



Østrogenbehandling i overgangsalderen

Å bruke eller ikke bruke?

Ingrid Opheim Ølness og Lise Karlsen MK06

Veileder:

Johan Svartberg

Seksjonsoverlege, professor, dr. med.

Endokrinologisk seksjon, Medisinsk klinikk, UNN

og

Endokrinologisk forskingsgruppe, IKM, UiT

Tromsø 06.09. 2011

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag.....	3
2. Introduksjon.....	5
3. Metode.....	5
4. Bakgrunn.....	5
4.1. Fysiologi.....	
4.2. Overgangsalder og symptomer.....	7
4.2.1.1.Hetetokter.....	8
4.2.1.2. Urogenital atrofi.....	9
4.2.1.3.Osteoporose.....	9
4.2.1.4.Blødningsforstyrrelse.....	10
4.2.1.5.Livskvalitet.....	11
4.2.1.6.Demens og kognitive funksjoner.....	11
4.2.1.7.Hjerte/karsykdom.....	11
4.2.1.8. Østrogen og patogenesen av gallestein.....	12
4.3. Hormonbehandling gjennom tidene.....	12
5. Behandling.....	13
5.1. Hormonelle medikamenter.....	14
5.2. Ikke-hormonelle medikamenter.....	15
6. Resultater.....	18
6.1. Hjertekarsykdom.....	18
6.2. Hjerneslag.....	20
6.3. Venøs tromboembolisme.....	21
6.4. Brystcancer.....	22
6.5. Endometriecancer.....	23
6.6. Ovariecancer.....	24
6.7. Lungecancer.....	25
6.8. Demens.....	25
6.9. Hyperlipidemi.....	26
6.10. Galleblæresykdom.....	26
6.11. Hetetokter/vasomotoriske symptomer.....	27
6.12. Frakturer.....	27
6.13. Coloncancer.....	28
6.14. Livskvalitet.....	29
7. Konklusjon.....	30
8. Kilder.....	33

Sammendrag

Vi har skrevet en oppgave hvor vi har gjort et litteraturstudie av hormonbehandling i overgangsalderen. Vi tok utgangspunkt i en problemstilling hvor vi ønsket å se på eventuelle fordeler ved bruk av hormontilskudd og risikoen for uheldige effekter i etterkant av behandlingen. I tillegg til å lese artikler fra PubMed har vi også tatt i bruk relevant faglitteratur.

Spørsmålet om hormonbehandling er på ingen måte svarthvit. Hormonbehandling er ansett som et effektivt medikament som forhindrer vasomotoriske symptomer, osteoporose og urogenitale plager. På den andre siden er HRT (hormon replacement therapy) vist å kunne assosieres med en rekke sykdommer og tilstander som enkelte typer kreft, slag, tromboembolisme og galleblæresykdom.

Retningslinjene i dag varierer med nasjonalitet og geografi. HRT er anbefalt hos kvinner med moderat til alvorlige menopausale symptomer. Men retningslinjene understreker viktigheten av et nært legepasientsamarbeid som forutsetter en nøye gjennomgang av kvinnens helse samt risikomomenter i forkant av behandlingen. Det er også viktig å ta i betraktning kvinnens alder ved oppstart av hormonbehandling da forskningen kan tyde på at å starte med HRT mer enn 10 år etter menopause er lite gunstig

Det er i dag global enighet om at HRT ikke skal benyttes som forebygging mot hjertekarsykdom eller slag. I USA benyttes HRT i mange tilfeller som osteoporoseprofylakse mens vi i Europa virker vi å ha et litt mer kritisk syn på hormonbehandling. Statens legemiddelverk, NoMA, anbefaler ikke HRT som førstehåndspreparat for forebygging av osteoporose.

HRT er og vil fortsette å være viktig i behandlingen av menopausale symptomer da overgangsplagene spiller en betydelig rolle i forhold til den enkelte kvinnes livskvalitet.

HRT anbefales ikke som forebygging av kronisk sykdom. Men selv om det finnes en økt risiko for enkelte cancertyper og kardiovaskulære hendelser, så er den absolutte risikoen for disse utfallene lave, særlig i den alderen der de aller fleste har behov for symptomlindring.

Kvinner med økt risiko for hjertekarsykdom og brystcancer, eller kvinner som har hatt gallesykdom, skal ikke benytte HRT. Det skal alltid gjøres en helhetsvurdering i samarbeid med lege før oppstart av HRT noe som optimaliserer den enkelte kvinnes utbytte av hormonbehandling samt minimerer risiko for uheldige bivirkninger.

Introduksjon

Menopause, som er en del av livet for alle kvinner, er forbundet med både mystikk og fordommer. Det er i dag snart 50 år siden man startet å behandle kvinner med østrogen for å redusere symptomer, og inntil nylig var det omtrent en selvfølge at de fleste kvinner skulle bruke østrogen under og etter menopause. Pendelen har dog svingt og i kjølevannet av nyere forskning som viser til økt risiko for blant annet brystcancer og hjerte-karsykdom, er man i dag mye mer restriktiv enn tidligere. I denne oppgaven har vi gjort en gjennomgang av både historisk og aktuell litteratur vedrørende østrogenbehandling hos postmenopausale kvinner og stilt spørsmålet: Hvilke positive og negative effekter har østrogen på den aldrende kvinne, og kan man få en fin overgangsalder uten bruk av hormonterapi?

Metode

Vi har skrevet en litteraturstudie basert på både historisk og aktuell forskning. Vi har først og fremst gjort systematiske søk på PubMed for å finne relevant litteratur, men også brukt aktuell faglitteratur.

Bakgrunn

Fysiologi

Østrogen

Østrogen er en gruppe steroidhormoner og er fellesbetegnelsen for østradiol, østron og østriol. Østrogenreseptoren har høyere affinitet for østradiol enn for østron og østriol og østradiol er derfor det mest effektive østroget.

Hos kvinner er det i hovedsak ovariene som står for østrogenproduksjonen. Små mengder skilles også ut fra binyrebarken. Østradiol sekreses i store mengder fra ovariene. Østron produseres også i ovariene, men dannes hovedsakelig i perifert vev fra androgener som skilles ut fra binyrebarken. Østriol omdannes fra både østradiol og østron i leveren. Østradiol er 12 ganger så potent som østron og 80 ganger så potent som østriol.

Progestiner

Det viktigste progestinet er progesteron. Progesteron dannes i corpus luteum etter eggløsingen.

Syntesen av progesteron og østrogen

Både progesteron og østrogen er steroidhormoner som først og fremst syntetiseres fra kolesterol i blodet. Først dannes testosteron og progesteron. Deretter, i den follikulære fasen av ovariesyklusen, omdannes testosteron og progesteron til østrogen. Denne omdanningen utføres av granulosa cellene. I lutealfasen finner vi det høyeste nivået av progesteron. Dette skyldes at produksjonen av progesteron er så høy at det overgår kroppens evner til å omdanne progesteron til østrogen.

Både østrogen og progesteron sirkulerer i blodet bundet til plasmaalbumin eller spesielle steroidbindende globuliner, fremst sex hormone-binding globulin (SHBG).

Østrogens funksjoner

I barndommen skilles det ut kun små mengder østrogen. I puberteten blir ovariene påvirket av gonadotrope hormoner (GnRH) fra hypothalamus. Dette stimulerer til frisetting av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysen som fører til en økt produksjon av østrogen. På dette tidspunktet vokser uterus, egglederne og vagina i størrelse. Det deponeres mer fett i mons pubis og ytre og indre kjønnslepper vokser. Østrogenpåvirkningen fører også til at vaginalslimhinnen forandres fra kubisk epitel til flerlaget epitel, noe som gjør den mer resistent mot infeksjoner og traume.

Videre fører østrogen til at antall kjertler i egglederne øker og at cellene utvikler cilier. Det stromale vevet i brystene tiltar og melkegangsystemet utvikles.

Østrogen har også en viss effekt på skjelettet ved å inhibere osteoklaster som bryter ned skjelettet. På den måten stimulerer østrogen til beinvekst. I tillegg fører østrogen til at epifyseskivene etter hvert lukkes.

Progesterons funksjoner

Progesterons viktigste oppgave er å sørge for sekretoriske forandringer i livmoren i andre halvdel av menstruasjonssyklusen. På den måten blir livmoren klar for å motta et befruktet egg. I tillegg virker progesteron relakserende på muskulaturen i livmoren som forhindrer at det befruktete egget frastøtes. Progesteron har også effekt på brystene ved å fremme proliferasjon av cellene som kler alveolene, slik at alveolene blir større og sekretoriske.

(1)

Østrogenreseptorer (ER)

Østrogenreseptorer tilhører kjernereseptorfamilien. Fram til 1996 trodde man at det bare fantes en type østrogenreseptorer. I dag vet man imidlertid at det fins to typer østrogenreseptorer, ER α og ER β . Det er kun 3% DNA ulikheter som skiller dem.

ER α og ER β finnes i mange typer vev rundt om i kroppen. I enkelte vev er reseptorene uttrykt i like stor grad, mens i andre vev dominerer den ene over den andre.

ER α er uttrykt i uterus, prostata (stroma), ovarier (teaceller), testikler (leydig), epididymis, beinvev, brystvev, hjerne, lever og fettvev.

ER β er uttrykt hovedsakelig i kolon, prostata (epitelceller), testikler, ovarier (granulosaceller), beinmarg, spyttkjertler, endotelceller og hjernevev.

Både ER α og ER β finnes i CNS. Dyreforsøk har vist av ER α hovedsakelig uttrykkes i de områdene av CNS som er involvert i kontroll av reproduksjon, som hypothalamus, mens ER β er spredt over et større område av CNS. (2)

Overgangsalder og symptomer

Overgangsalderen, også kalt klimakteriet eller perimenopausen, omfatter noen år før og etter menopausen. Denne perioden identifiseres klinisk av stadig mer uregelmessige blødninger med kortere eller lengre intervaller. Menopausen er tidspunktet for en kvinnes siste menstruasjon, og kan defineres tolv måneder etter amenoré. Median alder for menopause er 52,9 år (3). Tidspunkt for når menopause inntre er avhengig av flere faktorer som arv, alder ved menarke, røyking og kroppsvekt. Også hemmet vekst i fosterlivet og liten vektøkning og sult i barndommen, kan være assosiert med tidlig menopause. Mens amming, gode kognitive evner i barndommen og økende paritet, øker alderen for menopause. Overgangsalderen vil også inntre umiddelbart etter fjerning av begge ovariene; climacterium praecox (4).

Tilstanden kan fysiologisk forklares dels som sviktende follikkelfunksjon i ovariene og dels ved aldersbetingede nevroendokrine endringer (3). Ovariene blir mer og mer ufunksjonell, og det er færre granulosaceller til å produsere hemmende inhibin. Dermed stiger FSH mens LH forblir uforandret. Etter hvert avtar østrogenproduksjonen fra folliklene, og når østrogennivåene er for lave til å bygge opp endometriet i livmoren, så opphører

menstruasjonen og menopausen er et faktum. Postmenopausalt øker LH, og høye serumnivåer av FSH og LH og lave nivåer av østradiol er et tegn på at menopausen har inntrådt. De primære steroidproduktene som produseres postmenopausalt i ovariene er androstenedione og testosteron. Aromatisering av androstenedione fra binyrer og ovarier til østron i perifert fettvev, er den viktigste kilde til østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner (5).

Det er fortsatt ikke fullt kjent hva som setter i gang klimakteriet, men en teori er at oppbrukte primærfollikler har nedsatt sensitivitet for gonadotropiner, som dermed trigger endringer i hypothalamus og hypofysen. Det er også en del som tyder på at det starter med aldersforandringer i sentralnervesystemet, og at follikkeldegenerasjonen er et resultat av endret nervesignal fra hypothalamus (4).

Overgangsalderen er en fase i livet med endokrinologiske, somatiske og psykologiske endringer. En del av disse endringene kan gi opphav til subjektive ubehag.

Hetetokter

Hetetokter er det vanligste symptomet på klimakteriet og 80 % av kvinnene angir å være plaget i årene etter menopause (3). Prevalensen er høyest det første året etter menopause, og de aller fleste vil oppleve at hetetoktene opphører innen fem år. Noen forblir plaget etter fylte 60 år (4).

En hetetokt er en subjektiv oppfattelse av intens varme i overkroppen som typisk varer i fire minutter, men kan variere i varighet fra tretti sekunder til fem minutter. Under disse anfallene kan man ha palpitasjoner eller hodepine, og ofte også føle svakhet, svimmelhet og nærsynkope. Anfallene ender vanligvis med svette, iblant voldsom svette og kuldefølelse. Hetetoktene er mer intense om natten og i forbindelse med stress (4).

Hetetoktene oppstår ved normal kroppstemperatur og disse anfallene har sammenheng med støtvis utskillelse av LH (3). (Kronenberg et al 2008) fremmer en teori om at årsaken til hetetokter er en akutt og signifikant reduksjon i østrogennivået i stedet for hypoøstrogenemi i seg selv. Dette vil være årsaken til anfallene uavhengig av hva som er årsaken til menopause; naturlig, kirurgisk eller bruk av GnRH agonist.

(Monga et al 2011) beskriver hetetokter som kutan vasodilatasjon som gir et ufunksjonelt varmetap, og at sympatisk innervering av blodkarene i huden er forhindret hos kvinner som opplever hetetokter.

Hetetoktene avtar i frekvens og intensitet med alderen, i motsetning til andre følger av overgangsalderen (5). Kvinner med høyere utdanning har færre symptomer, mens røyking og overvekt predisponerer for hyppigere og kraftigere hetetokter (6). Mens andre fremmer at lav høyde og vekt disponerer for symptomer (3). (Kronenberg et al 2008) angir at overvektige kvinner har tendens til å være mindre plaget med hetetokter, og at dette kan skyldes økt østrogenproduksjon i ekstraglandulært vev, og dermed økte nivåer av sirkulerende østradiol.

Urogenital atrofi

Urogenital atrofi er vanlig og rammer 25 % av kvinner, selv om de bruker systemisk østrogenbehandling (4). Vagina, vulva og uretra har samme embryologiske opphav, og alle organene har østrogen og progesteron reseptorer. Redusert østrogen etter menopause fører til at vaginalslimhinnen blir blek, tynn og mindre vaskularisert. Vagina mister også sin ruhet, og blir kortere og mindre elastisk ettersom kollagen brytes ned. Melkesyrebakterier i skjeden metaboliserer glykogen for å opprettholde en sur pH. Postmenopausalt inneholder epitelcellene færre glykogenlagre. Dermed bli slimhinnen mer sårbar for infeksjon og rifter (5). Vaginal atrofi blir klinisk synlig 4-5 år etter menopause. Både subjektive plager og objektive forandringer er til stede hos 25-50 % av postmenopausale kvinner, og insidensen er sannsynligvis underrapportert (8).

Postmenopausalt reduseres væskesekresjonen i vagina og gir opplevelse av tørrhet. Dette kan gi symptomer som smerte under samleie, kløe, utflod, brennende følelse i underlivet og blødning. Atrofi av slimhinnene i urinblæren og uretra kan gi økt risiko for uretritt og cystitt med dysuri, stressinkontinens og dyspareuni (5).

Antall kvinner som får urininkontinens øker med alderen. I USA økte prevalensen fra 28 % for kvinner 30-39 år til 55 % for kvinner i alderen 80-90 år. 18 % av disse rapporterer store plager med urininkontinens (9).

Osteoporose

Osteoporose defineres som en systemisk skjelettsykdom, som karakteriseres av redusert knokkelstyrke, som øker risikoen for brudd. Knokkelstyrken er definert av bentettheten og benkvaliteten, det vil si arkitekturen, omdanningen, opphopning av bruddskader og mineraliseringen. De vanligste bruddene ved osteoporose er lårhalsbrudd, vertebrakompresjon og håndleddsbrudd. De fleste brudd hos kvinner oppstår ved 75-79 års alder (10). Lårhalsbrudd gir økt mortalitet, og mortaliteten året etter bruddet er ca, 30 %. Av de som

overlever etter lårhalsbrudd, så vil halvparten av disse ikke klare å oppnå samme funksjonsnivå som før bruddet. Med en stadig økende eldre befolkning, og de fleste av disse er eldre kvinner, byr dette på en voksende økonomisk og klinisk utfordring (4).

Osteoporose er vanligere blant kvinner enn menn, og en av tre kvinner rammes (4). Postmenopausal østrogenmangel fører til økt demineralisering og benresorpsjon, og er derfor en viktig faktor i utviklingen av osteopeni/osteoporose. Sammenhengen mellom lave ovariehormoner og økt beintap har vært kjent siden 1941 da Albright og kollegaer gav ut en rapport som hevdet at dietylstilbestrol virket stimulerende på beindannelse. (11)

Ovariehormonene spiller en sentral rolle i beinutvikling og homeostase. Østrogen kontrollerer balansen mellom osteoblaster og osteoclaster og østrogenmangel fører derfor til ubalanse mellom beindannelse og beinresorpsjon, slik at mengden bein som destrueres overgår nydanning. Østrogen virker hovedsakelig via intracellulære østrogenreseptorer α og β . Andre reseptorer lokalisert i plasmamembranen regulerer intracellulære signalkaskader og medierer hurtige effekter som ikke involverer genomaktivering. $ER\alpha$ og $ER\beta$ er uttrykt i mange ulike vevstyper, men særlig i bein og brusk. Reseptorene finnes i osteoblaster, osteoclaster, osteocytter, kondrocytter og i selve beinmargen. Østrogen inhiberer apoptose hos osteoblastene. I tillegg regulerer østrogen dannelse, aktivitet og levetiden til osteoclaster. Til sammen er alle disse mekanismene med på å forklare den økte beinresorpsjonen i menopausen.

Blødningsforstyrrelse

Uregelmessige blødninger er vanligst i den perimenopausale fasen da follikkelfunksjonen begynner å svikte og anovulatoriske sykluser omveksler med ovulatoriske sykluser. Blødning etter menopause er mindre vanlig med mindre kvinnen bruker hormonbehandling. Overvektige kvinner har større risiko for postmenopausale blødninger grunnet økt mengde sirkulerende østron i blodet. Det er viktig å utelukke malignitet ved postmenopausale blødninger (5).

Livskvalitet

Psykiske symptomer som ofte tilskrives overgangsalderen er nedstemthet, angst, irritabilitet, humørsvingninger, slitenhet og mangel på energi. Også søvnløshet, irritasjon og nedsatt konsentrasjonsevne er plager som man forbinder men denne tiden. Det er manglende dokumentasjon rundt årsakssammenhengen.

En europeisk studie viste at middelaldrende kvinner så på overgangsalderen som en tid som førte til endringer i humør og seksuelle forandringer som hindret deres seksualliv. Og deres mentale og seksuelle selvfølelse hadde betydning for selvbilde og livskvaliteten (12). De vanligste problemene rundt kvinners seksualitet er liten sexlyst (43%) vanskeligheter med vaginal lubrikasjon (39%) og manglende evne til å få orgasme (34%) (13).

Demens og kognitiv funksjon

Den naturlige menopause er ikke assosiert med uttalte kognitive forandringer. Like fullt er hjernen et viktig målorgan for østrogen, direkte, og indirekte via blodkar og immunsystemet. Mange av østrogens virkninger på hjernen er potensielt viktig for kognitive forandringer som oppstår etter menopausen. Per i dag har man imidlertid for få klinisk beviser til å dra noen klar konklusjon. På den andre siden finnes det nok forskningsbasert materiale til å kunne beskrive de viktigste effektene av østrogen på hjernen. Østrogen påvirker blant annet neurogenesen og bedrer episodisk hukommelse. Østrogen forhindrer apoptose og beskytter nevronene mot betaamyloid, oksidativt stress og ischemi.

Hjerte-kar sykdom

Klimakteriesymptomer som hetetokter er assosiert med en kortvarig økning i blodtrykk, men man vet ikke om dette kan ha sammenheng med kronisk hypertensjon senere i livet. (14) Forskning viser at prevalensen av hypertensjon hos postmenopausale kvinner stiger fra 35% i starten av menopausen til hele 75% etter fylte 75 år. (15) En teori for dette er at mangel på østrogen fører til redusert elastisitet i de store arteriene som igjen fører til økt blodtrykk og senere kronisk hypertensjon.

Redusert østrogen er også antatt å spille en rolle i forhold til utvikling av aterosklerotiske plakk, via nettopp redusert vasodilatasjon, men også ved økt uttrykk av adhesjonsmolekyler for sirkulerende leukocytter. (16)

Østrogen og patogenesen av gallesteiner

Kolesterolsteinene står for ca 75-80% av alle gallesteiner. Galle er en kompleks blanding av lipider og gallesyre. Kolesterol er i utgangspunktet svært uløselig og er fullstendig avhengig av gallesyre og fosfolipider for å øke løseligheten. En forutsetning for dannelse av kolesterolsteiner er at gallen som skilles ut fra leveren inneholder mye kolesterol. Østrogen øker leverens opptak av lipoproteiner og dermed gallens innhold av kolesterol. Videre reduserer østrogen gallesyresyntesen, endrer gallesyresammensetningen og stimulerer til kolesterolesterifisering. (1)

Hormonbehandling gjennom tidene

På 18- og 1900-tallet ble overgangsalderen betraktet som en fysiologisk krise. Det ble gjort flere kreative forsøk på å "behandle" overgangsalderen, blant annet ved å tørke og pulverisere ovarier fra kyr, og deretter pakke produktet sammen til små tabletter som man kalte Ovarin. Anbefalt dose var fra 8 til 24 tabletter tre ganger i døgnet.

Da man på trettitallet oppdaget at kvinnens urin inneholdt østrogenprodukter, startet man å isolere østrogen fra hesturin. Dette produktet kalte man premarin, en forkortelse for PREgnant MAREs urIN. (17)

I 1938 publiserte engelskmannen Charles Dodds den biokjemiske formelen for det syntetiske østrogenet dietylstilbestrol som førte til en massiv søknadsstrøm fra farmasøytiske selskaper til amerikanske Food and Drug administration (FDA) om å få markedsføre produktet. Innen utgangen av 1942 var det tillatt å selge både dietylstilbestrol og premarin som behandling for overgangssymptomer. Fra 1940 ble det utgitt en rekke bøker som beskrev fordeler ved bruk av østrogenbehandling i overgangsalderen. Disse var i stor grad med på å fremme salget av østrogenprodukter. Fra 1945 til 1975 hadde antallet kvinner som brukte østrogentilskudd tredoblet seg. I 1975 ble det utskrevet hele 28 millioner resepter på medikamenter som inneholdt østrogen. (18)

Østrogensalget hadde en bratt kurve oppover helt fram til slutten av 70tallet da det ble kjent at postmenopausale kvinner som brukte østrogentilskudd hadde økt risiko for endometrie-cancer. I kjølevannet av disse rapportene bestemte FDA at alle østrogenprodukter inkludert antikonsepsjonsmidler skulle merkes med advarsler om potensielle skadelige bivirkninger.

Etter hvert kom imidlertid nye beviser om at østrogen i kombinasjon med progesteron ikke var farlig fordi progesteronkomponenten beskyttet mot endometrieforandringer. Dermed fortsatte østrogensalget å stige gjennom 80- og 90-tallet. (17)

I 1985 rapporterte en ny studie, The Framingham, med at postmenopausal østrogenbruk førte til 50% økt risiko for hjertekarsykdom og dobbelt risiko for cerebrovaskulær sykdom (19). Denne observasjonen var stikk i strid med tidligere studier blant annet Nurses Health Study rapport, som kunne vise til hele 50% lavere risiko for hjertekarsykdom hos postmenopausale kvinner som hadde brukt østrogenilskudd. (20)

I de påfølgende årene ble det utført flere kohortstudier som bekreftet resultatet fra Nurses Health studien, blant annet Lipid Research Clinics Follow-up, Leisure World Study og Kaiser Permanente program (17).

Da Barrett-Connor og Bush i 1991 gjorde en gjennomgang av aktuell forskning på sammenhengen mellom østrogenbruk og hjertekarsykdom kom det midlertid fram at resultatet av studiene kunne settes i klar sammenheng med at kvinnene i østrogengruppen hadde høyere sosial status, var slankere og høyere utdannet enn sine medsøstre som ikke brukte østrogenilskudd. Man kunne dermed konkludere med at resultatene fra Nurses Health studien kanskje ikke var til å stole på. (17)

Den første store kliniske studien designet for å vurdere effekten av hormonterapi hos pasienter med hjertekarsykdom var Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) fra 1991. (21) HERS inkluderte kvinner med allerede etablert hjertekarsykdom og konkluderte med at kombinert behandling med østrogen og progesteron ikke reduserte antall tilfeller av hjertekarsykdom. Det ble raskt klart at det var behov for å designe en større studie som involverte friske postmenopausale kvinner. Studien ble kalt Womens Health Initiativ (WHI) og ble på mange måter den viktigste enkeltfaktoren til å endre det etablerte synet i forhold til østrogenbehandling.

Behandling

Hormonelle medikamenter

Det er viktig å påpeke at overgangsalderen er en fysiologisk prosess og ingen sykdom som alltid må behandles. De aller fleste trenger ingen behandling, men behandling er aktuelt hos kvinner som ønsker å mildne subjektive symptomer.

Hormonbehandling, ”hormone replacement therapy” (HRT), er østrogenbaserte produkter som kommer i ulike styrker og administreringsmåter. Progestogen tilføres kvinner som ikke har fjernet sin uterus, og disse kan gis syklisk eller kontinuerlig. Årsaken til at man gir progestogen til ikke-hysterektomerte kvinner, er for å redusere den økte risikoen for endometriehyperplasi og karsinom under østrogenbehandling. Progestogenet som benyttes i dag er nesten utelukkende syntetisk og utvinnes fra planter. Ved HRT benyttes naturlig østrogen som består av østradiol, østron og østriol (4). Østrogenpreparater inneholder i dag plantederivert 17 β -østradiol som er likt det endogene østrogenet (22). Conjugated equine oestrogen (CEE), som utvinnes fra urinen til drektige hopper, regnes også som naturlig og inneholder 50-65 % østronsulfat og den resterende andelen er equine østrogen.

Ulike administreringsmåter benyttes i dagens behandling av postmenopausale kvinner: oralt, transdermalt (krem og plaster) og vaginalt (4). Dersom østrogen gis sammen med syklisk gestagen, vil kvinnen oppleve regelmessige seponeringsblødninger. Østrogen og gestagen i fast kombinasjon gir ikke månedlige blødninger, og anbefales når det har gått mer enn ett år siden menopause. Rent gestagen kan gis syklisk når kvinne fortsatt har endogen østrogenproduksjon for å regulere menstruasjonsblødningene og symptomlindre. Østrogener alene anbefales kun til hysterektomerte kvinner.

I dag er hovedindikasjon for å starte systemisk østrogenbehandling, menopausale symptomer som helst skal korttidsbehandles i mindre enn fem år. Østradiol er det østrogenet som anbefales ved generelle klimakterielle plager (3).

I motsetning til hetetokter, så er urinveissymptomer progredierende og trenger ofte behandling. Målet med behandlingen er å gjenopprette urogenital fysiologi og lette symptomer. Østrogenterapi senker vaginal pH, gjør epitelet tykkere, øker blodgjennomstrømmingen og bedrer den vaginale lubrikasjonen. Gjenoppbygging av urogenital fysiologi vil bedre tørrhet, dyspareuni, blødningstendens, inflammasjon og tendens

til økt utflod. En metaanalyse av 58 studier viste at 75 % av kvinnene som brukte systemisk HRT fikk dempet sin vaginale atrofi, men samtidig betød det at 10-25 % av kvinnene fortsatt hadde symptomer. På grunn av dette og på grunn av bivirkningsprofilen til systemisk HRT, er ikke oral/transdermal HRT anbefalt til kvinner med bare urogenitale symptomer. Da er lokal østrogen terapi å foretrekke. Denne behandlingen kan gis som tablett, vagitorier, krem eller vaginalringer, og kan inneholde CEE, østradiol eller østron. CEE og østradiol har vist seg å stimulere endometriet avhengig av hvor store doser som gis. Men dersom lokale østrogenpreparater brukes riktig, så er det ikke nødvendig å bruke progestogener i tillegg for å beskytte endometriet. Det skal dog sies at det foreløpig ikke finnes data på behandling i over ett år. Det er per i dag ikke noen retningslinjer som sier noe om hvor lenge man kan behandles med lokal terapi. Noen kvinner merker lindring av symptomene etter tre uker, mens andre ikke har effekt før etter 4-6 uker.

Ingen studier har vist noe økning i tromboemboliske hendelser eller flere tilfeller av metastaser hos kvinner med tidligere brystcancer. Det er til nå ingen holdepunkter for alvorlige langtidseffekter (8).

Ikke-hormonelle medikamenter

Planteøstrogener (fytoøstrogener) har etter hvert blitt et populært alternativ til østrogenpreparater. Disse er naturlige kjemiske forbindelser fra planter og har strukturell likhet med østrogener. De kan påvirke østrogenreseptorer, men virkningen er betydelig svakere enn for østradiol. De tilhører kjemiske grupper som isoflavoner, stilbener, flavinoider og lignaner, og planteøstrogene kommer fra blant annet soya, rødkløver, linfrø, humle, nattlys og klaseormdrue. Virkningsmekanismen er komplisert da de kan både stimulere og hemme østrogenreseptorene. Forskningsresultater er vanskelig å sammenligne (metaanalyse) grunnet store ulikheter fra studiene med tanke på valg av preparater, doser og inkluderingskriterier, og langvarige studier mangler. Det har vist seg en varierende, men betydelig effekt av placebobehandling (1-59 %). Ingen planteøstrogener viste seg å ha uheldig innvirkning på endometriet i en oppfølgingstid på inntil to år. Men det er fortsatt usikkert hvorvidt disse medikamentene kan ha effekt på forekomst av cancer, men kvinner som har cancer som kan påvirkes av østrogen bør unngå bruk av planteøstrogener. Det er ingen vitenskapelige holdepunkter for at tilskudd av planteøstrogener har særlig effekt på hetetokter og nattesvette hos postmenopausale kvinner. Ingen produkter med planteøstrogener er foreløpig godkjent som legemiddel i Norge (23).

Tibolon er et syntetisk steroid med både østrogen, gestagen og androgen effekt. Medikamentet omdannes i kroppen til tre aktive metabolitter. To av disse, 3 α -hydroksytibolon og 3 β -hydroksytibolon, har østrogen effekt. Den tredje, delta4-isomeren, har progestogen og androgen effekt. Vanlig dosering er 2,5 mg tibolon daglig og indikasjon for behandling er å dempe postmenopausale plager og som osteoporoseprofylakse der andre godkjente profylaktiske medikamenter er kontraindisert (3, 24). Medikamentet bevarer beintettheten, reduserer tilfeller med hetetokter og kan øke libido og vaginal lubrikasjon. Samtidig senkes nivåene av HDL, kolesterol og triglycider, mens tibolon har liten effekt på LDL. En randomisert, placebokontrollert studie med eldre osteoporotiske kvinner viste at tibolon reduserer risikoen for beinbrudd, og muligens også reduksjon i risiko for kolon cancer. Denne reduksjonen var av samme størrelse som ved bruk av østrogen, bisfosfonater og raloxifen. Studien ble avsluttet tidligere enn planlagt fordi tibolon viste økt risiko for slag (relativ hazard, 2,19; 95 % KI, 1,14-4,23). Denne studien fant også at tibolon reduserte risikoen for brystcancer (relativ hazard 0,19; 95% KI, 0,13-0,80). Derimot rapporterte ”million women study” at bruk av tibolon i opp til fem år, sammenlignet med dem som ikke brukte hormonterapi, økte risikoen for brystcancer (25). En annen, dobbeltblind, randomisert studie inkluderte kvinner under 75 år, som var kirurgisk behandlet for brystcancer og som hadde vasomotoriske symptomer. Resultatet der var at bruk av tibolon økte risikoen for residiv av brystcancer i en befolkning som for det meste var under adjuvant, systemisk terapi mot brystcancer (26). I dag er tibolon kontraindisert hos kvinner med kjent, tidligere eller mistenkt brystcancer. Medikamentet skal heller ikke brukes av kvinner med kjent eller pågående venøs eller arteriell tromboemolisk sykdom (24).

Gabapentin er en γ -aminobutyric syreanalog som brukes blant annet til å behandle epilepsi, nevrogen smerte og migrene. Ved en dose på 900 mg per dag reduseres frekvensen av hetetokter med gjennomsnittlig 50% (4). Bivirkninger er munntørrehet, svimmelhet og somnolens.

En metaanalyse av ikke-hormonelle terapiformer mot menopausale hetetokter inkluderte 43 studier av alle engelskspråklige, publiserte, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene som fantes om dette (totalt 4249). I to studier med gabapentin ble daglige hetetokter redusert sammenlignet med placebo (-2,05; 95 % KI -2,80 til -1,30). Samme studie inkluderte også klonidin, selektive seretonin reopptakshemmere (SSRI) og seretonin og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) (7). Klonidin er en sentralstimulerende α -adrenoreseptoragonist, og var opprinnelig ment som et antihypertensiva. Den har i noen studier vist en begrenset

virkning ved hetetokter som kommer ved tamoxifenbehandling. Forskningsresultatene er motstridende (4). Fire studier med klonidin viste reduksjon i hetetokter i metaanalysen (-0,95; 95% KI -1,44 til -0,47) (7).

SSRI og SNRI er opprinnelig antidepressiver. En studie viste ingen effekt ved bruk av setralin, men en annen studie fant derimot en 65% reduksjon ved bruk av venlafaxine. Det skal også sies at ved samme studie opplevde placebogrupen en 50% reduksjon av hetetokter (3).

Det er per nå få studier på ikke-hormonell preparater, og disse studiene er mangelfulle og lite generaliserbare. Grunnet mange plagsomme bivirkninger og noe høyere kostnader er det en del kvinner som ikke vil bruke disse ikke-hormonelle medikamentene.

De reduserer ikke hyppigheten og frekvensen av hetetokter like effektivt som østrogen, men kan være nyttig for kvinner som er svært plaget med menopausale symptomer, men som av en eller annen grunn ikke kan eller bør bruke østrogenpreparater.

Akupunktur er en raskt voksende komplementær medisin som stadig flere tar i bruk. Selv om hetetokter i dag ikke er indikasjon for akupunktur, så har klinisk erfaring og noen pilotstudier angitt at det kan ha en positiv effekt. Derimot viste en prospektiv, randomisert, enkeltblind, bløff-kontrollert klinisk studie med 103 deltakere, tegn til at medisinsk akupunktur ikke var noe bedre til å redusere hetetokter enn falsk akupunktur. I fem uker, to ganger i uken, fikk den ene gruppen medisinsk akupunktur mens den andre gruppen fikk bløff-akupunktur. Daglige spørreskjema ble utfylt og ved uke 6 hadde gruppen som fikk medisinsk akupunktur 60 % gjenværende hetetokter, mens bløff-gruppen rapporterte 62 % hetetokter sammenlignet med før behandlingsstart. Ved uke 12, syv uker etter at akupunkturbehandlingen ble avsluttet, ble det rapportert resterende hetetokter på 73 % i medisinsk akupunktur gruppen sammenlignet med 55 % i bløff-gruppen. På den positive siden ble det ikke rapportert noen ugunstige effekter av behandlingen i noen av gruppene. Igjen viser det seg at man ikke skal undervurdere effekten av placebo (27).

Resultater

Hjertekarsykdom

Med noen unntak er det meste av tilgjengelig data på postmenopausal østrogentilskudd og hjertekarsykdom basert på observasjonsstudier. I tillegg er de fleste eldre studiene gjort med “unopposed østrogen”, altså østrogentilskudd uten tillegg av progesteron. (28)

Mellom 1978 og 1990 ble det gjort ikke mindre enn 24 studier som så på sammenhengen mellom østrogenbruk og hjertekarsykdom. Uavhengig av studiedesign fant tolv av tjuetru studier 20% risikoreduksjon for hjertekarsykdom ved østrogenbruk. Syv studier fant 50% risikoreduksjon for hjertekarsykdom hos østrogenbrukere. Fem av åtte kohortstudier fant statistisk signifikant reduksjon av hjertekarsykdom hos østrogenbrukere, fra 46% til 84%. Tre studier fant ingen eller liten risikoreduksjon for hjertekarsykdom hos østrogenbrukere. Fire studier kunne påvise sammenheng mellom hormonterapi og økt risiko for hjertekarsykdom, men kun en av fire var statistisk signifikant. Dette var ”The Framingham study” fra 1985. (28)

Kort oppsummert viste 11 av 24 publiserte studier mellom 1978 og 1990 statistisk signifikant reduksjon av hjertekarsykdom blant postmenopausale kvinner som brukte østrogentilskudd. De fleste av studiene var observasjonsstudier. Da man startet å se etter hvilken type kvinner som brukte østrogentilskudd i overgangsalderen fant man at slanke, høyt utdannede, hvite kvinner fra øvre middelklasse var i betydelig overtall.

(28)

Som tidligere nevnt var HERS den første kliniske studien designet for å se på effekten av østrogen og progesteron hos postmenopausale kvinner med etablert hjertekarsykdom. Studien inkluderte 2763 kvinner mellom 55 og 80 år med intakt uterus. Kvinnene ble randomisert til å få enten kombinert østrogen og progesteron eller placebo. Oppfølgingstiden var i gjennomsnitt 4,1 år. HERS konkluderte med at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom hormon og placebogruppen. Hhv 172 og 176 kvinner fikk hjerteinfarkt eller hjertekarsykdom med døden som utfall. Dette til tross for en 11% reduksjon i LDL- og 10% økning i HDLnivåene hos hormonterapigruppen. (21)

I 1991-1992 designet amerikanerne WHI, en klinisk randomisert dobbeltblind studie for å observere fordeler og ulemper ved bruk av hormonterapi hos postmenopausale kvinner. 16 809 kvinner mellom 50 og 79 år deltok i studien. Primærmålet var å se på effekten av østrogen, alene og i kombinasjon med progestogen, på hjertekarsykdom og invasiv brystcancer. Studien ble avsluttet i mai 2002, tre år tidligere enn planlagt, pga en ikke-signifikant økning i insidens av brystcancer og en signifikant økning i insidensen av hjerteinfarkt, tromboembolisme og slag. Oppfølgingstiden var gjennomsnittlig 5,2 år.

De endelige resultatene var oppsiktsvekkende med hazard ratio (HR) for hjertekarsykdom 1,29 (95% konfidensintervall 1,02-1,63), slag 1,41 (1,07-1,85) og lungeemboli 2,12 (1,39-3,25). (29)

WHI studien med østrogen alene ble stoppet etter 7,1 års oppfølging og inkluderte kvinner med tidligere utført hysterectomi. Resultatet var ingen statistisk signifikant økt eller redusert risiko for hjertekarsykdom ved bruk av østrogentilskudd hos postmenopausale kvinner. (30)

I etterkant av studien har WHI fått mye kritikk, mest av alt grunnet den unaturlige høye alderen til studiedeltakerne. Over 60 % av deltakerne var fylte 60 år da de ble rekruttert, gjennomsnittlig 12 til 15 år etter menopause. En stor andel av kvinnene var overvektig og nesten halvparten av deltakerne var tidligere røykere.

Selv om originaldata fra WHI viste økt risiko for hjertekarsykdom blant østrogenbrukere, har senere analyser av WHI data stadfestet at kvinner som initierte behandlingen innen 10 år etter menopause hadde redusert risiko for hjerteinfarkt (31) Til sammen var disse analysene med på å danne en ny hypotese – tidslinjeteorien.

Tidslinjehypotesen sier at oppstart av hormonterapi rett etter klimakteriet beskytter mot hjertekarsykdom, mens oppstart i etterkant av menopausen kan være skadelig. Tidslinjehypotesen støttes av andre studier. Observasjonsstudier viser blant annet at langtidsbruk av HRT er assosiert med mindre akkumulering av kalsium i koronararteriene, som står i sterk korrelasjon med ateromatøse plakk og framtidig risiko for hjertekarsykdom.

Også i nye analyser av WHI E så man at østroenbrukerne etter 7 års behandling hadde lavere nivåer av koronararteriekalsium sammenliknet med placebo. Til sammen støtter disse funnene hypotesen om at østrogenterapi kan forsinke utviklingen av ateromatøse plakk hos yngre postmenopausale kvinner (32)

Det pågår i dag flere klinisk randomiserte studier som tester ut tidshypotesen, blant annet "Kronos Early Estrogen Prevention Study" (KEEPS) og "the Early vs Late Intervention Trial with Estradiol" (ELITE). I disse studiene sammenliknes effekten av tidlig kontra sein intervensjon av HRT ved å se på utvikling og progresjon av aterosklerose.

Hjerneslag

Premenopausale kvinner har lavere risiko for slag enn menn i samme aldersgruppe. Dette har ført til oppfatningen om at kvinnelige kjønnshormoner beskytter mot cerebrovaskulære hendelser. (33) Mekanismen bak dette skyldes at østrogen inhiberer utviklingen av aterosklerotiske plakk.

Den største prospektive observasjonsstudien som er gjort på HRT og slag hos kvinner er The Nurses Health study. Studien fant statistisk signifikant økt risiko for slag hos HRTbrukere (østrogen alene: RR 1,39 (95% KI 1,18-1,63) og E+P RR 1,27 (1,04-1,56). (34) Disse resultatene var nesten identisk med WHI.

WHI E fant økt risiko for slag totalt, HR 1,37 (1,09-1,73) og for ischemisk slag, HR 1,55 (1,19-2,01) men en redusert risiko for hemorragiske slag, HR 0,64 (0,35).

Tallene var uavhengig av antall år fra menopause til behandlingsstart eller kvinnens alder. (35) WHI østrogen pluss progestogen, med oppfølging over 5,6 år fant også en økt risiko for slag totalt HR 1,31 (1,02-1,68) og for ischemiske slag HR 1,44 (1,09-1,9) samt en redusert risiko for hemorragiske slag HR 0,82 (0,43-1,56). Studien konkluderte med at kvinner som brukte østrogen og progestogen hadde 31% økt risiko for slag totalt sammenliknet med placebo. Studien var statistisk signifikant for ischemiske slag, men ikke for hemorragiske slag.

En metaanalyse fra 2005 oppsummerte 28 randomiserte studier og fant odds ratio (OR) for slag totalt 1,29 (95% KI 1,13-1,47) hos HRT brukere. Det var statistisk signifikant økt risiko for ikke-fatale slag, slag med komplikasjoner og en tendens mot økt risiko for fatale slag. Studien fant ikke økt risiko for hemorragiske slag eller TIA. (33) Dette i likhet med en nyere meta-analyse fra Nottingham 2008. Denne studien tok for seg 31 randomiserte studier assosiert med HRT og arteriell og venøse vaskulære hendelser. HRT bruk var assosiert med økt risiko for slag, OR 1,31 (95% KI 1,14-1,53). Det ble også funnet at graden av alvorlighet økte ved bruk av HRT. På tross av at mange av de randomiserte studiene involverte eldre deltagere så virket ikke alder inn på resultatet. (36)

Alle studier indikerer at postmenopausal HRT ikke er effektiv for forebygging av slag, verken hos kvinner med etablert hjertekarsykdom eller for forebygging av et primært slag. Derimot viser de fleste studier at HRT øker risikoen for slag. HRT skal derfor IKKE anbefales for primær eller sekundærprofylakse mot slag.

Venøs tromboembolisme

Alle østrogenprodukter, fra antikonsepsjon til HRT, er assosiert med en økt risiko for tromboembolisme. Dette er blitt vist i en rekke observasjons- og randomiserte studier. Den økte risikoen skyldes aktivering av enkelte koagulasjonsfaktorer blant annet protrombin. Østrogen fører også til en reduksjon av antitrombin og aktivert protein C. Noe profibrinolytisk effekter er påvist, men samlet sett virker østrogen mer koagulerende enn antikoagulerende.

HERS og WHI fant begge økt risiko for venøs trombose i HRT gruppen sammenliknet med placebo. HERS observerte en økt risiko på 2,7 (95% KI 1,4-5) for kombinasjonsbehandling, mens WHI fant en RR på hhv 2,1 (95% KI 1,6-2,8) og 1,3 (95% KI 1-1,8) for østrogen med og uten progestogen. Risikoen var størst det første året av behandlingen, men vedvarte hele behandlingstiden. Overvektige og eldre kvinner hadde størst risiko for trombose, men også normalvektige, yngre HRTbrukere hadde så mye som dobbel risiko for trombose sammenliknet med placebo.

De mest interessante studiene i dag er sammenlikninger av transdermal og oral administrering av østrogen, for å evaluere om den transdermale administrasjonsmåten representerer en lavere risiko for tromboemboliske hendelser enn den perorale. Denne teorien har utgangspunkt i forskningsbaserte studier som har vist at østrogen gitt oralt aktiverer visse koagulasjonsfaktorer i leveren som ikke er tilfelle ved transdermal administrering.

Den største studien som hittil er gjort på dette område er ESTER (Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group), en casecontrolstudie utført i Frankrike. Denne studien fant at transdermal HRT ikke var assosiert med økt risiko for venøs trombose. (37) Det gjenstår fortsatt mye forskning på dette området og som tidligere nevnt er KEEPS og ELITE pågående studier som tar for seg akkurat dette spørsmålet.

Brystcancer

Før WHIs forskning hadde observasjonsstudier påpekt en sannsynlig økt risiko for brystcancer med kombinert HRT med 1,53 etter gjennomsnittlig åtte år (38). Den absolutte risikoen var lav og ble ansett utjevnet av den positive effekten på kardiovaskulære sykdommer.

WHI med HRT-EP viste 25 % økning i risiko for å få brystcancer, altså halvparten av risikoen som var antydnet i observasjonsstudiene (etter 5,6 år var RR 1,26; 95 % KI 0,83-1,92). Den absolutte risiko var 8 per 10 000 kvinner eller under 0,1 % per år (39). Etter at WHI ble publisert og resultatene kjent, ble risikoøkningen for brystcancer den vanligste årsaken til at kvinner ikke ville bruke HRT, eller at de avsluttet behandlingen.

Det var en stor overraskelse da østrogenbehandling alene viste 23 % reduksjon (HR 0,77 95 % KI 0,59-1,01) (40). En subanalyse av forskningsmaterialet viste at kvinner som har god compliance med CEE behandlingen hadde en signifikant reduksjon i tilfeller av invasiv brystcancer (41). Det å starte med hormonbehandlingen tidligst fem år etter menopause ga en signifikant redusert risiko for brystcancer (RR 0,58, 95 % KI 0,36-0,93) (42). Dette kan skyldes tidsrommet mellom menopause og oppstart av hormonbehandlingen, såkalt ”gap-time”. Tidligere HRTbrukere som startet behandlingen nær menopause opplevde ingen risikoreduksjon, men de som aldri hadde brukt HRT før, og som startet en tid etter menopause, ble ansett å ha redusert risiko for brystcancer. Denne teorien er fortsatt kontroversiell og bør ikke brukes for å legge føringer for klinisk bruk.

En fransk studie viste lavere og lavere risiko for brystcancer jo lengre tidsrom fra menopause HRT ble startet. Dette kan skyldes at østrogendeprivasjon før initiering av menopausal hormonterapi sensitiviserer begynnende tumorvev i brystene for østrogen, og dermed kan østrogen da indusere apoptose av tumorcellene (42).

Å vente med oppstart av HRT til etter mammografi, reduserer tettheten i brystet og er dermed antatt å gjøre det enklere å tyde bildefunn. Men det har likevel ikke vist seg å redusere antall kvinner som må til sin andre mammografi, og heller ikke antall kvinner som måtte behandles på grunn av unormale funn.

Gap-time hypotesen ved brystcancer og timing-hypotesen ved hjerte-kar sykdommer er motsatt av hverandre. Det blir et problem å skulle optimalisere risikoprofilen for begge deler. Flesteparten av tilfellene av invasiv brystcancer utvikler seg sakte over flere år. De kvinnene

som i WHIs studie fikk diagnostisert brystcancer i løpet av de fem årene studien varte, gir mistanke om at dette var tumorer som allerede var tilstede da studien startet. Det er derfor en mulighet at HRT-EP ikke førte til nydanning av tumorer i brystene, men heller fremmet veksten av tumorer som allerede fantes.

Den forhøyde risikoen for brystcancer minket raskt etter seponering av HRT i WHI studien. Forskjellene var ikke lengre synlig etter to år. Dette kan igjen tyde på at HRT spiller en rolle i veksten av allerede eksisterende tumorer og ikke til at det dannes nye (43)

En finsk studie undersøkte effekten av ulike progestogener på brystcancerisikoen. Man fant en elevert risiko for brystcancer etter tre år med HRT. Risikoen for brystcancer var lavere med syklisk progestogen enn kontinuerlig progestogen. Det var ingen forskjell i risiko mellom oral eller transdermal behandling (43).

Endometriecancer

Det er om lag 700 nye tilfeller av endometriecancer i året og insidensen er stigende med økende alder. 90 % av pasientene er over 50 år (44). Den vanligste er endometrioid type som er differensiert, responderer på hormonbehandling og har god prognose. Denne cancertypen er forbundet med langvarig, uavbrutt østrogenbehandling uten gestagentilskudd og som dermed har medført endometriell hyperplasi. Som et resultat av østrogenbruken vil halvparten av kvinnene få endometriehyperplasi eller cancer (42).

I løpet av de 5,6 årene WHI studien foregikk, var insidensen av endometriecancer ved HRT-EP 56 per 100 000 personår, eller 13 færre tilfeller per 100 000 personår enn hos kvinnene som fikk placebo. Hazard ratio for endometriecancer var 0,81 (95 % KI, 0,48-1,36). Dette antydte at kvinner som fikk kontinuerlig kombinert hormonbehandling ikke skilte seg signifikant fra gruppen som fikk placebo. Dette indikerte da at progestogen utligner den økte risikoen for endometriecancer som østrogenbehandlig alene gir (45).

En kohorte fra Finland sammenlignet 224 015 kvinner som brukte østradiol og progestogen med den generelle befolkningen for å estimere risikoen for endometriecancer. Kombinert kontinuerlig terapi ga etter 3-5 år 76% reduksjon i risiko for type 1 cancer (95% KI 6-60%). Behandling med syklisk progestogen ga ikke den samme reduksjon i risiko.

Overraskende nok viste et langtidssbruk i over fem år økt risiko for endometriecancer til sammenligning med dem som aldri hadde brukt HRT. Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i risiko mellom oral eller transdermal administrering eller type progestogen brukt

(46). Endometrioid type cancer har som sagt god prognose. Risikoreduksjon med kontinuerlig HRT-EP må veies opp mot den mindre gunstige effekten av syklisk progestogen, i forhold til kontinuerlig progestogen, på brystcancerrisikoen.

Ovariecancer

Ovariecancer er den tredje hyppigste cancerformen i Norge etter brystcancer og endometriecancer. Aldersjustert insidens i 2008 var 11,2 per 100 000 kvinner. Mange av de tidlige observasjonsstudiene viste moderat økt risiko for ovariecancer ved postmenopausal østrogenbruk, men det var få studier som hadde forsket på kombinert hormonbehandling.

WHIs randomiserte studie fant en trend mot økt risiko for ovarialcancer, men ikke signifikante resultater. Av de kvinnene som brukte kombinert CEE og medroxyprogesteronacetat, ble det diagnostisert 42 tilfeller av ovariecancer per 100 000 personår, altså 15 per 100 000 personår mer enn de som mottok placebo. Hazard ratio 1,58 (95 % KI, 0,77-3,24) (45).

Populasjonsbasert case-control studie fra 2007 viste en moderat økning for kvinner som brukte CEE alene etter flere års bruk, men denne økte risikoen forsvant flere år etter at behandlingen var seponert. Samme studie viste ingen økning i risiko hos kvinner som brukte kombinert østrogen-progestogen, men derimot en redusert risiko hos de som tidligere hadde brukt kombinert hormonbehandling og sluttet mer enn tre år før (47).

I en kohorte fra Danmark ble 909 946 kvinner fra 50 til 79 år fulgt i åtte år. Av de 3068 ovarialcancerne som ble diagnostisert, var 2681 epitelialcancer. Sammenlignet med kvinner som ikke brukte hormoner, hadde kvinner som brukte hormoner en relativ risiko for alle typer ovarialcancer på 1,38 (95 % KI, 1,26-1,51) og for epitelial cancer på 1,44 (95 % KI, 1,30-1,58). I motsetning til tidligere studier viste denne økningen i risiko seg allerede etter kort tid (0-4 år). HRT-E og HRT-EP viste lik økt risiko. Risikoen minket årene etter at hormonbehandlingen ble seponert, og allerede etter to år avsluttet behandling var den økte risikoen fraværende. Mer enn seks år etterpå var relativ risiko 0,63 (95 % KI, 0,41-0,96). Den økte risikoen av HRT på ovarialcancer var uavhengig av hvor lenge behandlingen hadde pågått, østrogenstyrke, progestogentype, syklisk eller kontinuerlig progestogen regime og administrasjonsvei. Men selv om den økte risikoen for ovarialcancer var økt ved HRT, så var den absolutte risikoen lav. Det var om lag ett ekstra tilfelle av ovarialcancer per 8300 kvinner som brukte HRT per år (48). Ovarialcancer er ikke vanligvis ansett som en østrogensensitiv tumor. Hva den biologiske årsaken til denne økte risikoen er ukjent.

Lungecancer

HRT-EP øker ikke signifikant risikoen for lungecancer, selv om det WHI-studien viste en trend mot det. Derimot øker HRT-EP risikoen for død grunnet ikke-småcellet lungecancer. Flere kvinner døde i gruppen med kombinert hormonterapi versus placebogruppen med henholdsvis 73 og 40 dødsfall (HR 1,71, 95 % KI 1,16-2,52). Trenden for økt risiko i HRT-EP gruppen fortsatte etter 5,6 års behandling var avsluttet og inntil 2,4 år senere (HR 1,23, 95 % KI 0,92-1,63) (49). I motsetning til kombinert hormonbehandling, viste ikke østrogenbehandling alene (CEE) seg å øke mortaliteten for lungecancer (HR 1,07, 95 %KI, 0,66-1,72) (50).

Demens

Østrogen er viktig for mange funksjoner i hjernen. Laboratoriebaseret forskning viser at østrogen fremmer neuron sprouting, øker kolinerg aktivitet i hjernen, reduserer hjerne – og plasmanivåer av betaamyloid, øker postsynaptisk serotoninrespons og inhiberer monoaminoksidaseaktivitet. Man mener i dag at østrogen er potensielt relevant for de kognitive forandringene som inntreffer etter menopausen.

Observasjonsstudier og små kliniske studier har vist en tendens mot redusert risiko for demens og Alzheimer sykdom hos postmenopausale kvinner som har brukt HRT.

Flere prospektive studier og en systematisk metaanalyse på observasjonsstudier indikerer at østrogenbruk er assosiert med en redusert risiko for alzheimer. Påfølgende populasjonsstudier og en annen metaanalyse fant liknende assosiasjoner. (51-56)

Disse studiene står i kontrast med WHIMS, Womens Health Initiative Memory Study, som fant en fordobling i risiko for demens ved kombinasjonsbehandling østrogen/progestogen i menopausen. For østrogen alene var risikoen økt med 50% i hormongruppen. Som nevnt tidligere er det vanskelig å sammenlikne observasjonsstudier med den store WHIstudien da kvinnene som ble inkludert i WHI var eldre enn i observasjonsstudiene. I tillegg ble HRT initiert på et senere stadium, gjerne flere år etter menopausen. Det er blitt gjort studier for å teste tidslinjehypotesen, altså om østrogens påvirkning på demens eller Alzheimer er avhengig av kvinnens alder eller behandlingsstart. Men det er enda stor usikkerhet rundt dette temaet. (57)

Hyperlipidemi

Det er veldokumentert at langtidsbehandling med østrogen endrer lipidsammensetningen i blodet. Østrogen øker nivået av HDL og reduserer nivået av LDL. Men det er også vist at langvarig behandling med østrogener øker nivået av triglycider, blant annet ved å øke leverens produksjon av VLDL. (58)

Galleblæresykdom

Cholelithiasis er den vanligste formen for benign galleblæresykdom og resulterer i enorme helseutgifter hvert eneste år. Kvinnelige kjønnshormoner er assosiert med den vanligste formen for gallestein – kolesterolsteinene. Epidemiologiske studier viser at kvinner er mer utsatte for å utvikle galleblæresykdom enn menn (59) Forskjellen mellom kvinner og menn starter i pubertetsalder og avtar etter menopausen. Sammenhengen mellom økt forekomst av cholelithiasis og bruk av HRT er vist i en rekke observasjonsstudier. (60-61) I 1994 ble det gjennomført en større prospektiv kohortestudie (n=54 845) som beviste statistisk signifikant risikoøkning for cholecystectomi blant sykepleiere som brukte HRT sammenliknet med placebo. Risiko for cholecystectomi økte proporsjonalt med behandlingens lengde og østrogendose. (62) På lik linje fant også en kohortestudie gjort på Kanadiske kvinner økt risiko for cholecystectomi blant kvinner som brukte HRT. (63)

Det er gjort tre randomiserte studier som har undersøkt sammenhengen mellom galleblæresykdom og HRT. Den første ble gjort på 70-tallet og viste en ikkesignifikant økt forekomst av cholelithiasis blant HRTbrukere sammenliknet med placebo. (64) Senere kom HERS som evaluerte risikoen for gallegangskirurgi blant postmenopausale HRTbrukere med etablert hjertesykdom. Studien konkluderte med at HRTbrukere hadde en signifikant økt risiko for gallegangskirurgi. WHI rapporterte om signifikant økt risiko både for cholecystitt og cholelithiasis hos HRT versus placebo. Hormonterapigruppen hadde i tillegg økt sannsynlighet for å gjennomgå cholecystectomi. Nyere analyser av Million Women Study har sett på forskjellen i risiko for galleblæresykdom ved oral vs transdermal administrering av HRT. Studien konkluderte med en klar redusert risiko for galleblæresykdom ved transdermal bruk av HRT sammenliknet med oral bruk. (65)

Hetetokter/ vasomotoriske symptomer

Den vanligste indikasjonen for HRT er behandling av moderat til alvorlige vasomotoriske symptomer. Det er i dag ingen tvil om at HRT reduserer antallet hetetokter og bedrer vasomotoriske symptomer. Et flertall randomiserte studier har evaluert effekten av HRT på vasomotoriske symptomer. Resultatene fra disse studiene demonstrerer at HRT, administrert oralt, transdermalt eller vaginalt, er den mest effektive behandlingen for vasomotoriske symptomer. I en metaanalyse av 14 kliniske studier fant man statistisk signifikant reduksjon av hetetokter hos HRTgruppen sammenliknet med placebo. (66) Womens HOPE evaluerte effekten av CEE alene, CEE + MPA og placebo på vasomotoriske symptomer hos 241 kvinner (67) Etter 1 år viste studien at hormonbehandlingen var den mest effektive, uavhengig av dose, sammenliknet med placebo.

Frakturer

Osteoporose er en vanlig postmenopausal lidelse med betydelig innvirkning på livskvaliteten for dem kvinnene det gjelder. På det amerikanske kontinentet er 1 av 3 kvinner over 60 år rammet av osteoporose. Hos kvinner over 80 hele 50%. (68-69) Det eksisterer i dag en rekke medikamenter som skal forebygge osteoporose, blant annet hormonerapi, bisfosfonater og selektive østrogenreseptormodulatorer. Selv om det er mange studier som beviser at østrogen er et effektivt medikament mot forebygging av osteoporose er det fremdeles debatt rundt risikoen ved langtidsbruk. HRT er likevel det mest brukte medikamentet på markedet når det kommer til samtidig behandling av menopausale symptomer og forebygging av osteoporose. Det er også stor forskjell hva gjelder retningslinjer i USA (hvor det meste av forskning er gjort) og i Europa.

Observasjonsstudier har rapportert redusert risiko for fraktur på hele 71% hos HRT brukere vs. placebo (70-71) I en undergruppe av postmenopausale kvinner fra "Million Women Study" ble HRT assosiert med 38% redusert risiko for frakturer totalt, uavhengig av type, dose eller administrering. (71)

Liknende observasjoner ble rapportert i andre prospektive kohortestudier, inkludert "Study of osteoporotic Fractures trial", hvor HRT bruk ble assosiert med hhv 34 og 38% risikoreduksjon for alle ikke vertebrale frakturer samt hoftefrakturer (72). HRTbrukere som initierte behandlingen innen 5 år etter menopause hadde 50% redusert risiko for alle ikkevertebrale frakturer og 71% risikoreduksjon i hoftefrakturer (72).

I en randomisert dobbeltblind placebokontrollert studie fra 2006 fulgte man 875 kvinner mellom 45 og 64 over tre år. Placebogruppen mistet hhv 1,8% vertebra BMD og 1,7% hofte BMD. Hormonterapi økte BMD med 3,5-5% i vertebra og 1,7 i hofte. En metaanalyse fra 2002 som tok for seg 57 randomiserte studier konkluderte med at HRT viste stor effekt på BMD på alle steder. (73)

Også lavere doser av østrogen og kombinert østrogen/progestagen er vist å forhindre beintap hos postmenopausale kvinner. Womens Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen study (Womens HOPE) fra 2005 viste at alle doser av østrogen, alene eller i kombinasjon med progestogen økte BMD i både vertebra og hofte sammenliknet med placebo. Studien involverte 822 kvinner i tidlig menopause, gjennomsnittsalder 51,6 år.

En metaanalyse av 22 randomiserte studier som evaluerte HRT og frakturer konkluderte med at det var hele 27% redusert risiko for frakturer (RR 0,73; 95% KI 0,56-0,94) sammenliknet med placebo. (74)

WHI E (n= 10,739) viste at insidensen av frakturer var redusert med 30% (HR 0,70 95% KI 0,63-0,79) sammenliknet med placebo. I WHI E+P var risiko for frakturer redusert med 24%. (HR 0,76. 95% CI 0,69-0,85). (28)

Selv om WHI hadde flere begrensninger, blant annet høyt frafall, førte resultatet av studien til en betydelig nedgang i forskrivning av resepter på HRT og en økning i reseptforskrivning av andre osteoporoseforebyggende medikamenter, blant annet bisfosfonater.

Koloncancer

Kolorektal cancer er den tredje vanligste cancerformen og den fjerde hyppigste årsaken til cancerdød i den utviklede verden. I Norge er aldersjustert insidens 26,3/100.000 for menn og 22,5/100.000 for kvinner (75). Flere tidligere observasjonsstudier har funnet en reduksjon i risiko for koloncancer, spesielt ved bruk av HRT-EP. Korttidsbruk av HRT-EP i WHIs studie ble assosiert med en redusert risiko for kolorektalcancer; 43 invasive kolorektalcancere i hormongruppen og 72 i placebogruppen (HR 0,56, 95% KI 0,38-0,81). Men tumorene som ble oppdaget i hormongruppen ble oppdaget på et mer avansert stadie med en dårligere prognose enn hos kvinnene i placebogruppen (76). I motsetning til observasjonsstudiene reduserte ikke CEE alene risikoen for kolorektalcancer og heller ikke forbedring av prognosen etter diagnose (77). En oppfølgingsstudie av kvinnene fra WHIs studie viste at 2,4 år etter at behandlingen ble stoppet, var ikke risikoen for kolorektalcancer lenger redusert (78). Dette

tyder på at den mulige reduserte risikoen for kolorektalcancer ved bruk av HRT-EP ikke varer etter avsluttet behandling.

Livskvalitet

Livskvalitet er avhengig av mange forhold, men hetetokter og vasomotoriske symptomer er en av de viktigste enkeltfaktorene til redusert livskvalitet i overgangsalderen. I en stor populasjonsbasert studie med 1400 svenske menopausale kvinner startet 55% av pasientene med HRT på grunn av sine fysiske plager. 20% initierte behandlingen på bakgrunn av psykiske forhold.

Av denne populasjonen svarte hele 86% av HRT hadde positiv effekt. (79)

WHI undersøkte livskvalitet ved begynnelsen av studien, samt etter ett år hos alle kvinnene og etter tre år hos en undergruppe på 1511 kvinner. HRT-EP ga ingen signifikant effekt på generell og mental helse, depressive symptomer eller seksuell tilfredsstillelse. HRT-EP viste en liten, men statistisk signifikant, fordelaktig effekt på søvn, fysisk fungering og smerte etter ett år. Gjennomsnittlig forbedring av søvnforstyrrelse var 0,4 poeng på en 20 poengs skala, fysisk funksjon og smerte var bedret med henholdsvis 0,8 og 1,9 poeng på sine 100 poengs skalaer. HRT-EP har ut i fra WHIs resultater sannsynligvis ikke klinisk betydning på helse relatert livskvalitet hos postmenopausale kvinner.

Etter tre år var den ingen signifikant effekt på livskvalitet (80).

Konklusjon

Publiseringen av HERS og WHI ble etterfulgt av en dramatisk nedgang i bruk av HRT hos menopausale pasienter. Hos amerikanske kvinner i aldersgruppen fra 50 til 74 år gikk bruken ned fra 42 til 28%. Antall årlige resepter falt fra hele 91 millioner i 2001 til 56,9 millioner i 2003 (81).

Siden 2002 har retningslinjene fra internasjonale legemiddelverk vært rimelig uforandret. Food and Drug Administration (FDA) i USA og lignende regulatoriske myndigheter i Australia, Storbritannia og Europa har anbefalt følgende:

1. HRT er indikert bare hos kvinner med moderate til alvorlige menopausale symptomer.
2. Kvinner bør ta risiko og nytte nøye i betraktning før en eventuell oppstart av HRT.
3. Hormonene bør benyttes i lavest effektive dose og i kortest mulig tid.
4. HRT bør ikke brukes som forebygging av kardiovaskulære sykdommer eller demens.
5. Behandlingen bør revurderes hver 3.-6. måned (USA og Australia) eller i det minste årlig (Storbritannia, Norge) (82). Statens legemiddelverk (Norwegian Medicines Agency; NoMA) mener også at etter 3-5 års bruk av HRT, bør det gjøres en grundig gjennomgang av behandlingen og eventuelt avsluttes for å kartlegge videre behov (83).

I USA anses østrogenpreparater som et godt valg ved osteoporoseprofylakse, men i andre områder som for eksempel Europa og Australia anbefales ikke HRT som førstehåndspreparat for denne typen forebygging. NoMA fremmer at andre tiltak som røykeavvenning, fysisk aktivitet, kalsium og vitamin D og andre legemidler må vurderes mot østrogenpreparatenes effekt og risiko (83).

I randomiserte studier med eldre deltakere har bruk av HRT vist seg å enten ikke ha noen effekt med tanke på beskyttelse mot hjertekarsykdom, eller å øke risikoen for hjertekarsykdom. HRT hos yngre postmenopausale kvinner kan potensielt beskytte mot hjertekarsykdom. Det gjenstår dog en god del forskning på dette området, og per i dag har man ikke nok holdepunkter for å kunne anbefale HRT for forebygging av hjertekarsykdom. Det har heller aldri vært godkjent av FDA eller andre legemiddelverk som forebyggende behandling (82). De fleste studier indikerer at postmenopausal HRT øker risikoen for slag, og hormonene skal i alle fall ikke anbefales som profylakse. Tidligere friske kvinner har økt risiko for blodpropp ved bruk av HRT, og denne risikoen er størst ett til to år etter oppstart av

behandlingen. Dersom en kvinne har hatt tromboemboliske hendelser tidligere er systemisk HRT kontraindisert. Om det foreligger familiær tromboemboli, så må nytte og risiko vurderes ut fra kvinnens risikoprofil.

HRT-EP har lenge vist seg å føre til økt risiko for brystcancer, og dette står fortsatt ved lag. Derimot viste WHI at østrogen alene ikke økte, men derimot muligens reduserte risikoen for brystcancer, uten at man i dag kan forklare årsaken til dette resultatet. Det er til nå ingen holdepunkter for at lokalbehandling skulle ha effekt på brystcancerrisikoen. Urogenitale plager på grunn av atrofi behandles effektivt med lokale østrogenpreparater. Dersom kvinnen kun har plager fra underlivet, så vil man anbefale lokal HRT, ikke systemisk.

Endometrie-cancer opptrer hyppigere ved HRT-E, men risikoen er nesten eliminert ved tillegg bruk av gestagener. Nyere studier har vist en tendens til økt risiko av ovarie- og lungecancer ved bruk av HRT. Men det gjenstår fortsatt mye forskning på dette området. Den mulige reduserte risikoen for kolorektalcancer ved bruk av HRT-EP er omdiskutert. En rekke studier har vist at risikoen for galleblæresykdom og cholelithiasis øker ved bruk av HRT sammenliknet med placebo. Galleblæresykdom er derfor relativ kontraindikasjon for behandling med HRT.

Hormonbehandling i menopausen er i det hele og store et svært omdiskutert tema. Tidligere har det vært fokusert på de klart positive effektene på hetetokter, osteoporose og urogenitale plager. Risikoen for tromboembolisme har lenge vært veldokumentert, men den tidligere oppfatningen av at HRT har en positiv effekt på hjerte-karsykdommer, er det i dag tilbakekalt.

Forholdet mellom fordel og risiko er endret, og i dag må avgjørelsen om kvinner skal bruke HRT vurderes individuelt for hver kvinne i samråd med lege.

Hvem som kan bruke HRT bør vurderes ut i fra: tidligere sykdommer, alder ved menopause, årsaken til menopause, tidligere hormonbruk og eventuelt hvilke preparater som ble benyttet. Det er også viktig å ta i betraktning alder ved oppstart av HRT, tid siden menopause og ikke minst individuell risikovurdering angående kardiovaskulær sykdom, brystcancer og osteoporotiske frakturer.

Alt i alt, så vil HRT fortsatt spille en viktig rolle i behandlingen av vasomotoriske symptomer hos kvinner i overgangsalderen. Men HRT anbefales fortsatt ikke som forebygging av kronisk

sykdom. Selv om det finnes en økt risiko for enkelte kardiovaskulære hendelser og cancer, så er den absolutte risikoen for disse utfallene lav, spesielt i den alderen der de aller fleste har behov for symptomlindring. Forskningen kan tyde på at det å starte med HRT mer enn 10 år etter menopause er lite gunstig. Kvinner som i utgangspunktet har en høyere risiko for hjertekarsykdom og brystcancer bør avstå fra HRT. Om man skal bruke HRT, bør vurderes i samråd med lege, og det er derfor viktig med et godt lege-pasient samarbeid.

Kilder:

1. Guyton AC, Hall JE, Textbook of medical physiology, 11 utg, Philadelphia, Elsevier saunders, 2006, s 1116 s.
2. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS et al. International Union of pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev.* 2006 Des;58 (4): 773-781
3. Norsk Elektronisk Legehandbok/Klimakteriet (Internett) 2011 (hentet 2011-04-06) Tilgjengelig fra: <http://legehandboka.no/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/diverse/klimakteriet-1447.html>.
4. Monga A, Luesley D, Shaw RW. *Gynaecology*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2011.s. 405-419.
5. Kronenberg HM, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. s. 596-605.
6. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):264-72.
7. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006 May 3;295(17):2057-71.
8. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010 Dec;13(6):509-22.
9. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary Incontinence in US Women: A Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2005 March 14, 2005;165(5):537-42.
10. Group TECW. Bone fractures after menopause. *Hum Reprod Update.* 2010 Nov-Dec;16(6):761-73.
11. Albright F, Smith PH, Richardson R . Postmenopausal osteoporosis and its clinical features. *JAMA.* 1941;117:2473–2476
12. Nappi RE, Nijland EA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Mar;137(1):10-6.
13. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):762-74.

14. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14:308-15.
15. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000;14:691-704.
16. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N eng j med* 1999;340:115-26.
17. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *JAMA*. 2005;118 (12B):64-73
18. Hemminki E, Kennedy DL, Baum C, McKinlay SM. Prescribing of noncontraceptive estrogens and progestins in the United States, 1974-86. *APHA*. 1988;78:1479-1481
19. Wilson PW, Garrison RF, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular mortality in women over 50 (the Framingham study). *N Engl J Med*. 1985;313:1038–1043
20. Stampfer MJ , Willett WC , Colditz GA , Rosner B , Speizer FE , Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* . 1985;313:1044–1049
21. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280: 605-613.
22. Hormoner fra Novo nordisk(Internett); 2009 (hentet 2011-05-07). Tilgjengelig fra: <http://menopause-info.no/hcp/Produkter-fra-Novo-Nordisk/Hormoner-fra-Novo-Nordisk.aspx>
23. Madsen S. Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner. *Tidsskr Nor Legeforen* nr 21 2009; 129:2238-9
24. Felleskatalogen/Livial Organon - Syntetisk steroid med østrogen, gestagen og androgen effekt. (Internett). Oslo. (hentet 2011-03-10). Tilgjengelig fra: <http://felleskatalogen.no/felleskatalogen/>
25. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708.
26. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone **in** breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46.

27. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause*. 2007 Jan-Feb;14(1):45-52.
28. Barrett-Connor E, Bush T. Estrogen and Coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867
29. Rousso JE, Anderson GL, Prentice RL et al, and the writing group for the womens health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women, principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288: 321-333.
30. LaCroix AZ, Chelebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L et. al. Health Outcomes After Stopping Conjugated Equine Estrogen Among Postmenopausal Women With Prior Hysterectomy. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314
31. Hsia J, Langer RD, Manson JE. Conjugated equine estrogen and coronary heart disease. The women's health initiative. *Arch intern Med* 2006; 166: 357-365.
32. Utian WH, Archer DF, Bachman GA, Gallagher C, Grodstein F, Heman JR et al. Position statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. 2008;Vol15(4):584-602.
33. Bath P. Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a metaanalysis. *BMJ* 2005; 330:342
34. Grodstein F, JoAnn E. Manson JAE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal Hormone Therapy and Stroke. *Arch Intern Med* 2008;168 (8): 861-866.
35. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howar BV, Kooperberg C, Rossouw JE et al. Effects of conjugates equine estrogen on stroke in the women's health initiative. *Circulation* 2006; 113(20):2425-34
36. Gillian M Sare, Laura J. Gray og Philip M. W Bath. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis: *European Heart Journal* 2008; 29:2031-2041.
37. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Amng Postmenopausal Women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. 2007;115:840-845
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51

- epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
39. MacLennan AH. HRT: a reappraisal of the risks and benefits. *Med J Aust*. 2007 Jun 18;186(12):643-6.
 40. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
 41. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogens on Breast Cancer and Mammography Screening in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006 April 12, 2006;295(14):1647-57.
 42. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):255-64.
 43. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):65-73.
 44. Norsk Elektronisk Legehandbok/Endometriekreft (Internett) 2011 (hentet 2011-05-18) Tilgjengelig fra: <http://legehandboka.no/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/endometriekreft-1441.html>.
 45. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1739-48.
 46. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1197-204.
 47. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Dec;16(12):2548-56.
 48. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009 Jul 15;302(3):298-305.
 49. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's

- Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 10;374(9697):1243-51.
50. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Schwartz AG, Wakelee H, Gass M, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep 22;102(18):1413-21.
 51. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effects of oestrogen during menopause on risk and age at onset of alzheimers disease. *Lancet* 1996;348: 429-32
 52. Kawas C, Resnick S, Morrison A et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing alzheimers disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-21
 53. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 688-95
 54. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 52: 965-970
 55. Harwood DG, Barker WW, Loewenstein DA et al. A cross-ethnic analysis of riskfactors for AD in white Hispanic and white non-Hispanic. *Neurology* 1999; 52: 551-56
 56. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(11): 1489-99.
 57. Resneck SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: A critical time. *JAMA* 2002;288:2170-2172.
 58. Gormsen LC, Høst C, Hjerrild BE, Gravholt CH, Nielsen S. Acute estrogen exposure does not affect basal very low-density lipoprotein-triglyceride production or oxidation in postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology* 2010;163:421-426
 59. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1991;20:1-19.
 60. Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL: Association of history of gallbladder disease with reduced concentration of high density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. L. Med*. 1981. 304;1396-1398.
 61. Honore LH. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy:a retrospective study. *J. Reprod. Med*. 1980. 25:187-190.

62. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MU: Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet. Gynecol.*. 1994; 83:5-11
63. Mamdani MM, Tu K, Van Walraven C, Austin PC, Naylor CD: Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ*. 2000;162:1421-1424
64. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy 2: a prospective study in the relationship and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet. Gynecol.* 1979; 54:74-79
65. Better Liu, Valerie Beral, Angela-Balkwill, Jane Green, Sian Sweetland, Gillian Reeves. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a386
66. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004;291: 1610-1620
67. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogen and MPA. *Fertil Steril*. 2001;75:1065-1079.
68. J. Christopher Gallagher and Jeffrey P. Levine. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause: The journal of the north American menopause society*. Vol 18. No 1 2011. 109-118.
69. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000; 54: 58-63
70. Y. A. Hundrup, O. Ekholm, S. Høyrup, M. Davidsen and E. B. Obel. Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The Danish nurse cohort study. *European Journal Of Epidemiology*, 2005 vol. 20(10):871-877
71. E. Banks, V. Beral, G. Reeves, A. Balkwill, and I. Barnes. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*, 2004: vol 291 (18): 2212-2220
72. J. A. Cauley, D. G. Seely, K. Ensrud, B. Ettinger, D. Black and S.R Cummings. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Annals of internal medicine*. 1995;vol 122 (1) :9-16

73. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. Metaanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr rev* 2002;23:529-539.
74. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-2897.
75. Norsk Elektronisk Legehandbok/Koloncancer (Internett) 2011 (hentet 2011-05-16) Tilgjengelig fra: <http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/kolorektal-kreft-2305.html>.
76. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):991-1004.
77. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2609-18.
78. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1036-45.
79. Murray A. Freedman. Quality of Life and menopause: The role of estrogen. *Journal of women's health*. Volume 11, number 8, 2002. 703-717
80. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1839-54.
81. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004 Jan 7;291(1):47-53.
82. Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits—The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 1;170(1):24-8.
83. Hormonbehandling hos kvinner som har plager i overgangsalderen (Internett). Oslo: Statens legemiddelverk, Seksjon for legemiddelovervåkning; 2005 (hentet 2011-06-02). Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___16538.aspx?filterBy=CopyToMedecs

