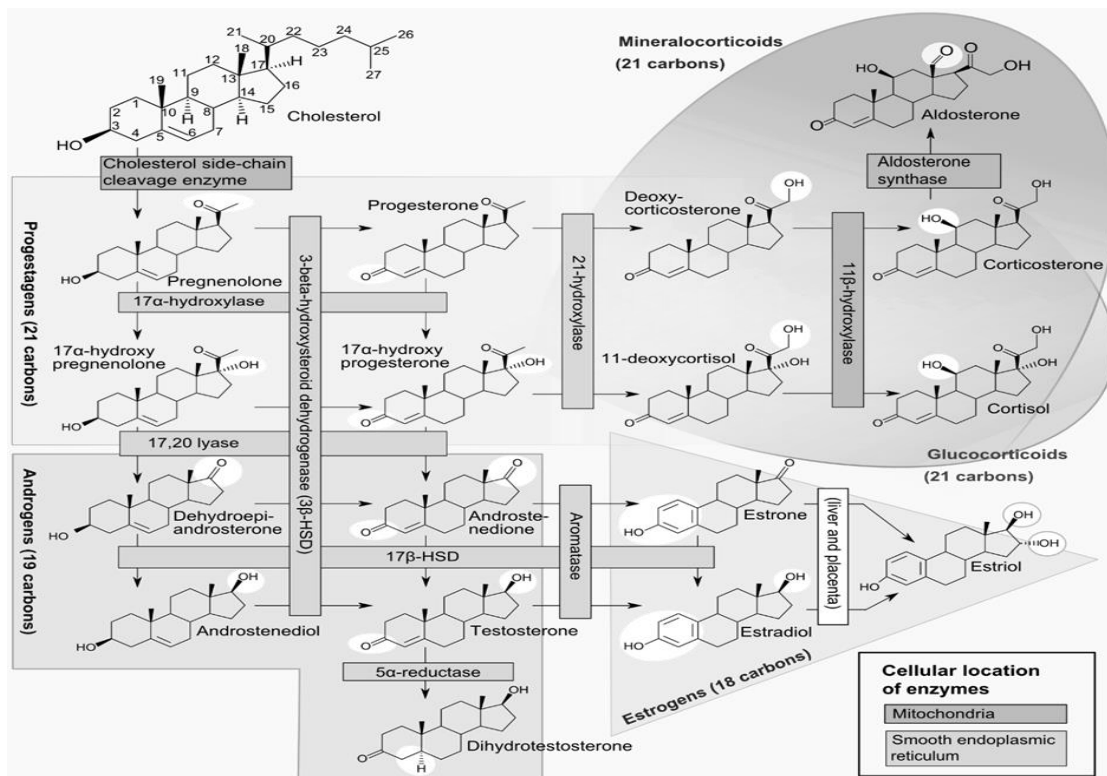


**Figur 1.** Menstruasjonssyklusen, sammenheng mellom hormoner endometriet, temperatur og eggstokk histologi. ( Kilde: jefvandeneynde, [https://commons.wikimedia.org/wiki/Menstrual\\_cycle#/media/File:MenstrualCycle.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/Menstrual_cycle#/media/File:MenstrualCycle.png))<sup>9</sup>

### 1.1.1 Østrogener

Det finnes tre østrogener i kroppen: østradiol, østron og østriol. Østradiol er det mest potente av de tre.<sup>11</sup> Sammen med progesteron induserer østradiol proliferasjon av endometriet.<sup>11</sup> Kolesterol er en nødvendig komponent for å starte syntetisering av østrogen (figur 2), både kolesterol og progesteron omdannes til østrogen i follikkelfasen av menstruasjonssyklusen. Produksjonen av østradiol skjer hovedsakelig i eggstokkenes follikler, og placenta hos gravide.<sup>11</sup> Produksjonen stimuleres av hypofysens gonadotropiner, FSH og LH.<sup>11</sup> Østron produseres også i små mengder i eggstokkene. Hovedproduksjonen skjer derimot ved utskillelse av androgenet androstendion fra binyrebarken. Androstendion er utgangspunktet for omdannelse til østron i perifert vev, primært fettvev. Omdannelsen katalyseres av enzymet aromatase. Østron er et mindre potent østrogen sammenlignet med østradiol.<sup>11</sup> Under svangerskapet øker dannelsen av østriol i større grad enn de andre østrogenene.<sup>12</sup> I tillegg produseres østriol ved omdannelse av østradiol og østron i leveren.<sup>11</sup> Produksjonen av østrogen i eggstokkene reduseres på grunn av endring av eggstokkenes funksjon ved menopause.<sup>13</sup> Dette gjør at østrogennivåene blir for lave til å bygge opp endometriet i livmoren og menstruasjonen opphører. Selv om østrogenproduksjonen i eggstokkene opphører, har man ikke fullstendig østrogenmangel siden aromatiseringen av androstendion fortsetter i perifert vev.<sup>13</sup> I plasma er østradiol bundet til bindingsproteinene SHBG (se avsnitt 1.1.3) og albumin. Forandringer i konsentrasjonen av disse proteinene påvirker østradiolnivået. Østrogen virker sammen med progesteron og induserer syntese av progesteronreseptorer i livmor, eggstokkene, fremre hypofyse og hypotalamus.<sup>10</sup> Østrogen har ulik virkning i de ulike stadiene av livet. Ved pubertetsalder stimulerer østrogen utviklingen av kjønnskarakteristika og øker vekst. Østrogenpåvirkningen gjør at epitelet i vaginalslimhinnen endres og antall kjertler i egglederne øker.<sup>7</sup> Østrogen har også en effekt på skjelettet, gjennom inhibering av osteoklaster som fører til stimulering av beinvekst.<sup>14</sup> Hos voksne kvinner som bruker hormonell prevensjon vil østrogen med progesteron gi en kunstig syklus, mens ved menopausal alder brukes østrogen som hormonterapi og mot tap av beintetthet.<sup>14</sup>

Måling av østrogennivå i blod gjøres for eksempel ved mistanke om ubalanse, kreft eller ved overgangsalder. Prøver tas i ulike faser av menstruasjonssyklusen og svaret sammenlignes med referanseområdet for fasen.<sup>15</sup>



**Figur 2.** Figuren viser syntese av østrogenene østradiol, østron og østriol med utgangspunkt i kolesterol. (Kilde: David Richfield og Mikael Haggstrom <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.png> )<sup>16</sup>

### 1.1.2 Testosteron

I den postmenopausale alderen skjer det også en nedgang i testosteronnivå. Typiske tegn på testosteronmangel er nedsatt sexlyst, mangel på energi, redusert muskelstyrke og humørsvingninger.<sup>2</sup> Testosteron er et naturlig androgen som hovedsakelig syntetiseres i mindre mengder i eggstokkene. Det syntetiseres også perifert i fettvev ved omdannelse av androstendion og dehydroepiandrosteron (DHEA), som er pre-androgener og syntetiseres i eggstokkene og binyrene.<sup>17</sup> Pre-androgener bidrar til ca. 50 % av det sirkulerende testosteronet hos premenopausale kvinner.<sup>18</sup> Produksjon i binyrene er avhengig av adrenokortikotrop hormon (ACTH), og har kolesterol som utgangspunkt for syntesen av testosteron og andre androgener.<sup>18</sup> Kun 1-2 % av testosteronet i plasma er fritt, altså ikke bundet til SHBG eller albumin.<sup>19</sup> LH fra hypofysens forlapp regulerer produksjonen av testosteron. Fritt testosteron i blodet vil hemme produksjonen av LH via «negativ-feedback».<sup>20</sup> Dette betyr at så lenge hypofysen fungerer normalt, holder konsentrasjonen av fritt testosteron seg stabilt. Testosteron er forløperen til østrogen og er nødvendig for å opprettholde østrogenproduksjonen (se figur 2).<sup>19</sup>

Når produksjonen av østrogen i eggstokkene reduseres i den menopausale overgangen, forblir testosteronnivået det samme. Det er først i den postmenopausale alderen at nedgangen i testosteronnivå skjer.<sup>13</sup> Det finnes flere mulige årsaker til lave testosteron verdier hos kvinner. Disse kan deles inn i spontane årsaker og kliniske årsaker.<sup>19</sup> For kvinner rundt den menopausale alderen er en nedgang i produksjon av androgener i eggstokkene og binyrene en av de spontane årsakene. Hos kirurgisk menopausale kvinner er fjerning av eggstokkene klinisk årsak til stopp av androgenproduksjon.<sup>19</sup> Ved kjemoterapi eller radioterapi endres også eggstokkfunksjonene. Dette gjør at eggstokkene ikke lengre fungerer og heller ikke produserer androgener.<sup>19, 21</sup> Ved testing av plasmakonsentrasjonen av testosteron hos kvinner er årsaken ofte symptomer på androgenpåvirkning som infertilitet, menstruasjonsforstyrrelser, økt hårvekst (hirsutisme) eller maskuline kjønnskarakterer (virilisering). Høye testosteronverdier kan sees hos kvinner med hormonproduserende tumor og polycystisk ovarialt syndrom (PCOs).<sup>19</sup>

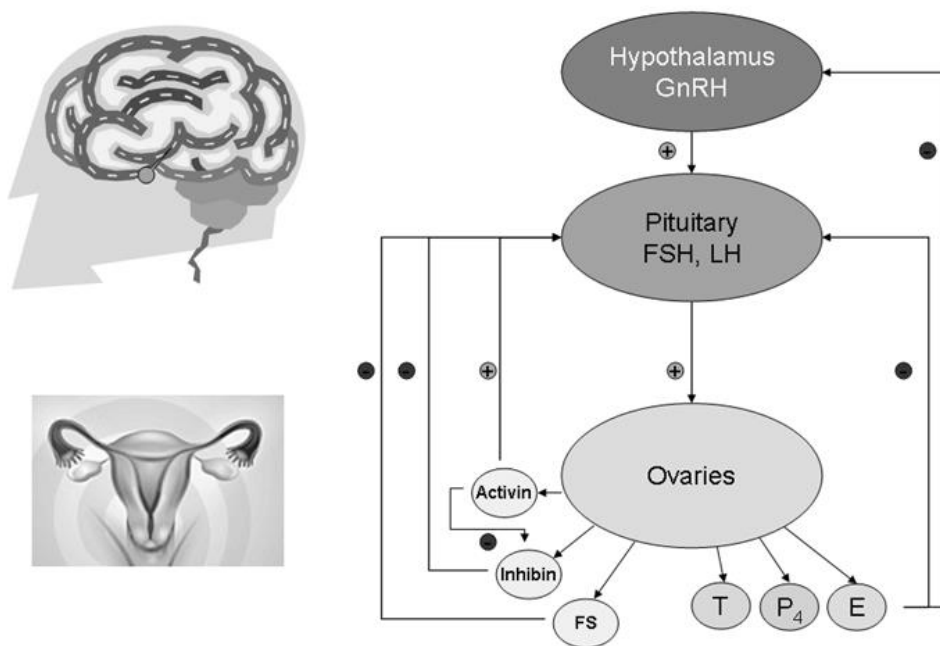
### **1.1.3 SHBG – Kjønnshormon-bindende globulin (Sex Hormone Binding Globuline)**

SHBG er det viktigste transportprotein for kjønnshormonene i plasma.<sup>22</sup> Produksjonen av SHBG skjer i leveren. Mengden SHBG er avhengig av mengden biologisk aktive kjønnshormoner i blodet. Østrogen stimulerer og androgener hemmer syntesen av SHBG. Graviditet og hypertyreose stimulerer SHBG-syntesen. Androgener, progestiner, kortikoider og veksthormoner hemmer SHBG-syntesen.<sup>22</sup> SHBG har høy affinitet til testosteron og østradiol og størstedelen, nesten 70 %, av disse er proteinbundet.<sup>23</sup> Endringer i SHBG vil påvirke mengden fritt ubundet testosteron ved å endre mengden tilgjengelig for cellen.<sup>22, 23</sup> Østrogennivået synker ved menopausen, noe som gir mindre stimulering av SHBG-syntesen. Dette fører til lavere konsentrasjoner av SHBG og mindre bundet testosteron, som igjen fører til at mengden fritt testosteron stiger. Måling av SHBG gjøres for å beregne fritt testosteron indeks (FTI).<sup>24</sup> Høye verdier av SHBG sees ved tilførsel av østrogen og lave verdier ved økt androgenpåvirkning. Ved økt androgenproduksjon vil typiske tegn være akne, hirsutisme, infertilitet eller menstruasjonsforstyrrelser.<sup>24</sup>

### **1.1.4 FSH – Follikkelstimulerende hormon, LH – Luteiniserende hormon**

FSH og LH utskilles fra gonadotrope celler i hypofysens forlapp. Hos kvinner stimulerer FSH utviklingen av ovarienes follikler til proliferasjon og østradiolsyntese. LH induserer ovulasjon og stimulerer syntesen av progesteron.<sup>10</sup> Østradiol, progesteron og testosteron gir en «feed-back» hemming på FSH via hypothalamus Gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH), mens

effekten på LH er varierende. I tillegg til dette produserer ovarier et proteinhormon (inhibin) som hemmer FSH-sekresjonen fra hypofysen.<sup>10</sup> Høye blodkonsentrasjoner sees ved sykdom i eggstokker og testikler (primær gonadesvikt).<sup>25</sup> Ved menopausen avtar hormonproduksjonen i eggstokkene på grunn av færre granuloceller og mindre inhibinproduksjon (se figur 3). Dette fører til at FSH-konsentrasjonen i blod kan stige opp til 10-20 ganger i forhold til det fertile nivået.<sup>25</sup> Postmenopausalt vil vi også kunne se en økning i LH-konsentrasjonen. Økningen i FSH og LH, sammen med lave verdier av østradiol er en indikasjon på menopause.<sup>13</sup>



**Figur 3.** Produksjon og regulering av FSH: follikkelstimulerende hormon, LH: luteiniserende hormon, med de aktiverende og inaktiverende substrater; T: testosteron, P<sub>4</sub>: Progesteron, E: Østrogen, FS: Follastatin. (Kilde: Marit Waaseth, <http://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/2646/thesis.pdf?sequence=7&isAllowed=y>)<sup>26</sup>

## 1.2 Menopause

Menopausen er en naturlig del av kvinners aldring og markerer overgangen til postmenopausal fase.<sup>5</sup> Gjennom en livslang serie av menstruasjonssykluser vil antall eggceller i eggstokkene gradvis minke. Dette fører til reduksjon i hormonproduksjon og mindre utskillelse av østrogen og progesteron.<sup>13</sup>



### **1.2.1 Naturlig menopause**

Ved starten av den premenopausale fasen, ca. 3-4 år før menopausen, begynner sakte FSH å stige.<sup>13</sup> Dette skjer samtidig som østrogen-, inhibin- og progesteron-produksjonen fra eggstokkene synker og follikkelfasen blir kortere. Dette kan resultere i varierende sykluslengder fram til menstruasjonen opphører, og kan medføre forskjellige plager hos mange kvinner.<sup>13, 27</sup> Selv om eggstokkene til slutt ikke lengre produserer østrogen og progesteron, produseres fortsatt testosteron og androstendion.<sup>13</sup> Gjennomsnittsalder for naturlig menopause er 53 år<sup>5</sup>, men skjer vanligvis mellom 45 og 55 år.<sup>28</sup> Årene etter menopausen kaller vi postmenopausal fase og er når det er minst 12 måneder siden siste menstruasjon, og den reproduktive alderen er over.<sup>5</sup> I løpet av den postmenopausale alderen, vil mange kvinner oppleve at de fleste menopausale plagene avtar og forsvinner.<sup>28</sup>

### **1.2.2 Kirurgisk menopause**

For noen kvinner inntreffer menopausen umiddelbart på grunn av kirurgisk fjerning av eggstokkene, ved strålebehandling og kjemoterapi, eller andre hormonelle dysfunksjoner.<sup>2</sup> Kirurgisk fjerning av eggstokkene blir ofte gjort hos kvinner med konstatert kreft i livmor, eggstokker eller eggledere. Prosedyren gjøres også forebyggende (profylaktisk) hos kvinner med høy arvelig kreftrisiko.<sup>2</sup>

Vi har ingen gjennomsnittlig alder for kirurgisk menopause, fordi det varierer med kreftsykdommens diagnosepunkt. Vi vet derimot at alderen er gjennomsnittlig lavere enn de naturlig menopausale, fordi disse kvinnene i utgangspunktet fortsatt er fertile. Ved fjerning av eggstokkene vil hormonproduksjonen synke momentant i stedet for over en lengre periode. Dette gjør at de fleste opplever menopausale symptomer i større grad enn naturlig menopausale kvinner.<sup>29</sup>

### **1.2.3 FIGO nomenklatur**

FIGO står for den internasjonale føderasjon av gynekologi og obstetikk (the International Federation of Gynecology and Obstetrics).<sup>2</sup> De har laget et klassifiseringssystem hvor pasienter med gynekologisk kreft, inkludert epitelial eggstokkreft (EEK), klassifiseres i ulike stadier i henhold til lokasjon og spredning (tabell 1).<sup>30</sup> I 2006 var gjennomsnittlig fem års overlevelsesrate for EEK 45 %, og varierer fra > 80 % ved stadium I til under 27 % i stadium IV.<sup>2</sup>

**Tabell 1.** FIGO klassifisering av epitelial eggstokkreft og antall diagnostiserte (%) i hver kategori.

<b>Stadium</b>	<b>Lokasjon</b>	<b>Andel av de diagnostiserte (%)*</b>
Stadium I	Tumor begrenset til eggstokkene	19 %
Stadium II	Tumor i en eller begge eggstokkene, begrenset til bekkenet.	10 %
Stadium III	Tumor i en eller begge eggstokkene, med spredning utenfor bekkenet i begrenset område.	50 %
Stadium IV	Tumor i en eller begge eggstokkene, med fjerne metastaser utenfor abdomen.	16 %

\* 5 % ikke klassifisert

#### **1.2.4 Symptomer**

Mange kvinner opplever forskjellige symptomer rundt menopausen. Hvilke og hvor mye varierer fra person til person. Vasomotoriske symptomer er de mest frekvente symptomene og innebærer for eksempel hetetokter.<sup>31</sup> Andre vanlige symptomer er søvnforstyrrelser og vaginal atrofi.<sup>29,32</sup> Alle symptomene kan påvirke dagliglivet til kvinner i menopausen og dermed også påvirke livskvaliteten. Livskvaliteten ved både kirurgisk og naturlig menopause er viktig å kartlegge, slik at de som har behov, kan få best mulig behandling.

#### **Hetetokter**

Hetetokter er en av de mest vanlige vasomotoriske symptomene og oppleves hos opptil ca. 80 % av kvinner, men bare 30 % i uttalt grad og behandlingstrengende. Symptomene kan vare fra 5-10 år, men noen plages også lengre.<sup>5,33</sup> Hetetokter kjennetegnes som en varmende følelse over hals og ansikt som varer i flere minutter.<sup>27,31</sup>

Det finnes flere mulige årsaker til hetetoktene. En av teoriene er at hetetokter kommer av en dysfunksjon i hypotalamus, som igjen kommer av nedgang i østrogennivåer.<sup>31</sup> Det er også gjort studier som viser at LH har en sammenheng med hetetokter, men at den er ikke årsaken til hetetoktene.<sup>13</sup> Den varmende følelsen kommer av perifer vasodilatasjon og økt blodstrømming.<sup>34</sup> Svette gir hurtig varmetap og nedsetter kroppens kjernetemperatur til under det normale. Dette gir igjen en kuldefornemmelse etter en hetetokt, for å gjenopprette normaltemperatur.<sup>34</sup> Ved nattlige plager kan dette føre til utmattelse, depresjon og søvnforstyrrelser.<sup>2</sup>

## **Søvnforstyrrelser**

Søvnforstyrrelser kommer som oftest i sammenheng med de andre plagene menopausen kan gi. Nattesvette forekommer på natten og er assosiert med dårligere søvn. Engstelse for nattesvette eller uro for dårlig søvn har også vist innflytelse på søvnkvaliteten og fører ofte til lite søvn i forhold til tiden tilbragt i sengen.<sup>27</sup> Såkalt fatigue eller kronisk tretthetsfølelse har også sammenheng med de andre symptomene på menopause.<sup>2</sup>

## **Depresjon**

Det er ikke vist sammenheng mellom menopause og depresjon, men kvinner som har gjennomgått menopause tidlig, eller opplever flere symptomer, har større risiko for depressive episoder.<sup>2, 27, 35</sup>

## **Vaginal tørrhet.**

Epitelet i vagina og urinrøret er østrogenavhengig vev.<sup>36</sup> Østrogenmangel eller nedsatt østrogennivå vil føre til at de vaginale slimhinnene blir tynnere. Dette kan føre til vaginal atrofi som forårsaker symptomer som vaginal tørrhet, kløe og dyspareuni (smerte ved samleie).<sup>37, 38</sup>

Ved økende alder blir slimhinnene tynnere og mister elastisiteten.<sup>37</sup> De produserer også mindre sekret på grunn av avtagende blodsirkulasjon og dette er hovedårsaken til mindre fuktighet ved samleie. Seksuelle symptomer på østrogenmangel er mangel på fuktighet, ubehag, smerte eller funksjonsnedsetting.<sup>27</sup> I tillegg kan man oppleve urinale symptomer som urinveisinfeksjon, smertefull- eller presserende trang til vannlatning.<sup>27, 37</sup> Seksuell dysfunksjon på grunn av nedgang i testosteronnivå har vist seg hos både naturlig og kirurgisk menopausale kvinner.<sup>2</sup> Disse kvinnene kan være kandidater for både androgen og østrogen terapi.

## **Livskvalitet**

Det er mer enn bare fysiske forandringer som skjer ved menopausen, og flere av disse kan ha stor påvirkning på livskvaliteten. Det finnes flere validerte spørreskjema som kan belyse livskvalitet i sammenheng med overgangsalder og plager.<sup>2</sup> Disse brukes klinisk for å gi best mulig behandling for plagene kvinnene opplever og i forskning for å måle livskvalitet, selvbilde, intensitet av symptomer mentalt og fysisk, depresjon og omsorg fra partner.<sup>39</sup>

### **1.3 Behandlingsalternativer**

Det finnes flere typer behandlingsalternativer for menopausale plager. Det er opp til hver kvinne å bestemme om hun vil behandle plagene og hvilken behandling som foretrekkes. Mange kvinner velger også alternative former for behandling i stedet for hormonell behandling. I denne studien har vi kun inkludert de hormonelle behandlingsalternativene.

#### **1.3.1 Behandling med hormoner**

Ved menopausen, enten den er normal eller kirurgisk, vil østrogen- og testosteronnivået synke med den reduserte eller fjernede funksjonen av eggstokkene.<sup>13</sup> For mange kvinner fører dette til hetetokter som er såpass plagsomme at de har behov for behandling (se kapittel 1.2.4).

Behandlingen som brukes kalles hormonterapi for naturlig menopausale kvinner og hormonerstattningsterapi for kirurgisk menopausale kvinner, i denne studien betegnes begge for enkelhetsskyld hormonbehandling i tekst og HB i tabeller (se begrepsforklaringer). Det finnes flere typer hormonbehandling tilgjengelig på markedet. Noen inneholder kun østradiol, noen inneholder en kombinasjon av østradiol og progestogen, mens andre igjen ikke inneholder østradiol.<sup>40</sup> Progestogen er steroidhormoner som har progesteron lignende aktivitet, for eksempel noretisteron.<sup>41</sup> Preparater med varierende innhold av progestogen og eller østradiol gjennom en syklus blir ofte kalt sekvensielle kombinasjonspreparater. Preparater med konstant innhold gjennom en syklus betegnes kontinuerlige kombinasjonspreparater.<sup>40</sup> Type hormonbehandling velges ut ifra alder, type og grad av plager, og om man har en kirurgisk eller naturlig menopause.<sup>33</sup> Kirurgisk menopausale kvinner som har fjernet livmor, har ikke behov for den beskyttende effekten progestogen har mot østrogenpåført hyperplasi i endometriet.<sup>5</sup>

#### **Peroralt østradiol**

Det finnes forskjellige typer østradiol, men preparater på det norske markedet inneholder oralt mikronisert 17-beta-østradiol og etinyløstradiol. Etinyløstradiol brukes hovedsakelig i p-piller, mens 17-beta-østradiol brukes i hormonbehandling.<sup>14</sup> 17-beta-østradiol er i struktur identisk til østradiol syntetisert fra eggstokkene. Etinyløstradiol er mer potent enn østradiol fra eggstokkene og brukes derfor i lavere doser.<sup>42</sup> Østradiol brukes med eller uten tillegg av progestogen. 17-beta-østradiol brukes mot vasomotoriske plager som hetetokter og

forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner.<sup>42</sup> Hos kvinner som har fjernet eggstokkene vil det vanligvis være nødvendig med høyere doser østrogen for å oppnå symptomlindrende effekt på vasomotoriske plager, spesielt hos unge kvinner.<sup>33</sup> Dosering for perorale østradiol tabletter er 1-2 mg daglig.<sup>43</sup>

### **Transdermalt østrogen**

Transdermalt østradiol brukes ved behandling av osteoporose og hetetokter. For kvinner med intakt livmor anbefales plaster med tillegg av progestogen.<sup>14</sup> Det finnes flere typer plaster tilgjengelig på markedet. Av kombinasjonsplaster brukes det i Norge mest østradiol og noretisteronacetat som byttes 2 ganger i uken.<sup>44, 45</sup> Transdermale østrogenpreparater finnes med en rekke ulike doseringsmuligheter fra 25 mcg til 100 mcg daglig.<sup>38, 46</sup>

### **Vaginalt østradiol**

Hovedindikasjonen for behandling med vaginalt østradiol er vaginal atrofi.<sup>14</sup> Lokal østradiolbehandling er den mest effektive behandlingen for moderate til alvorlige symptomer på vaginal atrofi.<sup>47</sup> Østrogen tilførselen fører til normalisering av vaginalt pH og mikroflora, fortykning av epitelium og økt vaginal sekresjon.<sup>48</sup> Lokalbehandling har minimal effekt på vasomotoriske plager som hetetokter og nattesvette.

Østradiolpreparater som finnes tilgjengelig på markedet i Norge inkluderer for eksempel Vagifem® vagitorier, som applikeres inn i kjeden 2 ganger i uken.<sup>49</sup>

### **Uten østradiol**

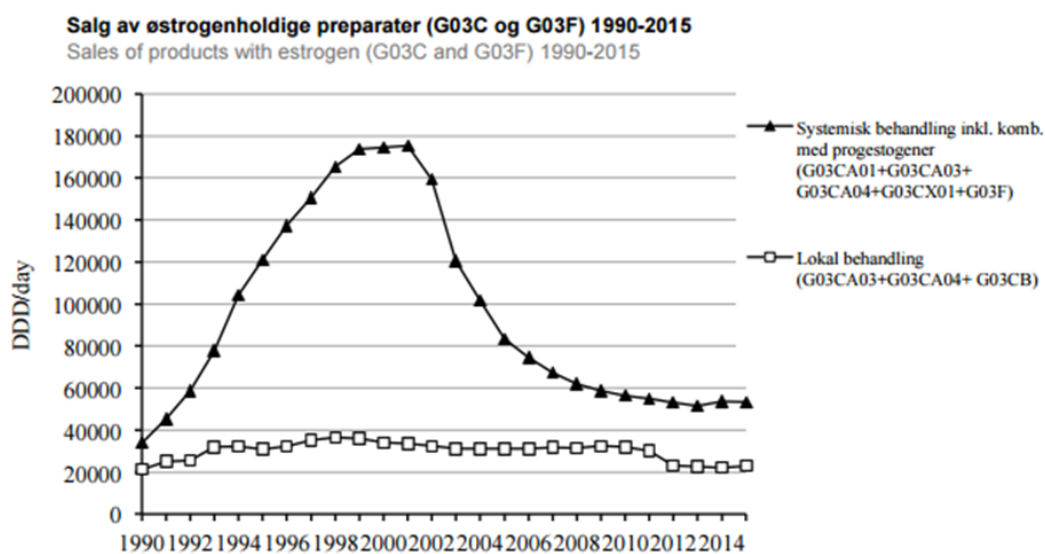
Det finnes flere typer preparater som ikke inneholder østradiol. I denne studien er østriol og tibolon tatt med under denne gruppen preparater.

Tibolon brukes hos naturlig menopausale kvinner med symptomer på østrogenmangel mer enn 1 år etter menopause. Det brukes også som osteoporose profylakse hos postmenopausale kvinner, med høy risiko for frakturer.<sup>50</sup> Tibolon omdannes i kroppen til tre aktive metabolitter. To av disse har østrogen effekt ( $3\alpha$ -OH-tibolon og  $3\beta$ -OH-tibolon) og en har progestogen og androgen effekt ( $\Delta 4$ -isomer). Behandling med tibolon er 1 tablett á 2,5 mg daglig.<sup>50</sup>

Behandling med østriol brukes hovedsakelig til lokale plager som vaginal atrofi. Behandling med østriol skjer normalt vaginalt i dosering 0,5 mg 2 ganger i uken, eller peroralt 1-2 mg daglig.<sup>12</sup>

## 1.4 Bruk av hormonpreparater i befolkningen

Bruk av hormonpreparater i befolkningen har forandret seg gjennom årene (figur 4). Bruken økte jevnt fra 1990 tallet fram til 2002, da studien til Women's Health Initiative (WHI) viste at risikoen for brystkreft oversteg fordelene ved bruk.<sup>51</sup> Studien ble derfor stoppet før planlagt studieslutt. Allerede i 2005 var bruken av hormoner blitt redusert drastisk. Data fra folkehelseinstituttet viser tydelig endringen i salg av østrogenholdige hormonpreparater fra 2002-2005.<sup>3</sup> Fra 2005 har salget hatt en videre nedgang og vi ser i 2015 at bruken av både lokal og systemisk østrogen er lav. Lokal behandling har hatt en liten økning og systemisk behandling en liten nedgang fra 2014 til 2015.



**Figur 4** Salg av østrogenholdige preparater (G03C og G03F) i Norge 1990-2015. (Kilde: Folkehelseinstituttet [http://www.legemiddelforbruk.no/atc/ATC\\_group\\_G.pdf](http://www.legemiddelforbruk.no/atc/ATC_group_G.pdf))<sup>3</sup>

## 2 Formål

Formålet med oppgaven er å kartlegge bruk av hormontilskudd blant epitelial eggstokkreft (EEK) opererte kvinner og sammenligne med naturlig postmenopausale kvinner, samt undersøke sammenhengen mellom type hormontilskudd og hormonkonsentrasjoner i blod i disse populasjonene.

Spørsmål som skal besvares:

Hvor stor andel bruker hormontilskudd og hvilke typer tilskudd brukes hos EEK opererte kvinner og naturlig postmenopausale kvinner?

Er det forskjell i hormonkonsentrasjoner mellom EEK opererte kvinner og naturlig postmenopausale kvinner?

Vil ulike typer hormontilskudd gir ulike konsentrasjoner av hormoner i blodet hos EEK opererte kvinner og kvinner med naturlig menopause?

## 3 Materiale og metode

### 3.1 Materiale

#### Studiepopulasjon og design

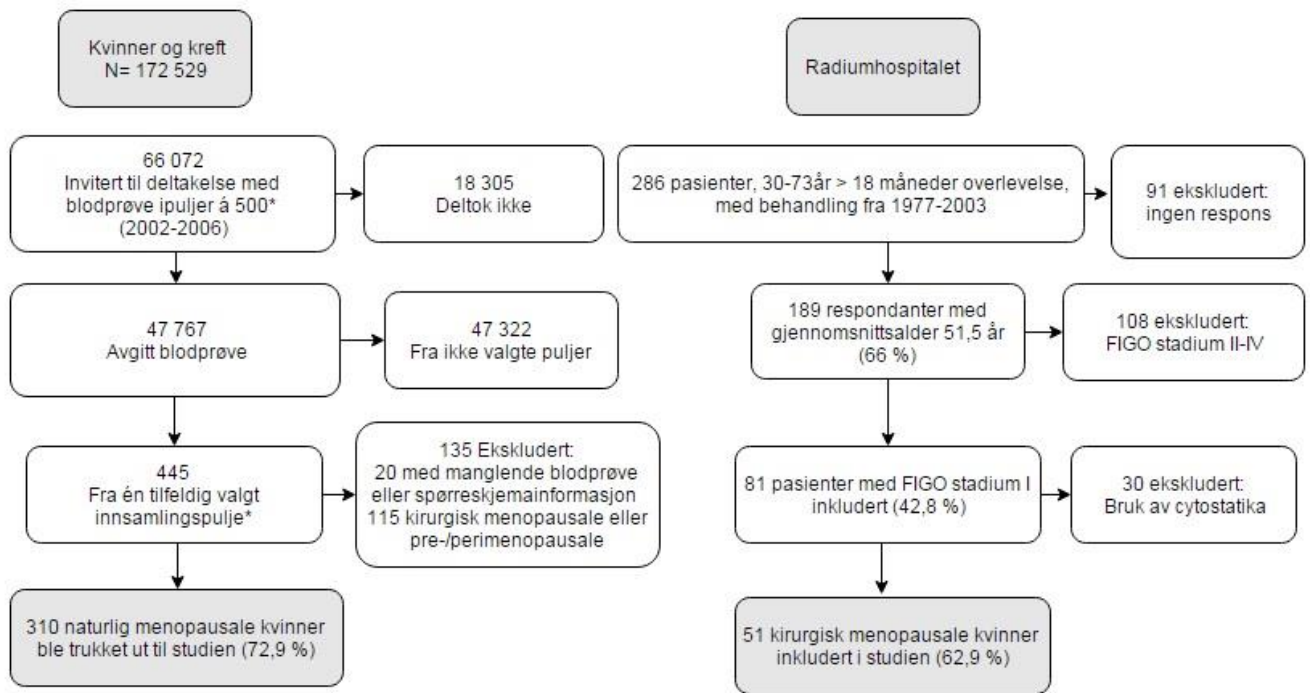
Vi har utført en tversnittanalyse med data hentet fra to ulike kohortstudier.

Pasientkohorten er kvinner som ble registrert og igangsatt behandling ved Gynekologisk onkologisk avdeling på Radiumhospitalet mellom 1977-2003. Pasientene gjennomgikk kirurgisk fjerning av eggstokkene på et lokalt sykehus eller på Radiumhospitalet.<sup>29</sup>

Anonymiserte spørreskjema og blodprøvedata fra kvinnene ble hentet inn i 2004/2005 (se appendiks 2). Pasientgruppen omfattet 189 EEK opererte kvinner hvor blodprøvene ble analysert ved Hormonlaboratoriet Aker sykehus.<sup>29</sup> Til denne studien ble kvinner med konstatert EEK og videre fjerning av eggstokker (n=81) valgt ut. Deretter ble pasienter som hadde fått cytostatikabehandling ekskludert. Pasientpopulasjonen var da kvinner i stadium 1A (FIGO nomenklatur) med fjernede eggstokker, uten videre kjemoterapi (n=51) (Figur 5).

Referansegruppen er deltakere fra Kvinner og kreftstudien, som er en populasjonsbasert kohort av kvinner fra hele landet. Siden 1991 har i overkant av 172.000 kvinner i alderen 30-70 år (ved første deltakelse) deltatt i studien gjennom å svare på spørreskjema.<sup>52</sup> Fra 2002 begynte postgenom-kohorten hvor man samlet inn blodprøver fra ca. 50 000 av de 172 000 kvinnene til en biobank (se appendiks 3). Invitasjon til å delta i Kvinner og kreft studien sendes ut via Statistisk sentralbyrå. Utvelgelsen skjer ved tilfeldig trekking av kvinner registrert i Folkeregisteret.<sup>53</sup> Utvalget av deltakere i denne studien er 310 naturlig postmenopausale kvinner. De har svart på første spørreskjema i 1991/92 (4-siders skjema) og oppdateringsskjema i 1998 og i 2004 (begge 8-siders) (se appendiks 4, spørreskjemaserie 39). I tillegg har de også svart på et tosidert spørreskjema i 2005, i forbindelse med innsending av blodprøve til biobanken (se appendiks 5). Det er hentet inn anonymiserte data som inkluderer data fra biobanken når det gjelder konsentrasjon av kjønnshormoner og bindingsprotein i plasma, og spørreskjemadata når det gjelder bruk av legemidler.





**Figur 5** Flytskjema for studiepopulasjonen

## 3.2 Metode

### 3.2.1 Håndtering av blodprøver og laboratoriets analyser

#### EEK opererte pasienter

Alle serumprøver ble analysert ved Hormonlaboratoriet, Aker sykehus, i 2004/2005. Østradiol og FSH ble målt med DELFIA® kit fra Wallac, Turku, Finland, kompetitiv fluorimmunoassay med total analytisk variasjon < 10 %. Testosteron ble målt med kit fra Orion Diagnostica, Espoo, Finland, Kompetitiv radioimmunoassay. SHBG ble målt med immulite 2000 fra Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA, USA, i ikke-kompetitive immuno-luminometrisk assay.<sup>29, 54</sup>

#### Kvinner og kreft

Alle analyser av plasmaprøver ble utført ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø, i 2006. Plasmanivåer av østradiol, testosteron og FSH ble målt via immunometri ved hjelp av elektrokjemiluminescens immunometrisk assay (ECLIA) på Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Tyskland), med analytisk variasjonskoeffisient 5,2 % for østradiol. Plasmanivå av SHBG ble målt med kjemiluminescens immunometrisk assay (CLIA) på Immulite® 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).<sup>55</sup>

Plasmakonsentrasjoner ble målt hos Kvinner og kreft, mens serum ble målt hos de EEK opererte pasientene. Plasmamålingene ble omregnet ved å legge til 10 % på testosteron og 20 % på FSH slik at de kunne sammenlignes med serummålingene. Fritt testosteron indeks (FTI) ble kalkulert via formelen:  $\text{testosteron (nmol/L)} * 10 / \text{SHBG (nmol/L)}$ .<sup>56</sup>

### 3.2.2 Variabler

Variabler som ble brukt i denne studien var Hormonbehandling (HB), alder, kroppsmasseindeks (KMI), utdanningslengde, konsentrasjoner av hormoner og substrater i blod.

De EEK opererte pasientene svarte kun på ett skjema og det ble besvart ved blodprøvetidspunktet. Deltakerne fra Kvinner og kreft hadde svart på fire spørreskjemaer, det første i 1991, det siste på blodprøvetidspunktet. Begge populasjonene svarte på spørsmål om bruk av hormonbehandling ved prøvetakingstidspunktet. Skjemaet for de EEK opererte kvinnene spurte om bruk og tidligere bruk av hormoner via ja og nei spørsmål. Kvinnene fra Kvinner og kreft svarte på spørsmål om tidligere bruk på hovedskjema i 2004. På blodprøveskjemaet svarte kvinnene på spørsmål om bruk av hormoner via et enkelt ja og nei spørsmål. Begge populasjonene fikk tilsendt samme brosjyre med bilder av hormonpreparater og kodeskjema (se appendiks 6).

Alder ble registrert direkte hos de EEK opererte pasientene og beregnet ut ifra fødselsår hos Kvinner og kreft deltakerne. Spørsmål om utdanningslengde ble besvart ved å oppgi antall års skolegang. Deltakerne i Kvinner og kreft svarte på dette på det første skjemaet, dvs. i 1991. Svarene ble kategorisert som <10 år, 11-12 år, og >12 år. KMI ble beregnet ut ifra oppgitt høyde og vekt ved prøvetakingstidspunktet via WHO sin KMI formel  $\text{kg/m}^2$  og klassifisert i henhold til WHO sin inndeling (Tabell 2).<sup>57</sup>

**Tabell 2.** Klassifisering av KMI

Vektklasse	KMI
Undervekt	<18,5
Normalvekt	18,5-24,9
Overvekt	25,0-29,9
Fedme	30,0-40,0
Alvorlig fedme	40>

Hormoner og substrater som analyseres i denne studien er østradiol, testosteron, FSH, og SHBG. Alle blodprøvevariablene ble logaritmisk transformert før statistisk testing. Årsaken var at variablene ikke var normalfordelt. Videre i studien vil både hormoner og substrater refereres til som hormoner.

Hormonbehandling ble klassifisert i 5 kategorier i henhold til type hormonpreparat: tibolon, østriol, østradiol alene, sekvensielle kombinasjonspreparat og kontinuerlige kombinasjonspreparat, en kategorisering som følger ATC-systemet.<sup>40</sup>

Bruk av hormonbehandling ble i tillegg klassifisert i 6 kategorier avhengig av østradiol innhold: ingen hormonbehandling, hormonbehandling uten østradiol, vaginalt østradiol, østradiolplaster, peroralt 1 mg østradiol og peroralt 2 mg østradiol.

### **3.2.3 Statistiske analyser**

For å analysere dataene i denne studien ble statistikkprogrammet IBM SPSS versjon 23 og Excel 2016 brukt.

Vi utførte innledningsvis utforskning av datamateriale og kartlegging av hormonbruk ved hjelp av deskriptiv statistikk.

Vi utførte to-utvalgs t-tester for å sammenligne gjennomsnittlige hormonskonsentrasjoner mellom hormonbrukere og ikke-brukere hos kirurgisk- (EEK) og naturlig (Kvinner og kreft) menopausale kvinner. To-utvalgt t-test ble også utført for å finne forskjeller i hormonskonsentrasjoner ved bruk av ulike preparater, mellom kirurgisk- og naturlig menopausale kvinner.

Signifikansnivå i testene ble satt til 0,05 (tosidig)

## **3.3 Etikk**

Det foreligger godkjent søknad fra regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, REK sør-øst (2016/71), for bruk av data fra studiene, til oppgaven (se appendiks 7). Det var ikke nødvendig med ekstra skriftlig godkjennelse fra pasienter/pårørende til bruk av dette materialet. Det opprinnelige samtykket i de to kohortstudiene ble ansett som dekkende. Alle utleverte data var anonymisert.

## 4 Resultater

### 4.1 Beskrivelse av studiepopulasjonen

Tabell 3 viser karakteristika for studiepopulasjonene, hver for seg. De kirurgisk menopausale kvinnene var gjennomsnittlig ca. 5 år eldre og hadde en større aldersspredning enn de naturlig menopausale kvinnene. Ca. hver tredje kirurgisk menopausale kvinne og ca. hver sjettede naturlig menopausale kvinne brukte hormonbehandling. Gjennomsnittsalderen blant hormonbrukere var 56 år i begge populasjonene. Gjennomsnittlig KMI for begge populasjonene var 25, på grensen mellom normal og overvekt. Det var ingen signifikant forskjell i utdanningslengde. I begge populasjonene var det flere kvinner i parforhold. to av tre kirurgisk menopausale og ca. seks av syv naturlig menopausale kvinner var i et parforhold.

### 4.2 Bruk av hormonbehandling

Kartlegging av bruk av hormonbehandling hos kirurgisk- (figur 6) og naturlig menopausale (figur 7) kvinner viser stor forskjell i valg av administrasjonsform og hormoninnhold mellom populasjonene. Det mest brukte preparatet hos de kirurgisk menopausale kvinnene var rene østradiol preparater (79 %) og deretter østriol preparater (14 %).

Kontinuerlige kombinasjonspreparater var mest brukt hos de naturlig menopausale kvinnene (38 % mot 7 % hos kirurgisk menopausale). De to nest mest brukte preparatene hos de naturlig menopausale kvinnene var østradiol og tibolon (24%). Hos de kirurgisk menopausale kvinnene fant vi ingen bruk av tibolon. Sekvensielle kombinasjonspreparater var blant de minst brukte preparatene. Ingen av de kirurgisk menopausale kvinnene og kun 1 av 11 naturlig menopausale kvinner brukte sekvensielle kombinasjonspreparater.

Vi undersøkte også bruk av hormonbehandling klassifisert i henhold til østradiolinnhold og doseringsform i de to populasjonene (Figur 8). Det ble også her funnet store variasjoner i bruk mellom populasjonene. Den mest brukte administrasjonsformen hos de kirurgisk menopausale kvinnene var peroralt 2 mg østradiol. Det ble kun observert en og to brukere i hver av de andre preparatgruppene. Plaster og vaginalt østradiol var minst brukt i begge populasjonene. Hormonbrukere blant de naturlig menopausale kvinnene fordelte seg mer over alle 5 preparatgruppene, men med peroralt 1 mg østradiol som det mest brukte, etterfulgt av preparater uten østradiol.

### 4.3 Forskjeller i hormonkonsentrasjoner

Vi sammenlignet hormonkonsentrasjonene mellom de to populasjonene, og i tillegg innad i hver populasjon (tabell 4).

På kolonnen med p-verdier fra sammenligning av hormonbehandling versus ikke hormonbehandling, observerte vi at hormonbehandling av naturlig menopausale kvinner gir høyere østrogen, lavere FSH, lavere testosteron og høyere SHBG, men sistnevnte er ikke signifikant. Blant de EEK opererte kvinnene var det vanskeligere å tolke siden gruppene var små, men hormonbehandling gav høyere østrogennivåer.

På sammenligning mellom de EEK opererte kvinnene og Kvinner og kreft kvinnene, observerte vi at de to populasjonene stort sett var like når det gjaldt østrogen og SHBG, men konsentrasjonene av FSH- og testosteron viste et atypisk mønster blant de EEK opererte kvinnene.

Beregnet fritt testosteron indeks FTI var signifikant høyere blant de EEK opererte kvinnene som ikke brukte hormonbehandling, enn de naturlig menopausale kvinnene (0,8 nmol/L og 0,3 nmol/L,  $p < 0,05$ ) (ikke vist i tabell).

Tabell 5 viser hormonkonsentrasjonene for de to populasjonene når hormonbrukere klassifiseres i henhold til østradiolinnhold i preparatene. Vi hadde ikke mulighet til å undersøke statistiske forskjeller i hormonkonsentrasjoner mellom de kirurgisk- og naturlig menopausale kvinnene som brukte preparater uten østradiol, vaginalt østradiol og peroralt 1 mg østradiol. Dette på grunn av at det kun var én kirurgisk menopausal kvinne i hver av gruppene.

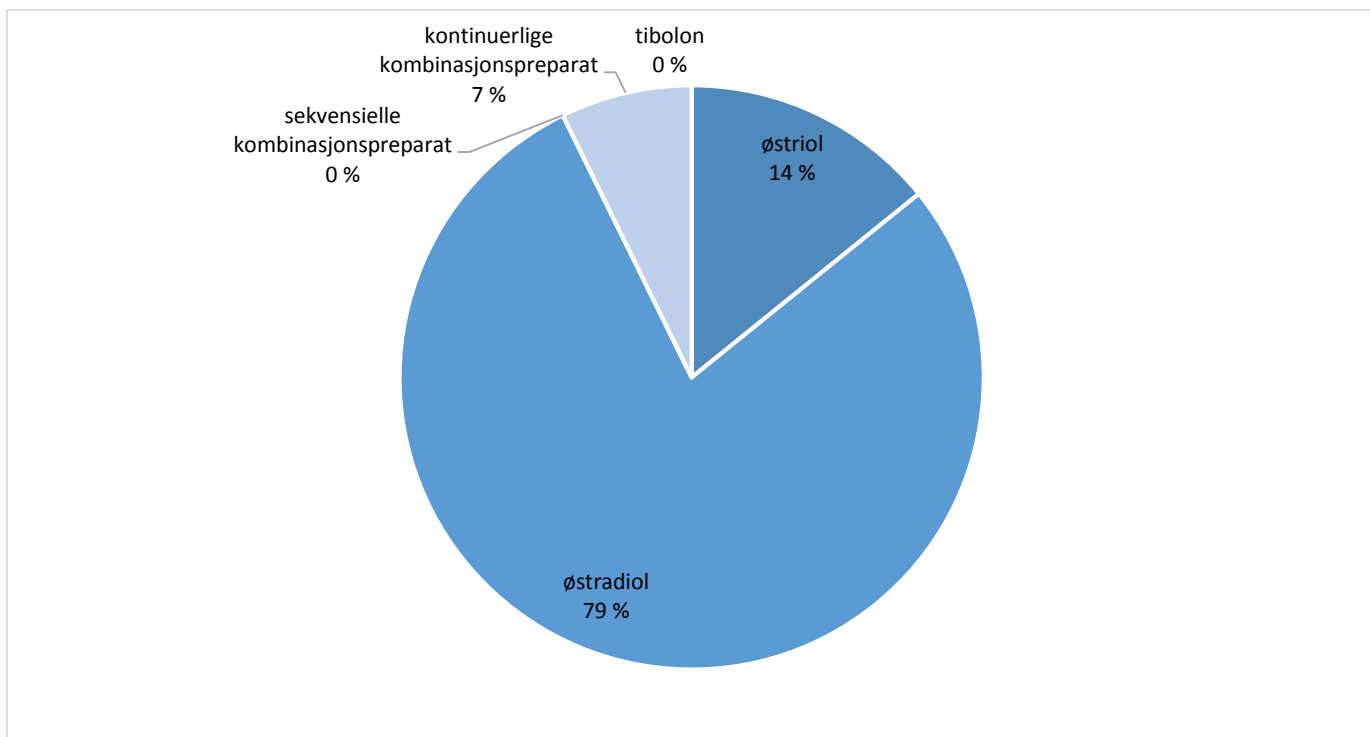
Peroralt 1 og 2 mg østradiol viste høyest østradiolnivå hos begge populasjonene. Blant kvinnene som brukte peroralt 2 mg østradiol var østradiolnivået signifikant høyere hos de naturlig menopausale kvinnene. Blant de samme kvinnene var FSH-konsentrasjonen signifikant høyere hos de kirurgisk menopausale kvinnene.

Blant kvinnene som brukte østradiolplaster hadde de naturlig menopausale kvinnene signifikant høyere testosteronkonsentrasjon. Gjennomsnittlig testosteronkonsentrasjon var høyere hos de kirurgisk menopausale kvinnene i de fleste preparatgruppene, med unntak av de som brukte østradiolplaster.

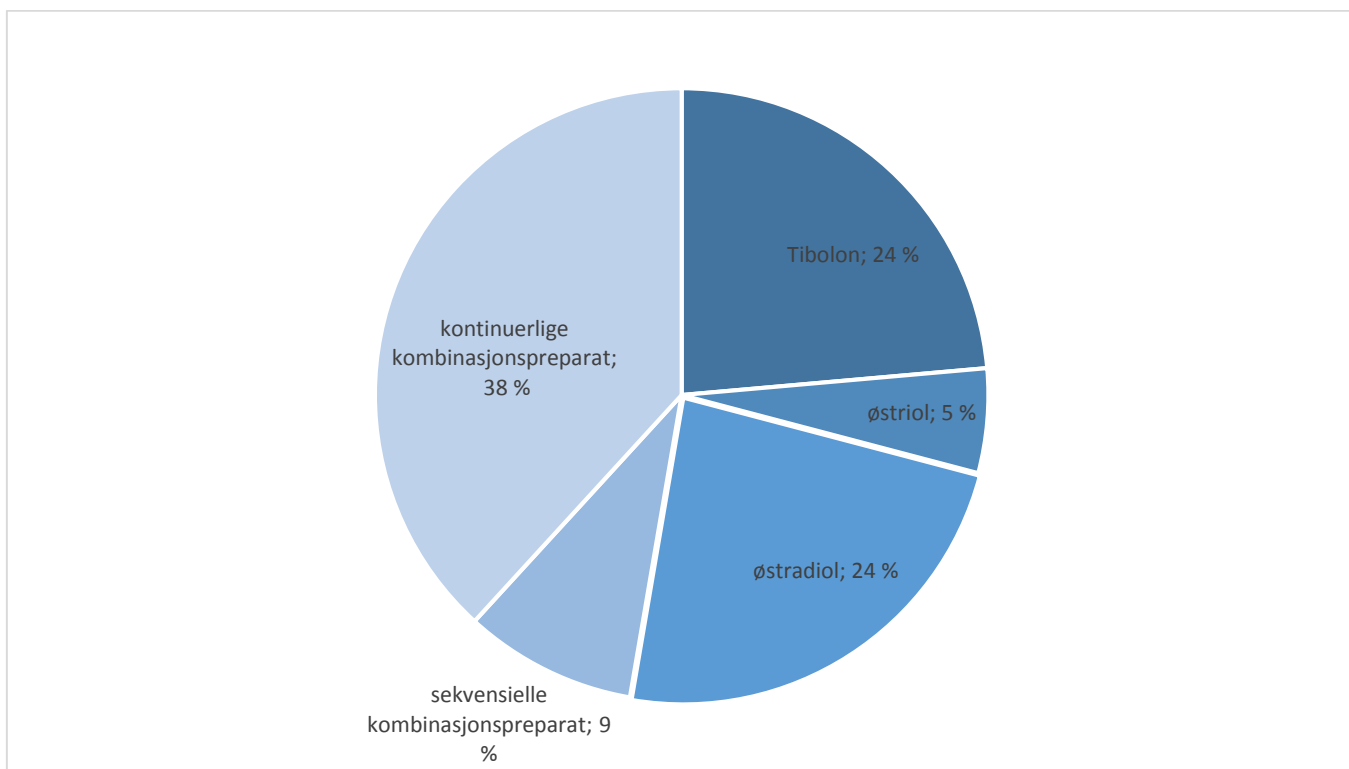
**Tabell 3.** Karakteristika av kirurgisk (EEK) og normalt (Kvinner og kreft) menopausale kvinner hver for seg med antall, prosent, samt alder med std. avvik.

	EEK		Kvinner og kreft	
	n	%	n	%
	n = 51		n = 310	
<b>Gjennomsnittsalder, år, (std.avvik)</b>	60,5	(± 8.40)	55,8	(± 3.58)
<b>Gjennomsnittsalder menopause, år, (std.avvik)</b>	48,3	(±12,60)	-	-
<b>Gjennomsnittsalder HB, år, (std.avvik)</b>	56,5	(±10,65)	56,3	(±3,47)
<b>HB</b>				
Nei	37	72,5 %	255	82,3 %
ja	14	27,5 %	55	17,7 %
<b>KMI<sup>1</sup></b>				
Undervekt	2	3,9 %	0	0,0 %
Normal	21	41,2 %	150	48,5 %
Overvekt	16	31,4 %	111	35,9 %
Fedme	8	15,7 %	38	12,3 %
Alvorlig fedme	0	0,00 %	3	1,0 %
<b>Utdanning<sup>2</sup></b>				
0-10 år	12	23,5 %	100	32,4 %
11-12 år	19	37,3 %	70	22,7 %
13+ år	19	37,3 %	139	45,0 %
<b>Sivilstatus</b>				
Parforhold	34	66,7 %	268	86,5 %
Ikke parforhold	17	33,3 %	42	13,5 %

1. Fire EEK pasienter og åtte Kvinner og kreft manglet informasjon om høyde og vekt 2. En EEK pasient og en fra Kvinner og kreft svarte ikke på spørsmålet om utdanning

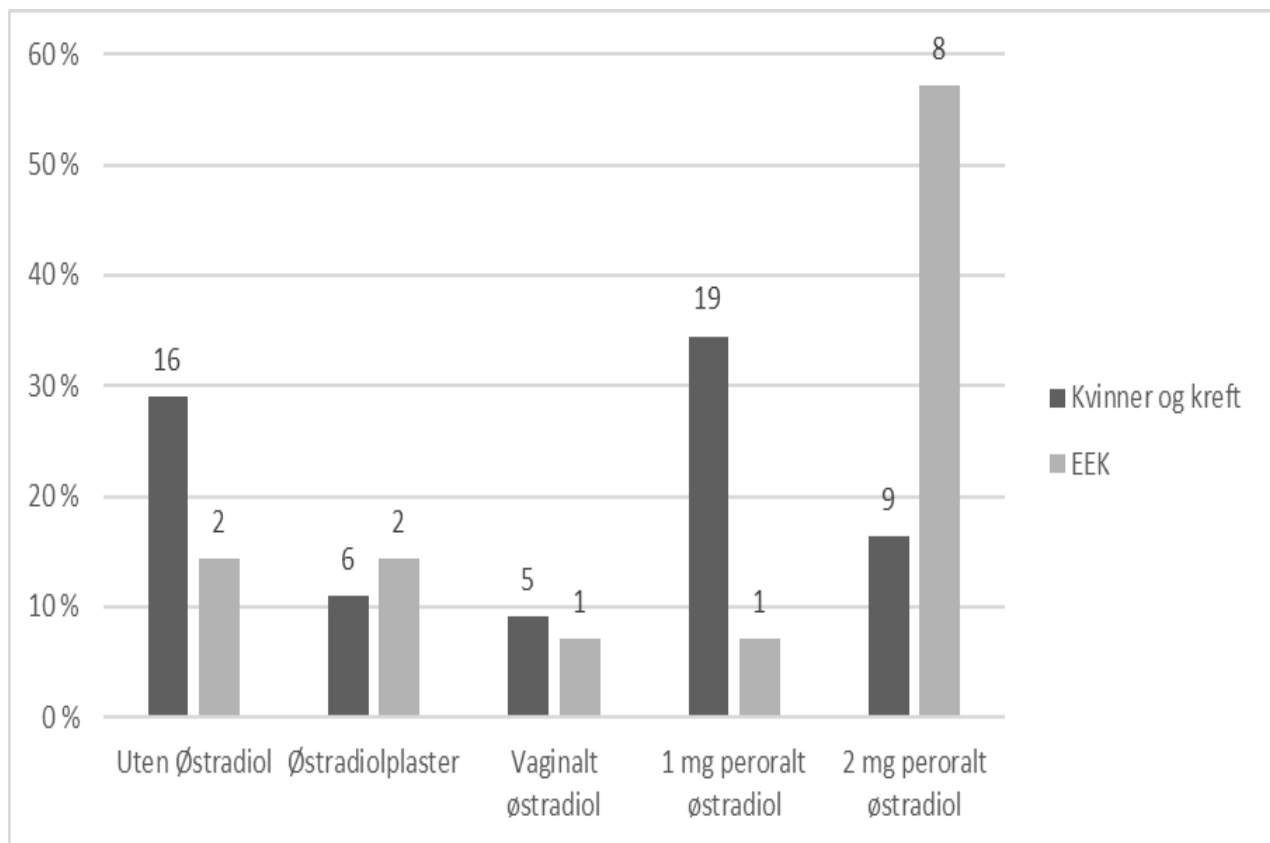


**Figur 6.** Prevalens (%) av hormonbruk hos kirurgisk menopausale kvinner fordelt i 5 grupper med hensyn til hormontilskudd. Østradiol (n=11), Kontinuerlige kombinasjonspreparater (n=1), østriol (n=2)



**Figur 7.** Prevalens (%) av hormonbruk hos naturlig menopausale kvinner fordelt i 5 grupper med hensyn til hormontilskudd. Kontinuerlige kombinasjonspreparater (n=21), tibolon og østradiol (n =13), sekvensielle kombinasjonspreparat (n=5), østriol (n=3)





**Figur 8.** Prevalens (%) av hormonbehandling kategorisert i henhold til doseringsform og østradiolinnhold, hos EEK og Kvinner og kreft. Tallene over kolonnene viser antall brukere i hver gruppe.

**Tabell 4.** Sammenligning av hormorkonsentrasjoner i blod, gjennomsnitt (95% Konfidensintervall), hos kvinner med kirurgisk (EEK) og naturlig (Kvinner og kreft) menopause, hormonbehandling og ikke hormonbehandling hver for seg.

	HB			Ikke HB			p-verdi**	Normalverdier postmenopausal
	n	Gjennomsnitt	(95 % KI)	n	gjennomsnitt	(95 % KI)		
<b>østradiol (nmol/L)</b>								
EEK	12	0,137	0,079-0,237	26	0,066	0,049-0,088	<0,01	<0,10
Kvinner og kreft	55	0,144	0,115-0,180	255	0,067	0,064-0,070	<0,01	
p-verdi*			0,9				0,4	
<b>FSH (IU/L)</b>								
EEK	13	49,0	37,0-63,0	33	44,0	27,7-71,3	0,6	18,0-153,0
Kvinner og kreft	55	36,0	29,0-45,0	255	69,0	65,5-72,6	<0,01	
p-verdi*			0,1				<0,01	
<b>testosteron (nmol/L)</b>								
EEK	9	1,2	0,9-1,5	20	0,9	0,8-1,2	0,1	<3,0
Kvinner og kreft	54	0,8	0,1-1,0	255	1,0	0,9-1,1	<0,05	
p-verdi*			<0,05				0,6	
<b>SHBG (nmol/L)</b>								
EEK	13	49	21-110	33	41	33-51	0,5	23-100
Kvinner og kreft	55	45	38,53	255	42	40-45	0,3	
p-verdi*			0,5				0,5	

\* To-utvalgs t-test, EEK versus Kvinner og kreft

\*\* To-utvalgs t-test HB-brukere versus ikke-brukere innen hhv. EEK og Kvinner og kreft

**Tabell 5.** Hormonkonsentrasjoner i blod, gjennomsnitt og (95% konfidensintervall), hos kirurgisk- (EEK) og naturlig (Kvinner og kreft) menopausale kvinner, fordelt doseringsform og østradiolinnhold i legemidlene.

	n	østradiol (nmol/L)		FSH (IU/L)		testosteron (nmol/L)		SHBG (nmol/L)		
		gjennomsnitt	(95 % KI)	gjennomsnitt	(95 % KI)	gjennomsnitt	(95 % KI)	gjennomsnitt	(95 % KI)	
<b>uten østradiol</b>										
EEK	1	0,060		18,5	10,8-31,9	0,9	0,5-1,6	53	6-451	
Kvinner og kreft	14	0,062	0,054-0,072	52,5	40,9-67,6	0,7	0,4-1,1	33	23-49	
p-verdi**										
<b>østradiolplaster</b>										
EEK	2	0,124	0,002-7,033	71,4	4,0-1287,8	0,9	-	83	76-89	
kvinner og kreft	6	0,164	0,087-0,308	28,9	15,8-52,9	1,2	0,5-3,1	38	22-65	
p-verdi*				<b>0,5</b>		<b>0,6</b>		<b>&lt;0,05</b>		<b>0,2</b>
<b>vaginalt østradiol</b>										
EEK	1	0,060	-	55,2	-	1,4	-			
Kvinner og kreft	5	0,069	0,048-0,010	79,0	55,1-113,3	1,3	0,9-1,9	38	24-61	
p-verdi**										
<b>peroralt 1 mg østradiol</b>										
EEK	1	0,250	-	60,6	-		-			
Kvinner og kreft	19	0,246	0,199-0,303	32,1	21,2-48,7	0,7	0,4-1,0	55	43-70	
p-verdi**										
<b>peroralt 2 mg østradiol</b>										
EEK	8	0,209	0,109-0,400	39,0	29,5-51,4	1,2	0,7-2,1	46	11-192	
Kvinner og kreft	9	0,265	0,142-0,493	18,6	10,8-31,9	0,9	0,5-1,6	54	36-79	
p-verdi*				<b>&lt;0,01</b>		<b>&lt;0,01</b>		<b>0,4</b>		<b>0,5</b>

P-verdi\* to utvalgs t-test mellom EEK og kvinner og kreft HB bruk

P-verdi\*\* to utvalgs t-test ikke mulig å gjennomføre med kun 1 kvinne i pasientgruppe.

## 5 Diskusjon

### 5.1 Bruk av hormonbehandling

Vi fant at ca. 28 % av de kirurgisk menopausale kvinnene og ca. 18 % av de naturlig menopausale kvinnene brukte hormonbehandling. Dette viste et generelt moderat antall brukere i forhold til andre tider i Norge, men er ikke overraskende med tanke på salgsnedgangen etter 2002.<sup>3</sup>

Studien hvor de kirurgisk menopausale kvinnene er hentet fra, publisert i 2007, rapporterte også bruk av hormonbehandling. I studien fikk ca. 73 av 189 pasienter hormonbehandling, som utgjorde ca. 39 % av kvinnene.<sup>29</sup> I vår studie var kun kvinnene i stadium FIGO 1A inkludert og vi observerte at ca. 28 % disse kvinnene brukte hormonbehandling. Det kan virke overraskende at under en tredjedel av de kirurgisk menopausale kvinnene brukte hormoner. Kirurgisk fjerning av eggstokkene er assosiert med mer plager enn naturlig menopause. Kirurgisk menopausale kvinner anbefales å bruke hormonbehandling fram til deres forventede alder for menopause. Deretter skal de vurderes på lik linje med naturlig menopausale kvinner.<sup>5</sup> Avgjørende faktorer for bruk av hormonbehandling er alder, symptomer og kvinnens eget ønske om hormonbehandling.<sup>5</sup> En mulig årsak til den lave prevalensen av bruk, er at mange av kvinnene ved tidspunktet for studien var postmenopausale. Gjennomsnittsalderen for kirurgisk menopause var ca. 48 år, mens gjennomsnittsalderen var 60,5 år. For mange av kvinnene ville derfor hormonbehandling ikke lengre være nødvendig.

Blant de naturlig menopausale kvinnene brukte ca. 18 % hormonbehandling. Det var 36 % færre brukere i denne populasjonen sammenlignet med de kirurgisk menopausale kvinnene. Prevalensen av brukere var altså høyere blant de kirurgisk menopausale kvinnene som forventet ved studiestart. Gjennomsnittsalderen blant de naturlig menopausale kvinnene var ca. 5 år yngre enn de kirurgisk menopausale kvinnene. Gjennomsnittsalderen blant kvinnene som brukte hormonbehandling var derimot lik. Dersom vi tar utgangspunkt i gjennomsnittlig menopause ved 53 år blant de naturlig menopausale kvinnene, er gjennomsnittsalderen blant hormonbrukere som forventet. I 2008 ble tversnittstudien vår referansegruppe er hentet fra publisert.<sup>58</sup> Målet med studien var å undersøke hormonnivåer i plasma i sammenheng med hormonbehandling og menopausal status. Blant de 445 inkluderte brukte 20 % av de postmenopausale kvinnene hormonbehandling.<sup>58</sup> I tillegg viste data fra reseptregisteret i 2005

at 19 % av kvinner mellom 50-54 år og 25 % mellom 55-59 år, hentet ut minst en resept på legemidler i gruppe G03C og/eller G03F.<sup>59</sup> Dette stemmer godt overens med prevalensen blant de naturlige menopausale kvinnene. Terapi anbefalinger fra Statens legemiddelverk når det gjelder hormonbehandling ble sist oppdatert i 2003, og hovedindikasjonen for bruk er klimakterielle plager.<sup>5</sup> Bruken skal begrenses til kortest mulig behandlingstid (3-5 år) og det skal gjøres en individuell vurdering av nytte/risiko forhold for den individuelle kvinne, før oppstart av behandling og deretter en gang årlig.<sup>5</sup> Flere studier fra andre land har også vist lignende nedgang i antall brukere. Tyskland, Frankrike, Australia, Canada og USA er noen av landene hvor man også har sett en tydelig nedgang i bruk av hormonbehandling hos kvinner siden 2002.<sup>60</sup>

På grunn av risikoen assosiert med hormonbehandling og anbefalingen om kortest mulig behandlingstid, er det grunn til å tro at flere kvinner velger alternativ behandling, eller velger å ikke behandle sine plager. Dette kan forklare noe av nedgangen i antall brukere av hormoner blant både kirurgisk- og naturlig menopausale kvinner. I en masteroppgave av Eirin Karlsen i 2015, ble valg av alternative behandlinger for overgangsplager undersøkt.<sup>61</sup> Studiepopulasjonen var et utdrag fra Kvinner og kreft studien og datainnsamling var mellom 2010 og 2011. 22,5 % av deltakerne oppgav å bruke alternativer til hormonell behandling. Dette viste altså at hver femte kvinne brukte alternativer. Alternativ behandling hadde sammenheng med både tidligere hormonbehandling og nåværende hormonbehandling. Også de kirurgisk menopausale kvinnene valgte alternativer til hormonbehandling, selv om prevalensen var lavere enn hos naturlig menopausale kvinner (18,8 % versus 23,0 %).<sup>61</sup> Studien viser at alternativ behandling er noe mange kvinner velger på lik linje med hormonbehandling. Vi vet dessverre ingenting om valg av alternativ behandling blant kvinnene i vår studie. Hva som er årsaken til at kirurgisk menopausale kvinner velger alternativer til fordel for hormonbehandling og hvor god effekt de alternative midlene har, bør undersøkes ytterligere. I tidsskrift for Den Norske Legeforening ble det publisert en artikkel som undersøkte bruk av østrogen og alternativ behandling blant en gruppe kvinner i mammografiprogrammet i Trondheim.<sup>62</sup> 150 kvinner var inkludert og 81 % hadde opplevd vasomotoriske symptomer. Kvinnene som var mest plaget var mellom 55-59 år. Studien konkluderte med at halvparten av kvinnene hadde brukt østrogen, og de fleste rapporterte god effekt. Nesten like mange hadde brukt alternativ behandling, men den rapporterte effekten var signifikant dårligere.<sup>62</sup>

Vi kan med dette si at antall kvinner som får hormonbehandling er lav, og har avtatt siden

2002. Vi må også være klar over at ikke alle kvinner uten hormonbehandling, ikke er uten plager. Det er observert at flere kvinner også velger alternativ behandling for å lindre sine symptomer.

I en av de to studiene som våre populasjoner er hentet fra, ble også hormonbruk og hormonnivåer hos postmenopausale kvinner undersøkt.<sup>58</sup> Studien fra 2008 undersøkte kjønnshormoner og genuttrykk i postmenopausale kvinner, og sammenlignet kvinner som fikk hormonbehandling og ikke hormonbehandling.<sup>58</sup> Kombinasjonspreparater med østrogen var de mest brukte preparatene, og deretter rene østradiol preparater. Dette stemmer naturligvis overens med bruken i utvalget av de naturlig menopausale kvinnene i vår studie, siden alle også inngikk i studien fra 2008; kontinuerlige kombinasjonspreparater var mest brukt og deretter østradiol og tibolon. Kvinner med intakt livmor anbefales å kombinere østrogen med progesteron, noe som stemmer med bruken vi ser begge studiene. Østradiolpreparater inkluderer vaginale preparater og østradiolplaster, i tillegg til peroralt østradiol. Det var derfor heller ikke overraskende å se et relativt høyt forbruk i vår studie (24 %), da lokal behandling utgjør er nesten halvparten av bruken i denne gruppen.

Blant de kirurgisk menopausale kvinnene observerte vi at det mest brukte preparatet var østradiol (79 %). Denne kategorien inneholdt som nevnt tidligere også vaginal, transdermal og peroralt østradiol. I tillegg så vi at innenfor de 79 % som brukte østradiol, var peroralt 2 mg mest brukt. Disse kvinnene har fjernede eggstokker og flesteparten har i tillegg fjernet livmor. Derfor har de ikke det samme behovet for den beskyttende effekten av progestogen mot livmorkreft.<sup>5</sup> Eksakt hvor mange som har fjernet livmor ved EEK er imidlertid ikke kjent. Disse kvinnene har også oftere et behov for høyere doser østradiol for lindring av plager, og resultatet er derfor ikke overraskende.

Østriol er også et østrogen preparat, men brukes som lokalbehandling, i likhet med vaginalt østradiol, hos kvinner med vaginal atrofi.<sup>12</sup> Vi så litt bruk hos både de naturlig- og kirurgisk menopausale kvinnene (n=2, n= 3), som altså trolig representerer behandling av lokale plager hos kvinnene. Legeforeningens anbefalinger når det gjelder lokalbehandling av kvinner, er at den kan være livslang og at det ikke er behov for oppfølging av kvinnene.<sup>5</sup> For kvinner med økt risiko for livmorkreft ved bruk av systemisk østradiol, kan lokal behandling være et godt alternativ for underlivsplager. Lokal hormonbehandling vil derimot ikke ha særlig effekt på

vasomotoriske plager.

Kontinuerlige kombinasjonspreparater var mest brukt hos de naturlig menopausale kvinnene. Anbefaling for kvinner med intakte eggstokker og livmor er østrogen med tillegg av progestogen.<sup>5</sup> Kontinuerlige kombinasjonspreparater gis ofte til kvinner som er minst et år postmenopausale og som ikke ønsker seponeringsblødning hver 4. uke.<sup>33</sup> Avhengig av alder og symptomer kan de også gis før et år etter menopause.<sup>5</sup> Vi observerte også at noen av de kirurgisk menopausale kvinnene brukte kontinuerlige kombinasjonspreparater (7 %). En mulig forklaring er at ikke alle kvinner får livmor fjernet ved epitelial eggstokkreft (EEK) og at de derfor får tilleggsbehandling med progestogen.

Tibolon var det nest mest brukte preparatet blant våre naturlige menopausale kvinner. Det ble funnet økt risiko for brystkreft ved bruk av tibolon i WHI studien.<sup>51</sup> Tibolon var et av de nyere preparatene på markedet i denne perioden og med sine flere virkninger, kan det være en av årsakene til hvorfor tibolon var en av de mest brukte preparatene. Tibolon er et alternativ til kontinuerlig kombinasjonsbehandling. Den skal ha like god effekt som de andre kontinuerlige kombinasjonspreparatene på hetetokter og postmenopausalt beintap.<sup>33</sup> Vi observerte ingen bruk hos de kirurgisk menopausale kvinnene, selv om oppstart av behandling med tibolon kan igangsettes umiddelbart etter fjerning av eggstokker ifølge legemiddelhåndboka.<sup>33</sup> Mange gynekologer fikk ikke bedre effekt av tibolon på de plagene pasientene hadde og velger fortsatt kontinuerlige kombinasjonspreparater til fordel for tibolon. Dette etter rapportert effekt fra kvinner, om dårligere symptomlindring med tibolon enn andre kontinuerlige kombinasjonspreparater. (Overlege Astrid H. Liavaag PhD, Arendal sykehus, personlig meddelelse, 04.05.16)

Bruken av sekvensielle kombinasjonspreparater var liten i begge populasjonene. Sekvensielle kombinasjonspreparater har indikasjon for kvinner med intakt livmor som kombinasjonspreparatene, men ofte i yngre aldersgrupper.<sup>63</sup> I tillegg er det brukt hos kvinner i peri- og menopausal alder der de fortsatt har uregelmessige blødninger.<sup>63</sup> Det er derfor ikke overraskende at ingen av de kirurgisk menopausale kvinnene bruker disse preparatene, da det ikke er hensiktsmessig å bruke disse i forhold til andre alternativer. I tillegg så vi liten bruk blant de naturlig menopausale kvinnene, som heller ikke er overraskende da kvinnene er postmenopausale og andre preparater er foretrukket.

## 5.2 Forskjeller i hormorkonsentrasjoner

I vår studie undersøkte vi hormorkonsentrasjonene mellom de som fikk hormorkbehandling og ikke hormorkbehandling. I tillegg sammenlignet vi hormorkonsentrasjonen mellom de kirurgisk- og naturlig menopausale kvinnene.

Alle hormorkonsentrasjonene lå innenfor normalverdiene for naturlig menopausale kvinner. Vi har derimot ingen kjennskap om normalverdier for kvinner i ulik alder, uten eggstokker. Vi må derfor gå ut ifra at de har samme normalverdier, som naturlig postmenopause kvinner.

Østradiolnivået mellom de som fikk hormorkbehandling og de som ikke fikk behandling i begge populasjonene viste seg å være signifikant forskjellig. Det samme ble observert i studien fra 2008 der kvinner som brukte systemisk østradiol hadde høyere nivåer, enn de uten behandling.<sup>58</sup> I vår studie var gjennomsnittlig østradiolnivå nesten dobbelt så høyt hos brukere sammenlignet med ikkebrukere. Østradiolnivået hos de som fikk hormorkbehandling var nesten likt mellom de kirurgisk- og naturlig menopausale kvinnene. Hormorkbehandling med østradiol gav altså som forventet en økning i østradiolnivået både hos kirurgisk- og menopausale kvinner. Derimot var det overraskende at østradiolnivået var nesten likt mellom populasjonene når de ikke brukte hormoner. Vår hypotese var at det ville være større forskjell mellom disse to gruppene.

Årsaken var eggstokkenes funksjon ved menopause, hvor vi forventet en viss synlig effekt i forhold til kvinner uten eggstokker. Kvinnene i denne studien er derimot postmenopausale, og det er mulig at vi hadde funnet større forskjeller ved tidspunkt for menopause. Resultatet indikerer at det er liten forskjell i østradiolnivåer mellom postmenopausale kvinner med eller uten eggstokker.

I en studie fra England publisert i 2011, ble effekten av profylaktisk fjerning av eggstokkene på østrogennivå og beintetthet undersøkt.<sup>64</sup> Studien var basert på spørreskjemadata. 37 % hadde aldri brukt og 63 % hadde fått hormorkbehandling. Til sammen fikk 87 kvinner hormorkbehandling rett etter fjerning av eggstokkene, og 47 begynte innen to år. Av de 63 % som hadde fått hormorkbehandling var 50 % nåværende brukere. Symptomer på hormorkmangel var størst hos kvinner med tidligere bruk av hormoner, sammenlignet med nåværende brukere. Studien rapporterte også at nedgangen i beintetthet var høyest de første 18 månedene etter kirurgi. Kvinner med østrogenmangel i over 2 år før fylte 50 år, viste større



tap av beintetthet.<sup>64</sup> Dette viser enda en viktig faktor i vurdering av hormonbehandling og hormonkonsentrasjoners langtidseffekt ved både kirurgisk- og naturlig menopause.

De kirurgisk menopausale kvinnene som fikk hormonbehandling hadde litt høyere konsentrasjon av testosteron enn de som ikke fikk hormonbehandling. I tillegg var testosteronkonsentrasjonen signifikant høyere hos de kirurgisk menopausale kvinnene sammenlignet med samme gruppe naturlig menopausale kvinner.

Flere studier viser at kvinner ofte har lavere mengde androgener i postmenopausal fase. En studie vurderte effekten av tilleggsbehandling med testosteron i 6 måneder, hos kvinner med fjernede eggstokker.<sup>65</sup> Studien viste en økning i testosteronnivå og fritt testosteron indeks (FTI) ved kombinert bruk av østrogen og testosteron, selv om serumnivåene varierte. Ved behandling med kun østrogener ble det funnet en signifikant nedgang i fritt testosteron.<sup>65</sup> I vår studie fant vi signifikant høyere FTI hos de kirurgisk menopausale kvinnene enn de naturlig menopausale kvinnene, som brukte hormonbehandling. En reanalyse av 13 studier fra ulike land, ble publisert i 2011.<sup>60</sup> I studien ble risikofaktorer for brystkreft og hormonkonsentrasjoner analysert. Bakgrunnen for studien var at sirkulerende østrogener og androgener er positivt assosiert med brystkreftrisiko i postmenopausale kvinner, uten at man helt forstår de avgjørende hormonelle faktorene. Det ble funnet en positiv korrelasjon mellom alle hormonene, som ikke var uventet. Fritt testosteron var sterkt korrelert med total testosteron, SHBG var korrelert med både østrogen og testosteron. Høye konsentrasjoner av østradiol, østron og testosteron ble observert hos den yngste gruppen, under 55 år. Det ble ikke funnet sammenheng mellom type menopause og nivå av østradiol, østron og testosteron. Androgener var lavere hos kvinner med fjernede eggstokker. Størst forskjell for fritt testosteron og testosteron som var 30 % lavere enn hos naturlig menopausale kvinner. Det ble i tillegg observert at kvinner med fjernet livmor hadde 15 % mindre testosteron enn de naturlig menopausale kvinnene. Flere av studiene som inngikk i denne reanalysen har vist at kvinner med fjernede eggstokker har lavere sirkulerende androgennivåer enn kvinner med eggstokker. Androgenkonsentrasjon i blodårene ved eggstokkene viste høyere konsentrasjoner enn i sirkulerende blod.<sup>60</sup> Det er derfor tydelig at eggstokkene fortsatt produserer androgener hos postmenopausale kvinner med eggstokker.

I vår studie hadde de kirurgisk menopausale kvinnene en signifikant høyere FTI enn de naturlig menopausale kvinnene, ved bruk av hormonbehandling. Våre resultater stemmer altså ikke overens med funnene i studiene nevnt over. Vi observerte en høyere FTI hos kirurgisk

menopausale brukere enn ikke brukere, men resultatet var ikke signifikant. Vi forventet å se lavere testosteronkonsentrasjon hos de kirurgisk menopausale kvinnene, da høyere dose østrogenbehandling burde øke SHBG syntesen og gi lavere FTI, men dette stemmer ikke her.

Den signifikant høyere testosteronkonsentrasjonen blant de naturlig menopausale kvinnene som brukte hormonbehandling var noe overraskende. Dette kan ha sammenheng med valg av hormonbehandling. Vi observerte at hormonbehandling var forskjellig i de to populasjonene, hvor 30 % av de naturlig menopausale kvinnene ikke bruker systemisk østradiol. Det kan også ha sammenheng med få antall personer blant de kirurgisk menopausale kvinnene, som kan gi et falskt positivt resultat.

Sammenhengen mellom østrogener, androgener og SHBG påvirker den hormonelle biotilgjengeligheten. Konsentrasjonen av SHBG påvirkes som nevnt av mengde aktivt østrogen og androgen i kroppen. Vi forventet derfor at østrogenbruk ville vise høyere konsentrasjoner av SHBG som i Liavaag et al artikkel av 2007.<sup>29</sup> Vi fant derimot ingen signifikante forskjeller i SHBG-konsentrasjon mellom brukere og ikke brukere, selv om brukere hadde litt høyere gjennomsnitt. Mengden SHBG kan sees i sammenheng med mengden testosteron og FTI observert. Dersom mengden SHBG var høyere ville vi også forvente lavere FTI. Hos de kirurgisk menopausale kvinnene observerte vi at brukere hadde både høyere SHBG, testosteron og FTI enn ikkebrukere. Mulig årsak til dette kan være gjennomsnittlig SHBG, hvor det er et vidt konfidensintervall og mulig upresis konsentrasjonsverdi på grunn av lav styrke siden gruppene er små. Resultatet må derfor tolkes med hensyn til dette. Hos de naturlig menopausale kvinnene fant vi derimot det resultatet vi forventet, både i forhold til SHBG og FTI. Her var også gruppene større.

FSH reguleres via negativ feedback fra østrogen. Når det blir mindre østrogen, stiger konsentrasjonen av FSH (avslutt 1.1.4). I studien til Waaseth i 2008 fant også hun sammenheng mellom systemisk østradiol og lavere verdier av FSH.<sup>58</sup> Vi forventet derfor ut ifra kjennskapen til østrogens påvirkning, å se lavere konsentrasjoner hos kvinner med hormonbehandling. Dette stemte hos de naturlig menopausale kvinnene, hvor konsentrasjonen av FSH var nesten halvparten i forhold til ikkebrukere. Derimot var det liten forskjell mellom hormonbruk og ikke hormonbruk i mengde FSH hos de kirurgisk menopausale kvinnene. Konfidensintervallet for ikkebrukere var imidlertid vidt og gir også her større usikkerhet om

reel verdi. Dersom resultatet her er reelt, gir dette en indikasjon på at systemisk østradiol hos disse kvinnene, ikke påvirker FSH på samme måte som hos naturlig menopausale kvinner.

### **5.3 Hormonkonsentrasjoner ved bruk av ulike østrogenilskudd**

Det er gjort lite forskning på valg av hormontilskudd og hormonnivåer i blodet hos kvinner med fjernede eggstokker etter epitelial eggstokkreft (EEK). Studien publisert i 2008 undersøkte hormonnivåer ved bruk av ulike østrogenilskudd i en generell populasjon.<sup>58</sup> Hormonbehandling ble klassifisert i forhold til østradiolinnhold og administrasjonsmåte.<sup>58</sup> Resultatet av studien viste at kvinnene som brukte 1 og 2 mg østradiol hadde høyest østradiolnivå i blodet. Høydose (2 mg) tabletter gav nesten premenopausale nivåer av østradiol. I tillegg observerte man senkning i FSH-konsentrasjonen hos kvinnene.<sup>58</sup> Det samme ble observert i vår studie der økende konsentrasjon av østradiol i preparatet, gav økende østradiolnivå i blodet. De naturlig menopausale kvinnene som brukte peroralt 2 mg østradiol, hadde signifikant høyere østradiolnivå enn de kirurgisk menopausale kvinnene på samme dose. I denne studien viser dette en signifikant forskjell i den hormonelle effekten av høydose østradiol i de to populasjonene. Konfidensintervallet var imidlertid vidt og gir usikkerhet om reel verdi. Dersom dette en signifikant forskjell, viser det kanskje at absorpsjonen er bedre hos de naturlig menopausale kvinnene. I tillegg hadde de naturlig menopausale kvinnene som brukte 2 mg peroral østradiol signifikant lavere FSH-konsentrasjoner, enn de kirurgisk menopausale kvinnene. Vi fant ingen signifikante forskjeller i testosteron- og SHBG-konsentrasjon.

Studien fra 2008 fant også høyere østradiolnivå ved bruk av østradiolplaster. Lavere FSH-konsentrasjon ble også registrert ved bruk av plaster. Konsentrasjonen av FSH var tilnærmet lik mellom plaster og 1 mg østradiol tabletter.<sup>58</sup> I vår studie fant vi en høyere østradiolnivå hos kvinnene som brukte østradiolplaster, enn uten hormonbehandling. Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom de kirurgisk- og naturlig menopausale kvinnene i østradiolnivå, FSH- og SHBG-konsentrasjoner. Vi fant signifikant høyere testosteronkonsentrasjon hos de naturlig menopausale kvinnene. Da det kun var to brukere blant de kirurgisk menopausale kvinnene er styrken på gruppen svak og resultatene må vurderes deretter.

Forskjellen i hormonkonsentrasjon mellom plaster og peroralt østradiol, gav indikasjon på mulige forskjeller i populasjonene og mellom de ulike preparatene. I denne studien var studiepopulasjonen liten, og det var derfor vanskelig å si noe konkret om resultatene. Vi har imidlertid observert variasjonen i bruk og her er det flere studiemuligheter.

Ved bruk av vaginalt østradiol og preparater uten østradiol ble det ikke registrert noen forskjell i østradiolnivåene, verken i studien fra 2008 eller vår studie.<sup>58</sup> Gjennomsnittlig østradiolnivå var i likhet med gjennomsnittskonsentrasjonene hos ikkebrukere i begge populasjonene. Dette var som forventet da lokalbehandling ikke tidligere har vist innvirkning på systemisk østradiolnivå.

#### **5.4 Styrker og svakheter ved studiedesign og metode**

Kvinnene fra Radiumhospitalet ble opprinnelig hentet fra diagnose og behandlingsdatabasen ved avdeling for gynekologisk kreft Radiumhospitalet. 189 av kvinnene deltok i Astrid H. Liavaags PhD studier innhentet i 2004/2005. Spørreskjemaet fra denne studien gir informasjon om mange viktige variabler som høyde, vekt, hormonbruk, behandling, livskvalitet o.l. Kvinner og kreft studien er en populasjonsbasert kohortstudie. Tilfeldig utvelgelse av deltakere og høy responsrate gir i utgangspunktet et representativt utvalg til referansegruppen. Det to-siders spørreskjemaet levert med blodprøvene, gir oppdatert og detaljert informasjon på viktige variabler som vekt, hormonbruk og menstruasjonsstatus hos kvinnene. Siden dette er tredjegangsdeltakere som har svart på tre tidligere 4- og 8-siders spørreskjemaene, har man trolig kvinner som er spesielt dedikerte og muligens bevisste på sine svar. Vi kan dermed anta at disse kvinnene ikke er like representative for kildepopulasjonen (norske middelaldrende kvinner) som førstegangsdeltakere når det gjelder f.eks. utdanning og bruk av hormonbehandling. Det er imidlertid lite sannsynlig at hormonnivåene skal være påvirket av dette, og slik sett er utvalget representativt.

Begge studiene baserer seg på spørreskjemadata og blodprøver. Denne typen innsamling gjør at man enkelt kan hente informasjon om mange variabler samtidig. Som alle metoder har også spørreskjemaer negative sider og denne typen datainnsamling kan gi informasjonsbias. Man er avhengig av at deltakerne husker og gir korrekt informasjon. Valg og formulering av spørsmål på spørreskjemaet har stor innflytelse på nøyaktigheten av svarene. Konkrete

spørsmål som ja/nei og spesifikke preparater gir bedre nøyaktighet. I denne studien er det vedlagt brosjyre med bilde og navn på preparatene sammen med spørsmål om bruk og hvilket preparat. Dette skulle være til hjelp for å huske navn og styrke på preparatene. Undersøkelse av validitet for spørreskjemaene er gjort for begge studiene. Spørreskjemaet brukt på pasientpopulasjonen er en samling av tidligere brukte spørreskjemaer. Kriteriene for bruk av spørreskjemaene var dokumenterte psykometriske verdier og at de var tidligere testet på kreftpasienter. I kvinner og kreft-kohorten ble spørsmål om hormonbruk validert opp mot hormonkonsentrasjonene. Det ble konkludert med god validitet, med en sensitivitet på 88 % og spesifisitet på 100 % på det tosiders skjemaet ved blodprøvetidspunktet.

Vi plukket ut 310 kvinner som var naturlig menopausale og eliminerte kvinner med andre årsaker for menopause. De kirurgisk menopausale (EEK) kvinnene med cytostatikabehandling ble ekskludert, på grunn av mulig innvirkning på hormonkonsentrasjonene. Dette gjorde at kvinnene i begge populasjonene var så like som mulig, med hovedforskjell med eller uten eggstokker, slik at vi hadde et bedre grunnlag for sammenligning. Begge gruppene kvinner som ble undersøkt svarte på spørreskjema og tok blodprøver i perioden 2004/2005. Dette gjorde at det var mindre sjanse for ulikheter ved metoden for å analysere blodprøvene. Det var også gunstig pga. variasjonen i hormonbruk over tid som vi ser i salgshallene. Vi kan ikke fra denne studien si noe om hormonkonsentrasjoner blant kirurgisk menopausale kvinner generelt, da mange får tilleggsbehandling med stråling og cytostatika. I tillegg har vi kun inkludert pasienter i FIGO stadium I, som utgjør ca. 19 % av tilfellene, og det er usikkert hvor representative de er for de tre andre stadiene av epitelial eggstokkreft.

Blodprøvene ble analysert på to forskjellige laboratorium og med delvis ulike metoder. Kvinner og kreft hadde utført plasmamålinger, mens radiumhospitalet målte serumkonsentrasjoner. Dette var en stor ulempe i tolkingen av sammenligninger mellom de EEK opererte kvinnene og utvalget fra Kvinner og kreft. Det hadde ikke betydning for sammenligninger innad i populasjonene. Selv om resultatene ikke tyder på at det er problemer, kanskje med unntak av testosteron, må man være forsiktig med tolkingen.

Selv om det for noen av doseringsformene kun var en og to brukere blant de kirurgisk menopausale kvinnene, var våre observasjoner i samsvar med resultatene fra studien i 2008. Dersom vi skulle hatt en bedre styrke, ville vi trengt en større pasientpopulasjon. En mulighet

hadde vært å inkludere alle kirurgisk menopausale kvinner i stadium FIGO I i Norge. Eventuelt kunne man gjort en nordisk undersøkelse blant EEK opererte kvinner. Her er det også muligheter for flere studier. Vi hadde ingen hormonprøver (baselineprøver) før eggstokkene ble fjernet eller før naturlig overgangsalder. Når vi vet så lite om og hvor individuell hormonnivåene er, er det vanskelig å vite hva som er det ideelle hormonnivå vi ønsker å oppnå hos den enkelte kvinne, for å bedre den hormonelle dysfunksjon hun opplever.

Vi valgte i studien å sette signifikansnivået til 5 % og forkastet nullhypotesen ved p-verdi under 5 %. I denne studien var styrken svak på grunn av få antall deltakere og vi hadde derfor ikke mulighet til å gjennomføre alle analysene. På grunn av svak styrke, er det også mulighet for falske positive og falske negative resultater.

Det er gjort mye forskning på kvinner med brystkreft og laget retningslinjer for bruk av hormoner, mens lite forskning er gjort og ingen spesifikke retningslinjer er laget for kvinner med fjernede eggstokker etter eggstokkreft.<sup>66</sup> Det mangler også en del forskning i forhold til hormonbehandling og hormonnivåer i blodet hos kvinner uten eggstokker, spesielt eggstokkreft opererte kvinner. Hvilke hormoner har kvinner med fjernede eggstokker behov for, i forskjell fra kvinner med eggstokker. En av studiene viste også at testosteron i kombinasjon med østrogener hadde effekt på hormonbalansen i kroppen.<sup>65</sup> Dessverre finnes det ingen testosteronpreparater beregnet til kvinner på det nåværende tidspunkt. Det er et generelt behov for større studier blant disse kvinnene. Først og fremst trengs det flere oppdaterte veiledninger i forhold til hormonbehandling både for naturlig- og kirurgisk menopausale kvinner. I tillegg har man et behov for å finne baseline nivåer før fjerning av eggstokker. Dette for å finne hvilket hormonnivå kvinnen har før hun fjerner eggstokkene, slik at man kan finne hormonnivået man ønsker å oppnå med behandling. Det trengs også for vurdering av effekten hormonbehandling har hormonelt i kroppen, i likhet med rapportert effekt fra pasient. Vår studie gir grunnlag for nye hypoteser og flere videre forskningstemaer.

Denne studien er en tversnittstudie av to populasjoner og det er ikke mulig å trekke noen kausale konklusjoner, siden vi ikke har en tidsdimensjon.

## 6 Konklusjon

Vår studie viser at det var moderat bruk av hormonbehandling både hos kirurgisk og naturlig menopausale kvinner i 2005. Det var forskjell i valg av preparater, men perorale østradiolpreparater var mest brukt i begge populasjonene. Det var også disse preparatene som gav høyest østradiolnivå i blodet hos begge populasjonene. I tillegg til forskjeller mellom hormonbehandling og ikke-behandling innenfor samme populasjon, fant vi forskjeller i hormonnivå mellom kirurgisk og naturlig menopausale kvinner, men grunnet til dels små grupper er disse forskjellene vanskeligere å tolke.

Mye er ennå uklart i forhold til hormonnivå og innvirkningen på kvinners helse, men det bør tas hormonprøver til kartlegging før kvinner må fjerne eggstokker og før oppstart av hormonbehandling ved naturlig menopause. På denne måten kan vi individualisere behandlingen og optimalisere effekten på symptomene.

## 7 Referanseliste

1. Kærn J., Kristensen G.B., Bjørge L., Dørum A., Tropé C. Epitelial ovarialcancer. Den norske legeforening: Norsk gynekologisk forening; 2011 [updated 19.09.13; cited 2016 10.03]. Veileder i gynekologisk onkologi 2009]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-gynekologisk-onkologi-2009/epitelial-ovarialcancer/>.
2. Liavaag AH, Tonstad S, Pripp AH, Trope C, Dorum A. Prevalence and determinants of metabolic syndrome and elevated Framingham risk score in epithelial ovarian cancer survivors: a controlled observational study. International Journal of Gynecological Cancer. 2009;19(4):634-40. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a13058 ISSN: 1525-1438 (Electronic) 1048-891X (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509562>.
3. Salg av østrogenholdige preparater (G03C og G03F) 1990-2015: Folkehelseinstituttet; 2016 [cited 2016 01.05]. Available from: [http://www.legemiddelforbruk.no/atc/ATC\\_group\\_G.pdf](http://www.legemiddelforbruk.no/atc/ATC_group_G.pdf).
4. Nesheim B-I. Menstruasjon: Store Medisinske Leksikon; [updated 15.12.2014; cited 2015 14.12.]. Available from: <https://sml.snl.no/menstruasjon>.
5. Klimakteriet: Norsk gynekologisk forening; 2004 [updated 06.09. 04; cited 2015 04.12]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-generell-gynekologi-2004/kapitler/klimakteriet/>.
6. Nesheim B-I. Eggstokk. Store medisinske leksikon [updated 23.01.14; cited 2015 04.09]. Available from: <https://sml.snl.no/eggstokk>.
7. Heffner L.J., Schust D.J. Puberty in girls. The reproductive system at a glance. third ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 34-5. ISBN: 9781405194525
8. Fladeby C. menstruasjonsyklus. naturfag.no: Skolelaboratoriet for biologi ved UiO; 21.10.2005 [cited 2015 12.12.]. Available from: <http://www.naturfag.no/artikkel/vis.html?tid=40711>.
9. jefvandeneynde. menstruatiecyclus: wikimedia commons; 2012 [cited 2016 18.04]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Menstruatiecyclus\\_oorstpronkelijke\\_versie\\_PDF.pdf](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Menstruatiecyclus_oorstpronkelijke_versie_PDF.pdf).
10. Heffner L.J., Schust D.J. The menstrual cycle. The reproductive system at a glance third ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 38-9. ISBN: 9781405194525
11. Berg JP. østrogen. Store medisinske leksikon 2015 [updated 26.03.15; cited 2015 10.09]. Available from: <https://sml.snl.no/%25C3%25B8strogen>.
12. Østriol: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 11.11.14; cited 2016 02.03]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/45909?expand=1>.
13. Heffner L.J., Schust D.J. Menopause. The reproductive system at a glance. third ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 56-7. ISBN: 9781405194525
14. Østrogen: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 11.11.14; cited 2016 03.03]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/45740?expand=1>.
15. Østradiol.: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2013 [updated 29.11.13; cited 2015 10.10]. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/ostradiol-3033.html>.
16. Richfield D, Häggström M. Steroidogenesis: wikimedia commons; 2009 [updated 20.04.16; cited 2016 20.04]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.svg>.
17. Welt CK. Overview of androgen deficiency and therapy in women. UpToDate 2016 [updated 20.04.16; cited 2016 21.04]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-androgen-deficiency-and-therapy-in-women?source=search\\_result&search=testosterone+deficiency&selectedTitle=4~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-androgen-deficiency-and-therapy-in-women?source=search_result&search=testosterone+deficiency&selectedTitle=4~150).
18. Abdel-Rahman MY. Androgen Excess. Medscape 2015 [updated 27.07.15; cited 2015 01.10.15]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/273153-overview>
19. testosteron: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2014 [updated 19.03.14; cited 2015 09.10]. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/testosteron-3019.html>.
20. FÜRST medisinsk laboratorium. Hormoner. [cited 2016 18.04]. Available from: <http://www.furst.no/analyse-og-klinikk/kliniske-problemstillinger/hormoner/>.
21. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women-the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol 2015 [updated 07.07.15; cited 2016 03.04]. Available from: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-8587\(15\)00284-3](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-8587(15)00284-3). 07.09.2015;3(12):980-92. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3 ISSN: 2213-8595 (Electronic). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358173>.
22. L.J. Heffner, D.J. Schust. Steroid hormone mechanism of action and metabolism. The reproductive system at glance. Third ed. UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 16-7. ISBN: 9781405194525



23. Maninger N. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 31.01.2009 [cited 08.10 2015]; DOI: 10.1016/j.yfrne.2008.11.002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19063914>.
24. Seksualhormonbindende globulin, SHBG: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2013 [updated 19.09.13; cited 2016 01.02]. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/seksualhormonbindende-globulin-3016.html>.
25. FSH-follikelstimulerende hormon. Norsk Elektronisk Legehåndbok 2013 [updated 07.03.13; cited 2015 10.10]. Available from: <http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/fsh-2971.html>.
26. Waaseth M. Hormone therapy use, sex hormone concentrations and gene expression : The Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) [doktorgradsavhandling]. Tromsø: UIT. 27.08.2010. Available from: <http://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/2646/thesis.pdf?sequence=7&isAllowed=y>.
27. Warren MP. Menopause and Hormone Replacement. *PubMed* 2000 [updated 25.02.15; cited 2016 03.03]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905278>.
28. Overgangsalderen. Norsk helseinformatikk 2013 [updated 22.01.13; cited 2015 09.09]. Available from: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/kvinne/overgangsalderen-1398.html?page=all>.
29. Liavaag AH, Dorum A, Bjoro T, Oksefjell H, Fossa SD, Trope C, et al. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. *Gynecologic oncology*. 2007;108(2):348-54. DIO: 10.1016/j.ygyno.2007.10.009 ISSN: 1095-6859 (Electronic) 0090-8258 (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996925>.
30. Tropè C. Stadier ved eggstokk- og egglederkræft Onkologisk oppslagsverk: Oslo universitetssykehus HF; 2013 [updated 10.05.2013; cited 2016 01.03]. Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex/Bakgrunn/Stadier>.
31. Richard J Santen, Charles L Loprinzi, Robert F Casper,. Menopausal hotflashes uptodate: uptodate; 2016 [updated 16.02.16. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes?source=see_link).
32. Liavaag AH, Dorum A, Fossa SD, Trope C, Dahl AA. Controlled study of fatigue, quality of life, and somatic and mental morbidity in epithelial ovarian cancer survivors: how lucky are the lucky ones? *Journal of clinical oncology*. 2007;25(15):2049-56. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1769 ISSN: 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513809>.
33. Norsk legemiddelhandbok. Klimateriske besvær: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 04.04.14; cited 2016 08.01]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/19076>.
34. Fazio S. B. Approach to flushing in adults. Uptodate 2014 [updated 03.2016; cited 2015 12.12]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/approach-to-flushing-in-adults?source=search\\_result&search=hotflashes&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-flushing-in-adults?source=search_result&search=hotflashes&selectedTitle=3~150).
35. Liavaag AH, Tonstad S, Pripp AH, Trope C, Dorum A. Prevalence and determinants of metabolic syndrome and elevated Framingham risk score in epithelial ovarian cancer survivors: a controlled observational study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(4):634-40. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a13058 ISSN: 1525-1438 (Electronic) 1048-891X (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509562>.
36. Margery LS. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society*. 2013;20(No.9):888-902. DIO: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2. Available from: <http://www.menopause.org/docs/default-source/2013/vva-position-statement.pdf>.
37. Tørrhet i skjeden Norsk helseinformatikk 2014 [updated 06.02.14; cited 2015 06.02]. Available from: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/kvinne/torr-skjede-14119.html?page=all>.
38. Bride MBM. Vulvovaginal Atrophy. Mayo Foundation for Medical Education and Research 2010 [updated 01.2010; cited 2016 03.03]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800285/>.
39. Liavaag AH, Dorum A, Fossa SD, Trope C, Dahl AA. Morbidity associated with "self-rated health" in epithelial ovarian cancer survivors 2009 [updated 02.01.09; cited 2016 01.04.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121203>.
40. ATC-register G03 Kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia: Felleskatalogen; [cited 2015 01.09]. Available from: <http://felleskatalogen.no/medisin/atc-register/G03>.
41. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed. Edinburgh: Elsevier churchill livingstone; 2012. p. 417-28. ISBN: 139871437719338
42. K.A. Martin, R.L. Barbieri. Preparations for menopausal hormone therapy. UpToDate 2015 [updated 06.01.15; cited 2015 12.11]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/preparations-for-menopausal-hormone-therapy?source=search\\_result&search=estrogen+therapy&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/preparations-for-menopausal-hormone-therapy?source=search_result&search=estrogen+therapy&selectedTitle=1~150).

43. Østradiol: Norsk legemiddelhåndbok; 2013 [updated 29.09.14; cited 2015 10.11]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/45791>.
44. Estalis: Felleskatalogen; 2014 [updated 25.07.14; cited 2016 01.02]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/estalis-novartis-558807>.
45. sequidot: Felleskatalogen; 2014 [updated 21.10.14; cited 2016 01.02]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/sequidot-novartis-563825>.
46. Estradot: Felleskatalogen; 2015 [updated 13.05.15; cited 2016 01.02]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/estradot-novartis-558818>.
47. Bachmann G. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. The Journal of The North American Menopause Society. 2009;16(4):719-27. DIO: 10.1097/gme.0b013e3181a48c4e. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436223?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436223?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum).
48. Bachmann G., Santen R.J. Treatment of vaginal atrophy: UpToDate; 2014 [updated 04.04.14; cited 2015 03.02]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vaginal-atrophy?source=search\\_result&search=vaginal+estrogen&selectedTitle=1~147](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vaginal-atrophy?source=search_result&search=vaginal+estrogen&selectedTitle=1~147).
49. Vagifem: Felleskatalogen; 2014 [updated 03.06.14; cited 2016 01.02]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/vagifem-10-ug-novo-nordisk-568216>.
50. Livial: Felleskatalogen; 2015 [updated 22.01.16; cited 2016 03.03]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/livial-organon-561034>.
51. 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. The journal of the American Medical association. 2002;288(No. 3). DOI: 10.1001/jama.288.3.321. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195120>.
52. Lund E. External validity in a population-based national prospective study--the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). 2003;14(10):1001-8 ISSN: 0957-5243 (Print) 0957-5243 (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750540>.
53. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartaker A, Engeset D, Skeie G, et al. Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study--NOWAC--Kvinner og kreft. International Journal of Epidemiol. 2008;37(1):36-41.10.1093/ije/dym137 ISSN: 1464-3685 (Electronic) 0300-5771 (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644530>.
54. Sara R. Dahl Faglig ansvarlig, Hormonlaboratoriet, Oslo Universitetssykehus HF, Aker. 26.04.2016.
55. Waaseth M, Bakken K, Lund E. Patterns of hormone therapy use in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) 1996-2005. The European Menopause Journal. 2009;63(3):220-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.03.017 ISSN: 1873-4111 (Electronic) 0378-5122 (Linking). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394168>.
56. Fri testosteron indeks (FTI) i serum.: Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus; 2011 [updated 26.02.15; cited 2016 01.05]. Available from: [http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/\\_avdelinger/\\_hormonlaboratoriet/\\_analyser/\\_Sider/fri-testosteron-indeks-i-serum-fti.aspx](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_avdelinger/_hormonlaboratoriet/_analyser/_Sider/fri-testosteron-indeks-i-serum-fti.aspx).
57. Body mass index - BMI: World health organization; [cited 2015 10.11]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
58. Waaseth M. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer Postgenome Cohort – a cross-sectional analysis. BMC Womens's Health. 2008;11. Available from: <http://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/1424/article.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
59. Folkehelseinstituttet. Statistikk fra det norske reseptregisteret [Available from: <http://www.norpd.no/Prevalens.aspx>].
60. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. British Journal of Cancer. 23.08.2011 [cited 2016 01.05]; 10.1038/bjc.2011.254. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3188939/>.
61. Karlsen E. Alternativer til hormoner ved plager i overgangsalderen. Institutt for farmasi: UIT; 2015. Available from: <http://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/7812/thesis.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

62. Dahle E J, Lydersen S, Moen M H. Bruk av østrogen og alternativ behandling blant norske kvinner 50 – 69 år: Tidsskrift for Den Norske Legeforening; 2005 [updated 29.09.05; cited 2016 01.05]. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/1332061/>.
63. L14.1.3 Østrogen–gestagen: Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 21.05.13; cited 2016 05.03]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/46188?expand=1>.
64. Challberg J. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. British Journal of Cancer. 2011(105):22-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137416/>.
65. Nathorst J. Percutaneous administration of testosterone gel in postmenopausal women – a pharmacological study. Gynecological Endocrinology. 2005;5(20):243-8.
66. Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft: Helsedirektoratet; 02/2016 [cited 2016 02.03]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1154/IS-2440-handlingsprogram-brystkreft.pdf>.


## 8 Appendiks

### 8.1 Appendiks 1. Normalverdier for hormoner og substrater.

Hormon/substrat Fase	Østradiol (pmol/L)	FSH (IE/L)	LH (IE/L)
Menstruasjonsfase	80-790	2,8-11,3	1,1-11,6
Proliferasjonsfase	200-2100	5,8-21,0	17,0- 77,0
Sekresjonsfase	80-850	1,2-9,0	0,1-14,7
Postmenopausal fase	6-100	21,7- 153	11,3- 40,0

hormon Alder	Total-testosteron (nmol/L)
15-50 år	0,7-2,8
>50 år	0,7-2,2
	Fritt testosteron indeks (FTI)
>18 år	<0,3

## 8.2 Appendiks 2. Radiumhospitalet spørreskjema side 1 og 5

 43726	<b>DNR-EK</b>	CRF 1
	Pasient nr. <u>392</u>	
Dato for utfylling: <u>16</u> . <u>03</u> . <u>05</u>		
Høyde <u>168</u> cm	Vekt <u>    </u> kg	

---

<b>SOSIAL OG ØKONOMISK SITUASJON</b> <b>SIVIL STATUS</b> 1. Hva er din nåværende sivilstatus? (Sett kryss x ved det svaret som passer) <input type="checkbox"/> Aldri vært gift <input checked="" type="checkbox"/> Gift/ samboende <input type="checkbox"/> Enkemann/ enke <input type="checkbox"/> Separert/ skilt	4. Hvis du er i lønnet eller ulønnet arbeid: Hvordan vil du beskrive arbeidet ditt? (Sett bare ett kryss) <input type="checkbox"/> For det meste stillesittende arbeid (f.eks. skrivebordsarb., montering) <input type="checkbox"/> Arbeid som krever at du går mye (f.eks. ekspeditørarbeid, lett industriarb., undervisning) <input checked="" type="checkbox"/> Arbeid hvor du går og løfter mye (f.eks. postbud, pleier, bygningsarbeider) <input type="checkbox"/> Tungt kroppsarbeid (f.eks. skogsarbeid, tungt jordbruksarbeid, bygningsarbeid)
<b>ARBEID OG UTDANNING</b> 2. Hvilken utdanning er den høyeste du har fullført? <input type="checkbox"/> Grunnskole 7-10 år, framhaldskole, folkehøgskole <input type="checkbox"/> Realskole, middelskole, yrkesskole 1-2 årig videregående skole <input type="checkbox"/> Artium, øk. gymnas, allmennfaglig retning i videregående skole <input checked="" type="checkbox"/> Høgskole/ universitet mindre enn 4 år <input type="checkbox"/> Høgskole/ universitet 4 år eller mer 3. Hva er din nåværende arbeidssituasjon? <input type="checkbox"/> Arbeidsledig/ permittert <input type="checkbox"/> Sykemeldt <input type="checkbox"/> Attføring <input type="checkbox"/> Uføretrygdet <input type="checkbox"/> Delvis i arbeid <input checked="" type="checkbox"/> I fullt arbeid <input type="checkbox"/> Alderspensjonist <input type="checkbox"/> Utdanning, militærtjeneste <input type="checkbox"/> Hjemmевærende/ husarbeid	<b>Hvis du for tiden ikke har inntektsgivende arbeid eller du ikke har heltids husarbeid: Gå til spørsmål nr. 8</b> 5. Har du i løpet av de siste 12 månedene hatt sykefravær? a) Med egenmelding <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei b) Med sykemelding fra lege <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei 6. Hvis "ja", hvor lenge til sammen? <input type="checkbox"/> 2 uker eller mindre <input checked="" type="checkbox"/> 2-8 uker <input type="checkbox"/> 8 uker eller mer 7. Er arbeidet ditt så fysisk anstrengende at du ofte er sliten i kroppen etter en arbeidsdag? <input type="checkbox"/> Ja, nesten alltid <input type="checkbox"/> Ganske ofte <input checked="" type="checkbox"/> Ganske sjelden <input type="checkbox"/> Aldri, eller nesten aldri

KKF 2004/11 CRF 1 side 1



43726

Pasient nr.

392

**STOFFSKIFTE**

36. Har du noen gang fått påvist:

- |   | Ja                       | Nei                                 | Alder første gang       |
|---|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| a) For høyt stoffskifte?                | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |
| b) For lavt stoffskifte?                | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |
| c) Struma?                              | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |
| d) Annen sykdom i skjoldbruskkjertelen? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |

37. Bruker du eller har du brukt noen av disse medisinene?

- |                  | Ja                       | Nei                                 | Alder første gang       |
|------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| a) Thyroxin      | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |
| b) Neo-Mercazole | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="text"/> år |

38. Er du operert i skjoldbruskkjertelen?  Ja  NeiAlder første gang  år39. a) Har du fått radiojodbehandling for sykdom i skjoldbruskkjertelen eller stoffskifte?  Ja  Neib) Alder første gang  år**MEDISINER**

40. Har du i deler av det siste året brukt noen medisiner daglig eller nesten daglig?

 Ja  Nei

41. Hvis "ja", angi hvor mange måneder du brukte følgende medisiner/ kosttilskudd

- |                          |                      |     |
|--------------------------|----------------------|-----|
| a) Smertestillende       | <input type="text"/> | mnd |
| b) Sovemedisin           | <input type="text"/> | mnd |
| c) Beroligende medisin   | <input type="text"/> | mnd |
| d) Medisin mot depresjon | <input type="text"/> | mnd |

e) Allergimedisin  mndf) Astmamedisin  mndg) Hjertemedisin  mndh) Blodtrykksmedisin  mndi) Jerntabletter  mndj) Vitamintilskudd  mndk) Tran/ fiskeoljer  mnd

l) Hormonmedisin

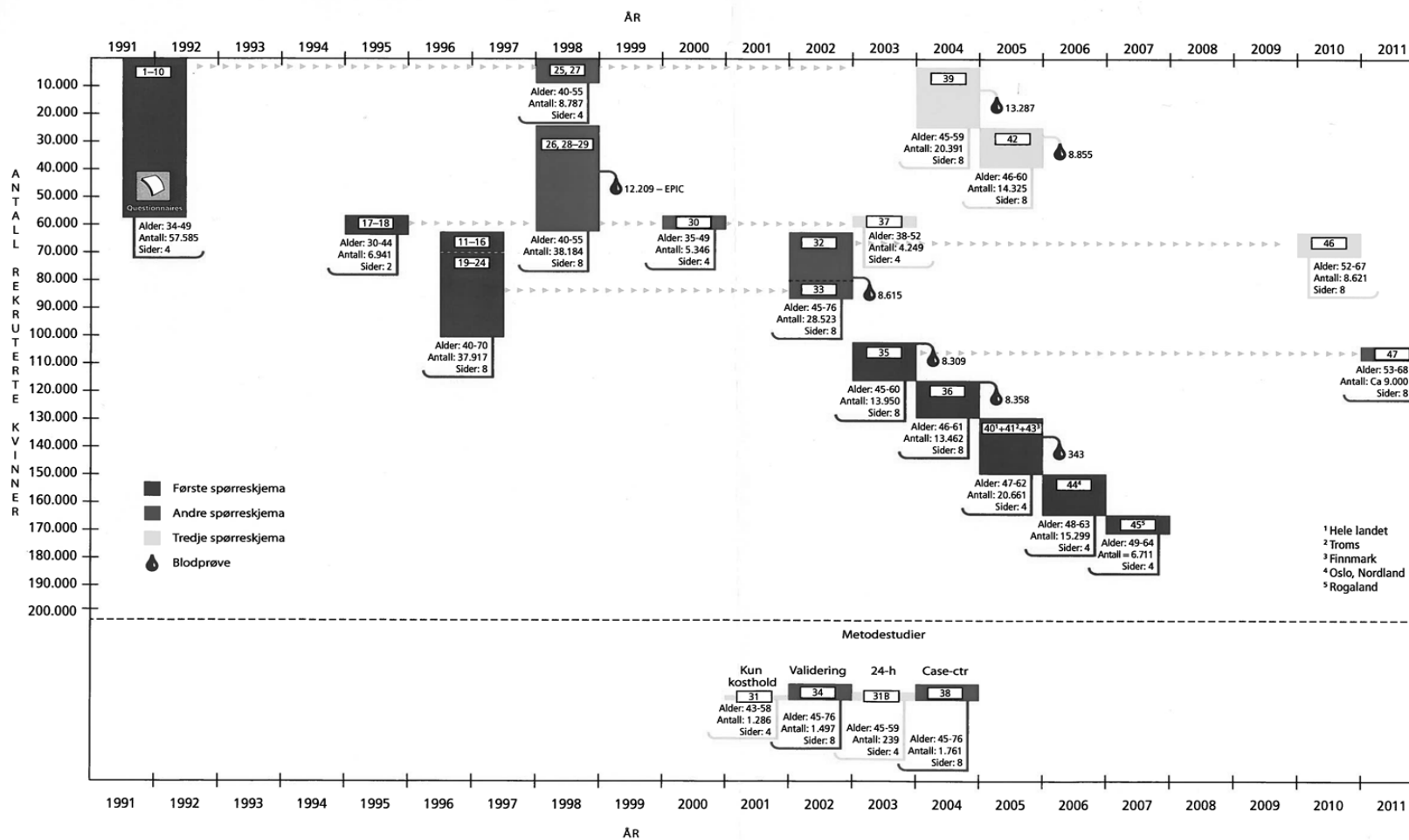
Se på bildene av nummererte hormonmedisiner:

a) Bruker du hormoner?  Ja  NeiNr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  b) Har du brukt hormoner?  Ja  NeiNr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  Nr.    Antall år   mnd  

m) Annen medisin (spesifiser)

n) Antall måneder

### 8.3 Appendiks 3. Oversikt over utsendte spørreskjema Kvinner og kreft-studien



## 8.4 Appendiks 4. Kvinner og kreft spørreskjemaserie 39, side 1-8

# KVINNER OG KREFT

Hvis du samtykker i å være med, sett kryss for JA i ruten ved siden av.  
Dersom du ikke ønsker å delta kan du unngå purring ved å sette kryss for NEI og returnere skjemaet i vedlagte svarkonvolutt.  
Vi ber deg fylle ut spørreskjemaet så nøye som mulig.

Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn.  
Du kan ikke bruke komma, forhøy 0,5 til 1. Bruk blokkbokstaver.

Med vennlig hilsen  
Eiliv Lund

Høst 2004

## KONFIDENSIELT

Jeg samtykker i å delta i
 JA

spørreskjemaundersøkelsen
 NEI

### Overgangsalder

Har du regelmessig menstruasjon fremdeles?

Ja  
 Har uregelmessig menstruasjon  
 Vet ikke (menstruasjon uteblitt pga. sykdom o.l.)  
 Vet ikke (bruker hormonpreparat med østrogen)  
 Nei

+

Hvis Nei;

har den stoppet av seg selv?   
 har du operert vekk eggstokkene?   
 har du operert vekk livmoren?   
 annet?

Alder da menstruasjonen opphørte

### Graviditeter, fødsler og amming

Har du noen gang vært gravid? Ja  Nei

Hvis Ja; hvor mange barn har du født i alt

Hvor gammel var du ved siste fødsel?

+

### P-pillebruk

Har du brukt p-piller eller minipiller? Ja  Nei

Hvis ja, hvor mange år har du brukt p-piller i alt?

Bruker du p-piller nå? Ja  Nei

+

Periode	Alder ved start	Brukt samme hormontablett/ plaster/ sammenhengende fra 1998		Navn på hormontablett/plaster/ (se brosjyre)
		år	måned	
1.	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
2.	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
3.	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
4.	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>
5.	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 100px;" type="text"/>

+

### Bruk av hormonpreparater med østrogen i overgangsalderen

Har du noen gang brukt østrogentabletter/plaster? Ja  Nei

Hvis Ja; hvor mange år har du brukt østrogentabletter/plaster i alt?

### Østrogenpreparat til lokal bruk i skjeden

Har du noen gang brukt østrogenkrem/stikkpille? Ja  Nei

Hvis Ja; bruker du krem/stikkpille nå? Ja  Nei



### Hormonspiral

Har du noen gang brukt hormonspiral (Levonova)? Ja  Nei

Hvis Ja; hvor mange hele år har du brukt hormonspiral i alt?

Hvor gammel var du første gang du fikk innsatt hormonspiral?

Bruker du hormonspiral nå? Ja  Nei

### Selvopplevd helse

Oppfatter du din egen helse som; (Sett ett kryss)

Meget god  God  Dårlig  Meget dårlig

### Sykdom

Har du eller har du hatt noen av følgende sykdommer? (sett ett eller flere kryss)

	Ja	Nei	Hvis ja: Alder ved start
Kreft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Høyt blodtrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Hjertesvikt/hjertekrampe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Hjerteinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Slag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Sukkersyke (diabetes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Depresjon (oppøst lege)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Hypothyreose/lavt stoffskifte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

For følgende tilstander ber vi deg krysse av for hvilket år tilstanden oppsto første gang.

	før 98	98	99	00	01	02	03
Muskelsmerter (myalgi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibromyalgi/Fibrositt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kronisk tretthetssyndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ryggsmerter ukjent årsak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nakkeslengskade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osteoporose (b.skjørhet)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Brudd</b>							
Underarmen (håndledd)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lårhalsen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ryggvirvel (kompresjon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Andre legemidler

Bruker du noen av disse legemidlene daglig nå?

Fontex, Fluoxetin Ja  Nei

Cipramil, Citalopram, Desital Ja  Nei

Seroxat, Paroxetin Ja  Nei

Zoloft Ja  Nei

Fevarin Ja  Nei

Cipralext Ja  Nei

Hvis Ja; hvor lenge har du brukt dette legemidlet sammenhengende? Måneder  År

Har du benyttet noen av disse legemidlene tidligere? Ja  Nei

Hvis Ja; hvor lenge har du benyttet disse legemidlene i alt?  År

### Høyde og vekt

Hvor høy er du?(i hele cm)

Hvor mye veier du i dag?(i hele kg)

Hvor mye veide du da du var 18 år?(i hele kg)

Kroppstype i 1. klasse. (Sett ett kryss)

Veldig tynn  Tynn  Normal  Tykk  Veldig tykk

### Røykevaner

Har du i løpet av livet røykt mer enn 100 sigaretter til sammen? Ja  Nei

Hvis Ja, ber vi deg fyller ut for de siste fem årene hvor mange sigaretter du i gjennomsnitt røykte pr. dag i denne perioden.

Antall sigaretter pr. dag

0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25+
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor gammel var du da du tok din første sigarett?

Røyker du daglig nå? Ja  Nei

Hvis Nei, hvor gammel var du da du sluttet?

Røykte noen av dine foreldre da du var barn? Ja  Nei

Hvis Ja, hvor mange sigaretter røykte de til sammen pr. dag? (antall)

### Brystkreft i nærmeste familie

Har noen nære slektninger hatt brystkreft?

	Ja	Nei	Vet ikke	Alder ved start
Datter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Mor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Søster	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

### Mammografiundersøkelse

Har du vært til undersøkelse av brystene med mammografi  Ja  Nei

Hvis Ja; hvor gammel var du første gangen? (hele år)

Hvor mange ganger har du vært undersøkt?

-etter invitasjon fra Mammografiprogrammet

-etter henvisning fra lege

-uten henvisning fra lege

### Fysisk aktivitet

Vi ber deg angi din fysiske aktivitet etter en skala fra svært liten til svært mye ved 14 års alder, ved 30 års alder og i dag. Skalaen nedenfor går fra 1-10. Med fysisk aktivitet mener vi både arbeid i hjemmet og i yrkeslivet samt trening og annen fysisk aktivitet som turgåing ol.

Alder	Svært lite					Svært mye				
14 år	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
30 år	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Hvor mange timer pr. dag i gjennomsnitt går eller spaserer du utendørs?

	sjelden/aldri	mindre enn 1/2 time	1/2-1 time	1-2 timer	mer enn 2 timer
Vinter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vår	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sommer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Høst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mange trapper (hele etasjer) går du i gjennomsnitt pr. dag

For hver av følgende aktiviteter du deltar i, ber vi deg oppgi **hvor mange minutter pr. dag** du bruker i gjennomsnitt til hver av aktivitetene.

Aktivitet	Minutter:			
	Vinter	Vår	Sommer	Høst
Se på TV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lesing	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Håndarbeid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hagearbeid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dusj/bad/egenpleie	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Trening/jogging	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sykling	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hvor mange hele timer pr. dag bruker du på arbeidsplassen i gjennomsnitt til å

	Timer:
Sitte	<input type="text"/>
Stå	<input type="text"/>
Gå	<input type="text"/>
Løfte	<input type="text"/>
Tunge løft/pleie	<input type="text"/>

### Kosthold

Påvirker noen av følgende forhold kostholdet ditt? (sett gjerne flere kryss)

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Er vegetarianer/veganer           | <input type="checkbox"/> Har bulimi             |
| <input type="checkbox"/> Spiser ikke norsk kost til daglig | <input type="checkbox"/> Prøver å gå ned i vekt |
| <input type="checkbox"/> Har allergi/intoleranse           | <input type="checkbox"/> Lav glykemisk mat      |
| <input type="checkbox"/> Kronisk sykdom                    |   |
| <input type="checkbox"/> Har anoreksi                      |   |

Vi er interessert i å få kjennskap til hvordan kostholdet ditt er vanligvis. Kryss av for hvert spørsmål om hvor ofte du i gjennomsnitt siste året har brukt den aktuelle matvaren, og hvor mye du pleier å spise/drikke hver gang.

### Drikke

Hvor mange glass melk drikker du vanligvis av hver type? (Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1-4 pr. uke	5-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4+ pr. dag
Helmelk (søt, sur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lettmelk (søt, sur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ekstra lettmelk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Skummet (søt, sur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Hvor mange kopper kaffe/te drikker du vanligvis av hver sort?** (Sett ett kryss for hver linje)

	aldri/sjelden	1-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4-5 pr. dag	6-7 pr. dag	8+ pr. dag
Kokekaffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traktekaffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulverkaffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Svart te	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grønn te	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bruker du følgende i kaffe eller te:**

	<b>Kaffe</b>		<b>Te</b>	
Sukker (ikke kunstig søtstoff)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nei
Melk eller fløte	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nei

**Hvor mange glass vann drikker du vanligvis?**

(Sett ett kryss for hver linje)

	aldri/sjelden	1-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4-5 pr. dag	6-7 pr. dag	8+ pr. dag
Springvann/ flaskevann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Hvor mange glass appelsinjuice, saft og brus drikker du vanligvis?** (Sett ett kryss for hver linje)

	aldri/sjelden	1-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4+ pr. dag
Appelsinjuice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen juice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saft/brus med sukker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saft/brus sukkerfri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Yoghurt/kornblanding

**Hvor ofte spiser du yoghurt (1 beger)?** (Sett ett kryss)

Aldri/sjelden    1 pr. uke  
 2-3 pr. uke    4+ pr. uke

**Hvor ofte spiser du kornblanding, havregryn eller müsli?** (Sett ett kryss)

Aldri/sjelden    1-3 pr. uke  
 4-6 pr. uke    1 pr. dag

### Brødmat

**Hvor mange skiver brød/rundstykker og knekkebrød/skonrokker spiser du vanligvis?**

(1/2 rundstykke = 1 brødskeive) (Sett ett kryss for hver linje)

	aldri/sjelden	1-4 pr. uke	5-7 pr. uke	2-3 pr. dag	4-5 pr. dag	6+ pr. dag
Grovt brød	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kneipp/halvfint	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fint brød/baguett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knekkebrød o.l.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I neste spalte er det spørsmål om bruk av ulike påleggstyper. Vi spør om hvor mange brødskeiver med det aktuelle pålegget du pleier å spise. Dersom du også bruker matvarene i andre sammenhenger enn til brød (f. eks. til vafler, frokostblandinger, grøt), ber vi om at du tar med dette når du besvarer spørsmålene.

**På hvor mange brødskeiver bruker du?** (Sett ett kryss pr. linje)

	Aldri/sjelden	1-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4+ pr. dag
Syltetøy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brunost, helfet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brunost, halvfet/mager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvitost, helfet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvitost, halvfet/mager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kjøttpålegg, Leverpostei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rekesalat, italiensk o.l.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**På hvor mange brødskeiver pr. uke har du i gjennomsnitt siste året spist?** (Sett ett kryss pr. linje)

	Aldri/sjelden	1 pr. uke	2-3 pr. uke	4-6 pr. uke	7-9 pr. uke	10+ pr. uke
Makrell i tomat, røkt makrell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaviar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sild/Ansjos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laks (gravet/røkt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annet fiskepålegg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Hva slags fett bruker du vanligvis på brødet?** (Sett gjerne flere kryss)

Bruker ikke fett på brødet  
 Smør  
 Hard margarin (f. eks. Per, Melange)  
 Myk margarin (f. eks. Soft, Vita, Solsikke)  
 Smørblandet margarin (f.eks. Bremyk)  
 Brelett  
 Lettmargarin (f. eks. Soft light, Letta, Vita Lett)  
 Middels lett margarin (f. eks. Olivero, Omega)

**Dersom du bruker fett på brødet, hvor tykt lag pleier du å smøre på?** (En kuvertpakke med margarin veier 12 gram). (Sett ett kryss)

Skrapet (3 g)    Tynt lag (5 g)  
 Godt dekket (8 g)    Tykt lag (12 g)

### Frukt og grønnsaker

**Hvor ofte spiser du frukt?** (Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-4 pr. uke	5-6 pr. uke	1 pr. dag	2+ pr. dag
Epler/pærer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appelsiner o.l.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bananer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen frukt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Hvor ofte spiser du ulike typer grønnsaker?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1-3 pr.mnd.	1 pr.uke	2 pr.uke	3 pr.uke	4-5 pr.uke	6-7 pr. uke
Gulrøtter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kål	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kålrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brokkoli/blomkål	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blandet salat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grønnsak- blanding (frossen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Løk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andre grønnsaker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### For de grønnsakene du spiser, kryss av for hvor mye du spiser hver gang. (Sett ett kryss for hver sort)

Gulrøtter	<input type="checkbox"/> 1/2 stk	<input type="checkbox"/> 1 stk	<input type="checkbox"/> 1 1/2 stk	<input type="checkbox"/> 2+ stk
Kål	<input type="checkbox"/> 1/2 dl	<input type="checkbox"/> 1 dl	<input type="checkbox"/> 1 1/2 dl	<input type="checkbox"/> 2+ dl
Kålrot	<input type="checkbox"/> 1/2 dl	<input type="checkbox"/> 1 dl	<input type="checkbox"/> 1 1/2 dl	<input type="checkbox"/> 2+ dl
Brokkoli/ blomkål	<input type="checkbox"/> 1-2 buketter	<input type="checkbox"/> 3-4 buketter	<input type="checkbox"/> 5+ buketter	
Blandet salat	<input type="checkbox"/> 1 dl	<input type="checkbox"/> 2 dl	<input type="checkbox"/> 3 dl	<input type="checkbox"/> 4+ dl
Tomat	<input type="checkbox"/> 1/4 stk	<input type="checkbox"/> 1/2 stk	<input type="checkbox"/> 1stk	<input type="checkbox"/> 2+ stk
Grønnsak- blanding	<input type="checkbox"/> 1/2 dl	<input type="checkbox"/> 1 dl	<input type="checkbox"/> 2 dl	<input type="checkbox"/> 3+ dl

### Hvor mange poteter spiser du vanligvis (kokte, stekte, mos)? (Sett ett kryss)

<input type="checkbox"/> Spiser ikke/spiser sjelden poteter	<input type="checkbox"/> 1-4 pr. uke	
<input type="checkbox"/> 5-6 pr. uke	<input type="checkbox"/> 1 pr. dag	<input type="checkbox"/> 2 pr. dag
<input type="checkbox"/> 3 pr. dag	<input type="checkbox"/> 4+ pr. dag	

### Ris, spaghetti, grøt, suppe

#### Hvor ofte bruker du ris og spaghetti/makaroni?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2 pr. uke	3+ pr.uke
Ris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spagetti, makaroni, nudler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Hvor ofte spiser du grøt? (Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-6 pr. uke	1+ pr. dag
Risengrynsgrøt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen grøt (havre o.l.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Hvor ofte spiser du suppe?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2 pr. uke	3+ pr.uke
Som hovedrett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Som forrett, lunsj eller kveldsmat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Fisk

Vi vil gjerne vite hvor ofte du pleier å spise fisk, og ber deg fylle ut spørsmålene om fiskeforbruk så godt du kan. Tilgangen på fisk kan variere gjennom året. Vær vennlig å markere i hvilke årstider du spiser de ulike fiskeslagene.

	aldri/ sjelden	like mye hele året	vinter	vår	sommer	høst
Torsk, sei, hyse, lyr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Steinbit, flyndre, uer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laks, ørret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Makrell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sild	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen fisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Med tanke på de periodene av året der du spiser fisk, hvor ofte pleier du å spise følgende til middag?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2+ pr. uke
Kokt torsk, sei, hyse, lyr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stekt torsk, sei, hyse, lyr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Steinbit, flyndre, uer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laks, ørret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Makrell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sild	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen fisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Dersom du spiser fisk, hvor mye spiser du vanligvis pr. gang? (1 skive/stykke = 150 gram)

Kokt fisk (skive)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1,5	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3+
Stekt fisk (stykke)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1,5	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3+

### Hvor mange ganger pr. år spiser du fiskeinnmat?

(Sett ett kryss pr. linje)

	0	1-3	4-6	7-9	10+
Rogn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiskelever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Dersom du spiser fiskelever, hvor mange spise-skjeer pleier du å spise hver gang? (Sett ett kryss)

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3-4	<input type="checkbox"/> 5-6	<input type="checkbox"/> 7+
----------------------------	----------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------

### Hvor ofte bruker du følgende typer fiskemat?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/ sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2+ pr. uke
Fiskekaker/pudding/boller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plukkfisk/fiskegrateng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frityrisk/fiskepinner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor stor mengde pleier du vanligvis å spise av de ulike rettene? (Sett ett kryss for hver linje)

- Fiskekaker/pudding/boller (stk.)  1  2  3  4+
- (2 fiskeboller=1 fiskekake)
- Plukkfisk, fiskegrateng (dl)  1-2  3-4  5+
- Frityrfisk, fiskepinner (stk.)  1-2  3-4  5-6  7+

I tillegg til informasjon om fiskeforbruk er det viktig å få kartlagt hvilket tilbehør som blir servert til fisk. Hvor ofte bruker du følgende til fisk?

	aldri/sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2+ pr. uke
Smeltet/fast smør	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Smeltet/fast margarin/fett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seterrømme (35%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lettrømme (20%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saus med fett (hvit/brun)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saus uten fett (hvit/brun)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

For de ulike typene tilbehør du bruker til fisk, vær vennlig å kryss av for hvor mye du vanligvis pleier å spise.

- Smeltet/ fast smør (ss)  1/2  1  2  3  4+
- Smeltet/ fast margarin (ss)  1/2  1  2  3  4+
- Seterrømme (ss)  1/2  1  2  3  4+
- Lettrømme (ss)  1/2  1  2  3  4+
- Saus med fett (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+
- Saus uten fett (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+

Hvor ofte spiser du skalldyr (f. eks. reker, krabbe og skjell)? (Sett ett kryss)

- Aldri/sjelden  1 pr. mnd.  2-3 pr. mnd.  1+ pr. uke

### Kjøtt

Hvor ofte spiser du reinkjøtt?

- Aldri/sjelden  1 pr. mnd.  2-3 pr. mnd.  1 pr. uke
- 2-3 pr. uke  4+ pr. uke

Hvor ofte spiser du følgende kjøtt- og fjærkreretter? (Sett ett kryss for hver rett)

	aldri/sjelden	1 pr.mnd.	2-3 pr.mnd.	1 pr.uke	2+ pr.uke
Steik (okse, svin, får)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koteletter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biff	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kjøttkaker, karbonader	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pølser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gryterett, lapskaus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza med kjøtt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kylling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bacon, flesk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andre kjøttretter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dersom du spiser følgende retter, oppgi mengden du vanligvis spiser: (Sett ett kryss for hver linje)

- Steik (skiver)  1  2  3  4  5+
- Koteletter (stk.)  1/2  1  1,5  2+
- Kjøttkaker, karbonader (stk.)  1  2  3  4+
- Pølser (stk. à 150g)  1/2  1  1,5  2+
- Gryterett, lapskaus (dl)  1-2  3  4  5+
- Pizza m/kjøtt (stykke à 100 g)  1  2  3  4+

Hvilke sauser bruker du til kjøttretter og pastaretter?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2+ pr. uke
Brun saus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjysaus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomatsaus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saus med fløte/rømme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mye bruker du vanligvis av disse sausene?

- Brun saus (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+
- Sjysaus (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+
- Tomatsaus (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+
- Saus med fløte/rømme (dl)  1/4  1/2  3/4  1  2+

### Andre matvarer

Hvor mange egg spiser du vanligvis i løpet av en uke? (stekte, kokte, eggerøre, omelett) (Sett ett kryss)

- 0  1  2  3-4
- 5-6  7+

Hvor ofte spiser du iskrem? (til dessert, Krone-is osv.) Sett ett kryss for hvor ofte du spiser iskrem om sommeren, og ett kryss for resten av året

	aldri/sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2+ pr.uke
Om sommeren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resten av året	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mye is spiser du vanligvis pr. gang? (Sett ett kryss)

- 1 dl  2 dl  3 dl  4+ dl

Hvor ofte spiser du bakevarer som boller, kaker, wienerbrød eller småkaker (Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1+ pr.dag
Gjærbakst (boller o.l.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wienerbrød, kringle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pannekaker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vafler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Småkaker, kjeks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lefser, lomper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor ofte spiser du dessert? (Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-3 pr. uke	4+ pr. uke
Putting sjokolade/karamell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riskrem, fromasj	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kompott, fruktgrøt, hermetisk frukt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jordbær (friske, frosne)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andre bær (friske, frosne)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor ofte spiser du sjokolade? (Sett ett kryss)

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1+ pr. dag
Mørk sjokolade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lys sjokolade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dersom du spiser sjokolade, hvor mye pleier du vanligvis å spise hver gang? Tenk deg størrelsen på en

Kvikk-Lunsj sjokolade, og oppgi hvor mye du spiser i forhold til den.

1/4  1/2  3/4  1  1,5  2+

Hvor ofte spiser du snacks? (Sett ett kryss)

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1+ pr. dag
Potetchips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peanøtter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andre nøtter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annen snacks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Tran og fiskeoljekapsler

Bruker du tran (flytende)? Ja  Nei

Hvis ja; hvor ofte tar du tran?

Sett ett kryss for hver linje.

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-6 pr. uke	daglig
Om vinteren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resten av året	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mye tran pleier du å ta hver gang?

1 ts.  1/2 ss.  1+ ss.

Bruker du tranpiller/fiskeoljekapsler? Ja  Nei

Hvis ja; hvor ofte tar du tranpiller/fiskeoljekapsler?

Sett ett kryss for hver linje.

	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-6 pr. uke	daglig
Om vinteren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resten av året	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvilken type tranpiller/fiskeoljekapsler bruker du vanligvis, og hvor mange pleier du å ta hver gang? Antall

Navn \_\_\_\_\_

### Kosttilskudd

Bruker du kosttilskudd? Ja  Nei

Hvis ja, hvor ofte bruker du kosttilskudd?

(Sett ett kryss pr. linje)

Navn på kosttilskudd	aldri/sjelden	1-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-6 pr. uke	daglig
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bruker du soyapreparater mot plager i overgangsalderen? Ja  Nei

### Varm mat

Hvor mange ganger i løpet av en måned spiser du varm mat?

Til frokost  Til middag

Til lunsj  Til kvelds

### Kosthold som barn

Hvor mye melk drakk du som barn hver dag? (sett ett kryss)

drakk ikke melk  1-3 glass  4-6 glass  7 glass eller mer

Hvor ofte spiste du grønnsaker til middag som barn?

(sett ett kryss)

aldri  1 gang i uken eller mer sjelden

2-3 ganger i uken  4 eller flere ganger pr. uke

Hvor ofte spiste du fisk til middag som barn? (sett ett kryss)

aldri  1 gang i uken eller mer sjelden

2-3 ganger i uken  4 eller flere ganger pr. uke

### Alkohol

Er du totalavholdskvinne? Ja  Nei

Hvis Nei; hvor ofte og hvor mye drakk du i gjennomsnitt siste året? (Sett ett kryss for hver linje)

	aldri/sjelden	1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1 pr. uke	2-4 pr. uke	5-6 pr. uke	1 pr. dag	2+ pr. dag
Øl (1/2 l.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vin (glass)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brennevin (drink)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Likør/Hetvin (glass)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Sosiale forhold

Er du idag: (Sett ett kryss)

gift  samboer  ugift  skilt  enke

Hvor mange personer er det i ditt hushold?

Hvor høy er bruttoinntekten i husholdet pr. år?

inntil 150.000 kr.  151.000-300.000 kr.  
 301.000-450.000 kr.  451.000-600.000 kr.  
 601.000-750.000 kr.  over 750.000 kr.

Hva er din arbeidssituasjon? (sett ett eller flere kryss)

Arbeider heltid  Arbeider deltid  Pensjonist  
 Hjemmearbeidende  Under utdanning  Uføretrygdet  
 Under attføring  Arbeidssøkende

Arbeider du utendørs i yrkessammenheng? Ja  Nei

Hvis Ja; hvor mange timer pr. uke?  Sommer  Vinter

## Solvaner

Får du fregner når du soler deg? Ja  Nei

For å kunne studere effekten av soling på risiko for hudkreft, ber vi deg gi opplysninger om hudfarge. Sett ett kryss på det tallet under fargen som best passer din naturlige hudfarge (uten soling).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Hvor mange ganger pr. år er du blitt forbrent av solen slik at du har fått svie eller blemmer med avflassing etterpå? (ett kryss for hver aldersgruppe)

Alder	Aldri	Høyst 1 gang pr. år	2-3 g. pr. år	4-5 g. pr. år	6 eller flere ganger pr. år
40-49 år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 + år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mange uker i gjennomsnitt pr. år har du vært på badeferie i syden eller i Norge?

Alder	Aldri	1 uke	2-3 uker	4-5 uker	7 uker eller mer
40-49 år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 + år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siste 12 mnd.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor ofte har du solt deg i solarium?

Alder	Aldri	Sjelden	1 gang pr. mnd.	2 ganger pr. mnd.	3-4 ganger pr. mnd.	oftere enn 1 gang pr. uke
40-49 år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50+ år	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siste 12 mnd.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor ofte dusjer eller bader du?

	mer enn 1 g. dagl.	1 g. dagl.	4-6 g. pr. uke	2-3 g. pr. uke	1 g. pr. uke	2-3 g. pr. mnd.	sjelden/ aldri
Med såpe/shampo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uten såpe/shampo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Når bruker du krem med solfaktor? (sett evt. flere kryss):

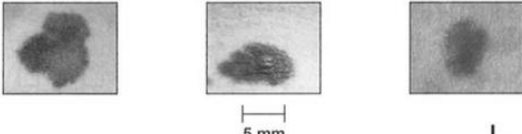
i påsken  i Norge eller utenfor syden  
 solferie i syden  aldri

Hvilken solfaktor bruker du i disse periodene?

	Ingen	1-4	5-9	10-14	15+
Påsken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I Norge eller utenfor syden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solferie i syden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvor mange uregelmessige føflekker større enn 5 mm har du sammenlagt på begge beina (fra tærne til lysken)? Tre eksempler på føflekker større enn 5 mm med uregelmessig form er vist nedenfor.

0  1  2-3  4-6  7-12  13-24  25+



Hvor ofte bruker du følgende hudpleiemidler?

(Sett ett kryss pr. linje)

	aldri/sjelden	1-3 pr.mnd.	1 pr.uke	2-4 pr.uke	5-6 pr.uke	1 pr.dag	2+ pr. dag
Ansiktskrem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Håndkrem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Body lotion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parfyme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Til slutt vil vi spørre deg om ditt samtykke til å kontakte deg på nytt pr. post. Vi vil hente adressen fra det sentrale personregister.

Ja  Nei

Er du villig til å avgi en blodprøve?

Ja  Nei

Takk for at du ville delta i undersøkelsen

## 8.5 Appendiks 5. Kvinner og kreft blodprøveskjema side 1-2

<b>KVINNER OG KREFT</b>		<b>2005 KONFIDENSIELT</b>		
<p><b>Følgende opplysninger fylles ut i forbindelse med blodprøvetaking.</b></p> <p>DETTE SKJEMA <b>MÅ</b> FØLGE BLODPRØVEN!</p> <p>Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Du kan ikke bruke komma, bruk blokkbokstaver.</p>	<div style="border: 1px solid black; height: 80px; margin-bottom: 10px;">ID-nr:</div> <div style="border: 1px solid black; height: 50px;">LAB-kobling.</div>			
<p><b>Jeg har lest informasjonen om blodprøveundersøkelsen og samtykker i å delta i denne:</b> <span style="float: right;">Ja: <input type="checkbox"/></span></p>				
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">PRØVETAKINGSDAGEN</div> <p>Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> </td> </tr> </table>			<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">PRØVETAKINGSDAGEN</div> <p>Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p>	<p>Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">PRØVETAKINGSDAGEN</div> <p>Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p>	<p>Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>			
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT</div> <p>Sittende ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Liggende ..... <input type="checkbox"/></p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">RØYKEVANER SISTE UKEN</div> <p>Har du røkt i løpet av siste uke? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Hvor mange sigaretter røkte du?</p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/></p> </td> </tr> </table>			<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT</div> <p>Sittende ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Liggende ..... <input type="checkbox"/></p>	<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">RØYKEVANER SISTE UKEN</div> <p>Har du røkt i løpet av siste uke? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Hvor mange sigaretter røkte du?</p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT</div> <p>Sittende ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Liggende ..... <input type="checkbox"/></p>	<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">RØYKEVANER SISTE UKEN</div> <p>Har du røkt i løpet av siste uke? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Hvor mange sigaretter røkte du?</p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/></p>			
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">MENSTRUASJONSFORHOLD</div> <p>Har du menstruasjon? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Uregelmessig ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Er gravid ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Angi dato for første dag i siste menstruasjon: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">VEKT OG HØYDE</div> <p>Hvor mye veier du i dag? kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Hvor høy er du? cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Er disse målene tatt på legekantoret i dag? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> </td> </tr> </table>			<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">MENSTRUASJONSFORHOLD</div> <p>Har du menstruasjon? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Uregelmessig ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Er gravid ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Angi dato for første dag i siste menstruasjon: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p>	<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">VEKT OG HØYDE</div> <p>Hvor mye veier du i dag? kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Hvor høy er du? cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Er disse målene tatt på legekantoret i dag? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p>
<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">MENSTRUASJONSFORHOLD</div> <p>Har du menstruasjon? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Uregelmessig ..... <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 100px;">Er gravid ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Angi dato for første dag i siste menstruasjon: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; margin-top: 10px;">+</p>	<div style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold; margin-bottom: 5px;">VEKT OG HØYDE</div> <p>Hvor mye veier du i dag? kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Hvor høy er du? cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Er disse målene tatt på legekantoret i dag? <span style="float: right;">Ja ..... <input type="checkbox"/></span></p> <p style="margin-left: 100px;">Nei ..... <input type="checkbox"/></p>			

FUGE. BLOD UTSENDELSE 38 ELLER 39



### MEDISINER I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt P-piller i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Har du i løpet av siste uke brukt hormontabletter/-plaster (østrogen, gestagen) for overgangsalderen?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Har du brukt andre medisiner i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

dag mnd

Preparat navn: .....

(ikke skriv her)

dag mnd

Preparat navn: .....

(ikke skriv her)

### BRUK AV KOSTTILSKUDD I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt tran (flytende) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok tran

dag mnd

Hvor mye tran tok du da?

1 ts     1/2 ss     1+ ss

Har du brukt trankapsler/Omega-3/fiskeolje i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok trankapsel/Omega-3/fiskeolje

dag mnd

Hvor mange tok du da?

1     2     3+  $+$

Navn på preparatet du tok sist:

(ikke skriv her)

Har du brukt soya i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Har du brukt andre kosttilskudd (vitaminer/mineraler) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

(ikke skriv her)

Takk for hjelpen!

## 8.6 Appendiks 6. Vedlagt brosjyre med bilder av de ulike hormonpreparatene

### Bilder av hormoner til bruk i og etter overgangsalderen (østrogen)

Denne brosjyren er et hjelpemiddel for å huske riktig navn på de hormontabletter/plaster du har brukt.

Under bildene er det oppgitt hvilke år disse var i salg. For noen hormontabletter/plaster finnes det esker med samme utseende, men med ulik styrke av hormonene. Vi ber deg tenke nøye gjennom navnet på de hormon-tabletter/plaster du har brukt. Eldre avregistrerte preparater er ikke gjengitt med bilder, det gjelder:

- Nr. 104 **Etifollin** 50 mcg tabletter, solgt fra 1953-2000
- Nr. 121 **Menorest** 37,5 mcg/24t plaster, solgt fra 1996-2002
- Nr. 122 **Menorest** 50 mcg/24t plaster, solgt fra 1996-2002
- Nr. 123 **Menorest** 75 mcg/24t plaster, solgt fra 1996-2002
- Nr. 124 **Menorest** 100 mcg/24t plaster, solgt fra 1996-2002
- Nr. 196 **Primolut** tabletter, solgt fra 1958-
- Nr. 197 **Perlutex** tabletter, solgt fra 1960-
- Nr. 199 **Provera** 5 og 10 mg tabletter, solgt fra 1964-
- Nr. 202 **Diethylstilbøstrol** 0,1 mg tabletter solgt fra 1980-85
- Nr. 204 **Primodos** tabletter solgt fra 1961-74
- Nr. 205 **Østriol** 1 mg tabletter solgt fra 1975-95
- Nr. 206 **Østriol** 0,25 mg tabletter solgt fra 1961-83





Nr. 125  
Solgt fra 1996.



Nr. 136 Vagifem  
Solgt fra 2000

Nr. 126  
Solgt fra 1997.



Nr. 127  
Solgt fra 1997.

Nr. 138  
Climodien  
Solgt fra 2001



Nr. 140 Oestril  
Solgt fra 1999

Nr. 128  
Livial  
Solgt fra 1999



Nr. 141  
Novofem  
Solgt fra 2002



Nr. 143  
Estradot 50 mg

Nr. 142  
Estradot 37,5 mg

Nr. 144  
Estradot 75 mg

Solgt fra 2002

Nr. 145  
Estradot 100 mg



Nr. 130  
Indivina 1mg/2,5 mg  
Solgt fra 2001

Nr. 132  
Indivina 2mg/5 mg  
Solgt fra 2001

Nr. 131  
Indivina 1mg/5 mg  
Solgt fra 2001

Nr. 146  
Estalis  
Solgt fra 2002

Nr. 147  
Estalis Sekvens  
Solgt fra 2003



Nr. 133  
Diviseq  
Solgt fra 2001



Nr. 134  
Climen  
Solgt fra 1999



Nr. 135 Activelle  
Solgt fra 1999



Nr. 148  
Totelle Sekvens  
Solgt fra 2003

## 8.7 Appendiks 7. Godkjenning av prosjektet fra REK sør-øst.



Region:  
REK sør-øst

Saksbehandler:  
Hege Holde Andersson

Telefon:  
22845514

Vår dato:  
15.03.2016

Vår referanse:  
2016/71  
REK sør-øst B

Deres dato:  
12.01.2016

Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Hermund Alne  
Sørlandet sykehus HF

### 2016/71 Hormonelle senvirkninger etter eggstokkbehandling. Finnes det gode nok medikamenter?

**Forskningsansvarlig:** Universitetet i Tromsø, Sørlandet sykehus HF  
**Prosjektleder:** Hermund Alne

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 17.02.2016. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

#### Prosjektomtale

*Hensikten med oppgaven er å kartlegge bruk av hormontilskudd blant EEK (eggstokkreft) opererte kvinner og naturlig postmenopausale kvinner, samt eventuell sammenheng mellom type hormontilskudd og hormonkonsentrasjon i blod. • Er det forskjell i hormonnivå hos EEK opererte kvinner sammenlignet med naturlig postmenopausale kvinner? • Hvor mange bruker hormoner og hvilke typer hormoner brukes hos EEK opererte kvinner og naturlig postmenopausale kvinner? • Vil ulike typer HT gi ulike nivåer av hormoner i blodet hos EEK opererte kvinner og kvinner i naturlig menopause?*

#### Komiteens vurdering

Komiteen har ingen forskningsetiske innvendinger til at prosjektet gjennomføres.

Det søkes om å benytte data fra to tidligere godkjente prosjekter. Det ene prosjekt er gjort blant kvinner behandlet ved Gynekologisk onkologisk avdeling på Radiumhospitalet mellom 1977-2003. Pasientene gjennomgikk kirurgisk fjerning av eggstokkene på et lokalt sykehus eller Radiumhospitalet. De innsamlede data er ikke tidligere analysert med hensyn til å vurdere legemidlenes effekt på hormonnivåer. Det ble innhentet samtykke i forbindelse med opprinnelig datainnsamling. I henhold til helseforskningsloven § 15 kan REK godkjenne ny eller endret bruk av tidligere innsamlet humant biologisk materiale eller helseopplysninger uten at nytt samtykke innhentes. Dette kan bare skje dersom slik forskning er av vesentlig interesse for samfunnet og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivaretatt. Komiteen mener vilkårene for fritak fra samtykkekravet er oppfylt i denne studien, og godkjenner at data fra studien benyttes i den omsøkte studien, uten at det innhentes nytt samtykke fra deltagerne.

Referansegruppe er hentet fra *Kvinner og kreftstudien* som er en populasjonsbasert kohort med hovedsakelig spørreskjema data. Komiteen anser samtykke til *Kvinner og kreftstudien* som dekkende for det omsøkte prosjektet.

Besøksadresse:  
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511  
E-post: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

**Vedtak**

Komiteen godkjenner prosjektet i henhold til helseforskningsloven § 9 og § 33.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden.

Tillatelsen gjelder til 01.06.2016. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 01.06.2021. Opplysningene skal lagres avidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteen gir tillatelse til ny bruk av allerede innsamlede helseopplysninger/biologisk materiale som beskrevet i søknaden, jf. helseforskningsloven § 15.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder ”Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren”

**Sluttmelding og søknad om prosjektendring**

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

**Klageadgang**

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst B. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst B, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Med vennlig hilsen

Grete Dyb  
førsteamanuensis dr. med.  
leder REK sør-øst B

Hege Holde Andersson  
komitésekretær

**Kopi til:**

- Associate professor in pharmacoepidemiology Marit Waaseth, Universitetet i Tromsø
- Seksjonsoverlege Astrid H Liavaag, Sørlandet sykehus HF
- Sørlandet sykehus HF ved øverste administrative ledelse
- Universitetet i Tromsø ved øverste administrative ledelse