

Østrogenbehandling

v/Peter Vestergaard

Østrogen og kombinationspræparater med østrogen

Farmakologi

Disse præparater omfatter østradiol (17 β -ethinyløstradiol) eller konjugerede østrogen i kombination med forskellige former for progesteroner. Præparaterne kan administreres oralt, dermalt som plastre eller creme og som injektioner med progestagen. Der benyttes fgl. terminologi: ET: estrogen therapy (behandling med østrogen, dvs. østradiol eller konjugeret østrogen), EPT: estrogen progestin therapy (østrogen plus progesteron, og HT: Hormone therapy (i.e. ET eller EPT).

Effekt på BMD og frakturer

Østrogen og kombinationspræparater øger BMD og reducerer forekomsten af frakturer hos kvinder efter overgangsalderen [1], samt hos kvinder med østrogenmangel. Der foreligger tre meta-analyser på området [2-4] (Niveau 1a evidens), hvoraf den ene må betegnes som værende af begrænset kvalitet, da den indeholder færre studier end de andre [4]. Reduktionen i frakturer var 27% for non-vertebrale frakturer (RR=0,73, 95% CI: 0,56-0,94) [3] og 33% for vertebrale frakturer (RR=0,67, 95% CI: 0,45-0,98) [2]. BMD stigningen var meget afhængig af østrogenerdosering og progesterondosis samt varighed af behandling [5].

Bivirkninger:

Den væsentligste bivirkning er en øgning i forekomsten af mammacancer (RR i størrelsesordenen 1,26, 95% CI: 1,00-1,59, med hhv. 16,608, 1,084,110 og 2,016 deltagere i de tre studier) [6-8].

Hertil skal lægges en øget forekomst af hjertekarsygdomme (RR omkring 1,29, 95% CI: 1,02-1,63) i et større studie med konjugeret østrogen [9] og en øget forekomst af dyb venetrombose og lungeemboli (RR omkring 2,11, 95% CI: 1,26-3,55) [9;10] (Niveau 1b). Dette forhold gør, at østrogenholdige præparater ikke kan anbefales som profylakse mod osteoporose efter overgangsalderen [11].

Der er en vis diskrepans i forekomsten af brystkræft mellem observationelle og randomiserede studier. Et randomiseret kontrolleret studie fandt en øget risiko for brystkræft (RR=1,26, 95% CI: 1,00-1,59) ved brug af konjugeret ekvint østrogen (0,625 mg/dag) kombineret med medroxyprogesteron (2,5 mg/dag) [12], medens der ikke var nogen øget forekomst af brystkræft ved brug af rent konjugeret ekvint østrogen (0,625 mg/dag) hos hysterektomerede kvinder (RR=0,77, 95% CI: 0,59-1,01) [13].

Et observationelt studie med 1 million deltagere, hvor deltagerne selv havde valgt østrogen [14] fandt en øget forekomst af brystkræft ved brug af alle østrogenholdige præparater. Der var højere risiko for brystkræft ved brug af østrogen kombineret med progesteron, medens risikoen ikke afhang af typen af progesteron.

Et nyere mindre dansk studie med 2,016 deltagere omfattende både et randomiseret og et observationelt studie har kastet yderligere lys over forskellene, idet der ikke kunne påvises nogen signifikant øgning i forekomsten af brystkræft hos brugere af østrogen i det randomiserede studie, medens der var en signifikant øgning blandt de, der selv havde valgt østrogen i det observationelle studie [15]. Dette studie var dog hæmmet af populationsstørrelse, samt brug af østrogen plus progesteron [15]. Det kunne derfor se ud til, at progesteron øger risikoen for brystkræft, samt at aktivt tilvalg af hormonbehandling i sig selv kan være forbundet med en øget forekomst af brystkræft måske relateret til livsstil eller genetisk disposition. Der er endnu ikke kommet definitive

resultater fra nyere studier med fokus på effekten af brug af lavere doser af østrogen end de traditionelle (2 mg østradiol eller 0,625 mg konjugeret ekvint østrogen) [13].

Samlet anbefaling

Østrogen kan på det foreliggende kun bruges som behandling af meget svære klimakterielle gener [16], og da kun i en kortere periode. Antifraktureffekten kan opfattes som en gevinst, hvis hormonbehandling iværksættes efter menopausen pga. klimakterielle gener eller som substitutionsbehandling ved tidlig ovarie-insufficiens.

Østrogen-gestagen kan med fordel anvendes som substitution hos hypogonade kvinder og kvinder med meget tidlig menopausealder og ingen kontraindikationer for dette indtil ca. 50 års alderen.

Reference List

1. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake E (2002) Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years or hormone therapy. *JAMA* 280:605-613
2. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM (2001) Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2:7-10
3. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM (2001) Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891-2897
4. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A (2002) Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocr Rev* 23:529-539
5. (1996) Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 276:1389-1396
6. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333
7. (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427
8. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Hansen TB, Abrahamsen B, Ebbesen EN, Stilgren L, Jensen LB, Brot CB, Hansen B, Tofteng CL, Eiken P, Kolthoff N (2000) Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 36:181-193
9. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N (2002) Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:49-57
10. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333
11. EMEA. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>). EMEA/33065/03. 2003. EMEA.

Ref Type: Hearing

12. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333
13. The Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 291:1701-1712
14. (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427
15. Mosekilde, L., Vestergaard, P., Andresen, J., Brixen, K., Beck-Jensen, J-E., Nielsen, S. P., Charles, P., Nissen, N., Tofteng, C. L., and Kolthoff, N. Effects of 10 years of estradiol on fracture risk and other outcomes in early postmenopausal women – the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Calcif Tissue Int* 74(Suppl 1), S38. 2004.
16. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, Nielsen SP, Mosekilde L (2003) Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure: A randomised controlled study. *Maturitas* 46:123-132