

Viveca Odling, professor, Läkemedelsverket, Uppsala (viveca.odling@mpa.se)

Hormonbehandling under klimakteriet – från hallelujakör till rekviem

■ Substitutionsbehandling med östrogen (hormone replacement therapy, HRT) har diskuterats livligt i såväl medicinsk fackpress som dags- och kvällspress och etermedier. Såsom inte sällan sker i denna typ av debatter har det varit gott om övertoner, och kvinnor har beskrivits som »alltför villiga försökskaniner» och användningen av HRT som ett »medicinskt fullskaleförsök utan kontroll, uppföljning och utvärdering». Dessa synpunkter avspeglar knappast verkligheten vad gäller vare sig kvinnors förmåga att fatta egna beslut eller det vetenskapliga underlaget för riskerna med behandlingen. Agerande från »myndigheterna» har efterlysts i vissa inlägg. Vi vill därför belysa hur Läkemedelsverket och andra myndigheter har agerat i frågan. Syftet med inlägget är inte att kritiskt granska all litteratur inom området utan snarare att belysa kunskapsutvecklingen och hur den växande kunskapsbasen har legat till grund för fortlöpande rekommendationer.

Bakgrund

Under klimakteriet rapporterar cirka tre av fyra kvinnor att de besväras av typiska symtom: blodvällningar, svettningar och humörsvägningar [1]. Besvären brukar vara mest uttalade under de första åren efter menopaus och avklingar oftast därefter. Många har dock kvarstående besvär under längre tid än några år. I en studie uppgav 10 procent av kvinnorna att de ännu 10–15 år efter menopaus hade måttliga till svåra besvär [2]. I en annan studie uppgav 49 procent av 62-åriga kvinnor att de hade typiska besvär, och 22 procent bedömde besvären som måttliga till svåra [1]. Genom vetenskapliga studier är det sedan länge väl belagt att behandling med HRT effektivt lindrar östrogenbristsymtom och därigenom påtagligt förbättrar livskvaliteten för kvinnor med sådana besvär. Användningen av HRT i Sverige ökade kraftigt under senare delen av 1980-talet. En studie från 1980 visade att 8,6 procent av kvinnor i åldern 50–54 år använde HRT [3], och 1996 hade användningen i motsvarande åldersgrupp ökat till 24 procent [1]. Försäljningen i Sverige av preparat för HRT nådde en topp 1999 och har därefter minskat (Figur 1). Att svenska gynekologer hade en positiv inställning till HRT visades bl a i en enkätstudie 1996, där 88 procent av postmenopausala kvinnliga gynekologer och 86 procent av manliga gynekologers postmenopausala fruar uppgav att de använde HRT [4]!

Vetenskapliga studier

Ett mycket stort antal vetenskapliga studier, inkluderande flera avhandlingar, har publicerats i ämnet. Dessa studier har fo-

Sammanfattat



Tidigare studier talade för att substitutionsbehandling (HRT) under klimakteriet har positiva hälsoeffekter, bl a på risken för hjärt-kärlsjukdom.

Nyare resultat har däremot visat att HRT saknar effekt vad gäller hjärt-kärlsjukdom. Flera studier har dessutom visat att risken för bröstcancer ökar.

Denna kunskap avspeglas i användningen av HRT, som efter en kraftig ökning minskade efter 1999.

Den mediala debatten om »riskerna» med HRT har varit intensiv, och inte minst har man efterfrågat ett agerande från »myndigheternas» sida.

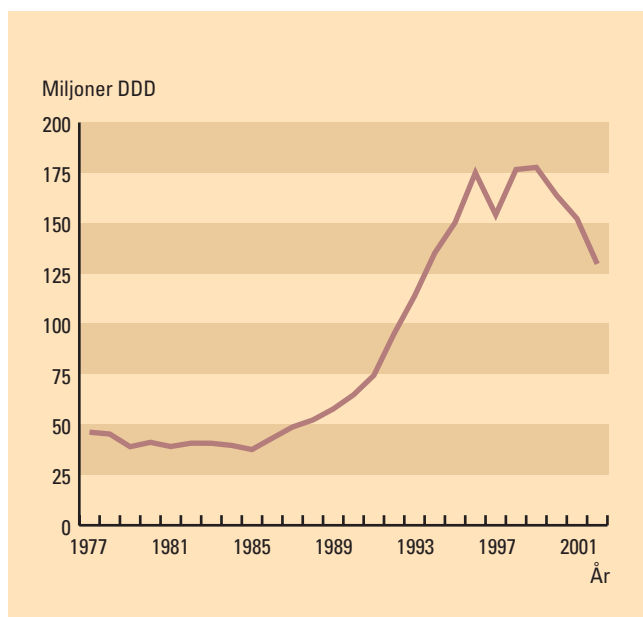
Kunskapsutvecklingen har lett till att Läkemedelsverket och europeiska läkemedelsmyndigheten har omprövat såväl indikationer som behandlingsrutiner för HRT.

En viktig fråga för Läkemedelsverket är hur ny kunskap effektivt skall nå forskrivare och användare. Nyttan av HRT – symtomlindring – måste komma kvinnorna till del på ett bra sätt. Nyttan måste också fortlöpande omprövas och ställas mot eventuella risker.

kuserat såväl på klimakteriebesvärens epidemiologi, endokrinologiska bakgrund och typiska symptom som på möjliga positiva och negativa hälsoeffekter av behandlingen. I takt med att allt fler kvinnor har efterfrågat och använt HRT har kunskapsbasen ökat och allt mer detaljerade behandlingsrekommendationer har kunnat ges.

Tidiga resultat

Endometrie-cancer. Från början användes enbart östrogen mot typiska klimakteriesymtom, men sedan det i mitten av 1970-talet visats att sådan behandling innebär ökad risk för



Figur 1. Försäljning av HRT i Sverige 1977–2002. DDD = definierade dygnsdoser.

endometriehyperplasi och endometrie cancer rekommenderas att kvinnor med kvarvarande uterus tar östrogen och gestagen i kombination, en regim som gör att den östrogenassocierade risken för endometrie cancer elimineras [5].

Bröstcancer. Frågan om HRT leder till ökad risk för bröstcancer började belysas redan på 1970-talet, och sedan dess har ett mycket stort antal epidemiologiska kohort- och fallkontrollstudier i denna fråga publicerats. Resultaten av de flesta tidiga studier kunde inte påvisa någon ökad risk, medan några studier visade viss riskökning. En svensk studie från 1989 kunde påvisa en tidsberoende måttlig riskökning för bröstcancer, där den relativa risken efter 9 års behandling var 1,7 [6]. I en stor metaanalys av 51 epidemiologiska studier publicerade fram till tidigt 1990-tal visades att användning av HRT i mer än 15 år var förenad med en relativ risk för bröstcancer på 1,6 [7]. En sådan riskökning beräknades innebära att kvinnor i åldrarna 50–75 år som får HRT under 10 år skulle öka risken att få bröstcancer från en »basrisk« på cirka 7 procent till cirka 9 procent [7].

Kardiovaskulär sjukdom. Det faktum att kvinnor får hjärt-kärlsjukdom senare i livet än män och studier som visade att lipoproteinmönstret påverkas i »gynnsam« riktning av HRT var grunden till en förväntan att HRT skulle kunna ha en kardioprotektiv effekt. Ett stort antal kohortstudier har visat riskminskning för kranskärlssjukdom, speciellt under pågående användning av HRT. Från en metaanalys år 1995 av mer än 25 olika studier rapporterades en summerad relativ risk för kranskärlssjukdom vid pågående användning av HRT på 0,53 (95 procents konfidensintervall, KI, 0,47–0,60) [8]. Det bör noteras att de flesta av dessa studier avsåg behandling med konjugerade ekvina östrogener (CEE), oftast givna utan gestagentillägg. Effekten av kombinerad HRT har utvärderats i betydligt färre studier. I en svensk kohortstudie där en stor andel av kvinnorna använde HRT i kombination fann man emellertid en relativ risk för hjärtinfarkt på 0,81 (95 procents KI 0,71–0,92) [9].

Mot bakgrund av resultaten från alla dessa studier, som tydde på en primär kardioprotektiv effekt av HRT, startades studier för att undersöka om HRT kunde ha en sekundärpre-

ventiv effekt. I en randomiserad placebokontrollerad studie, HERS, undersöktes effekten av östrogen och gestagen i kombination (CEE + medroxiprogesteronacetat, MPA) på kvinnor med konstaterad kardiovaskulär sjukdom. Efter drygt fyra år fann man ingen skillnad i risk mellan behandlade och obehandlade, däremot såg man en tidstrend som tydde på högre risk för icke-dödlig hjärtinfarkt och död i kardiovaskulär sjukdom i behandlingsgruppen under det första året och lägre risk under de påföljande åren [10]. I syfte att undersöka om den minskade risken under de senare åren kvarstod gjordes en öppen uppföljning under ytterligare knappt tre år av patienterna i den ursprungliga studien, HERS II. Slutresultaten visade att HRT inte minskade risken för vare sig icke-dödlig hjärtinfarkt eller död i kardiovaskulär sjukdom [11].

Resultaten från HERS har senare bekräftats i en annan studie, ESPRIT, som undersökte risken för ny hjärtinfarkt hos kvinnor som randomiserades till antingen placebo eller östradiolvalerat strax efter en första hjärtinfarkt. Efter en uppföljning på cirka två år fann man ingen skillnad mellan den andel som fick ny infarkt och den andel som avled på grund av hjärt-sjukdom [12].

Stroke. Risken för olika typer av stroke hos kvinnor som använt HRT har undersökts i flera stora kohortstudier med delvis motsägelsefulla resultat, sannolikt på grund av få och svårdefinierade fall. Flera studier har inte kunnat visa någon effekt alls på risken för stroke, några har visat på en ökad risk medan andra tyder på att risken för stroke är minskad. I en svensk kohortstudie fann man minskad risk för stroke hos kvinnor som tog HRT med östrogen enbart (relativ risk, RR, 0,72; 95 procents KI 0,58–0,88) och hos kvinnor med HRT med östrogen och gestagen i kombination (RR 0,61; 95 procents KI 0,40–0,88) [13].

I en randomiserad placebokontrollerad studie undersöktes risken för en ny ischemisk stroke hos kvinnor som nyligen haft sin första stroke. Behandlingsgruppen fick östradiol 17β och uppföljningstiden var 2,8 år. Man fann ingen minskad total risk för att dö eller för att få en ny icke-dödlig stroke. De kvinnor som fick östrogen löpte emellertid större risk att få en ny dödlig stroke (RR 2,9; 95 procents KI 0,9–9,0) [14].

Nyare resultat

Women's Health Initiative Study, WHI, är en randomiserad, placebokontrollerad studie, där kombinerat östrogen och gestagen (CEE + MPA) jämförts med placebo hos totalt över 16 000 kvinnor i åldern 50–79 år med huvudsyftet att fastställa betydelsefulla positiva och negativa hälsoeffekter av HRT [15]. Studien avbröts efter 5,2 års uppföljning år 2002 sedan antalet fall av bröstcancer överskridit den gräns man i förväg bestämt som acceptabel. Resultaten visade att risken för bröstcancer ökade med behandlingstidens längd. Relativa risken mätt som hazard-kvoten (hazard ratio, HR) totalt för bröstcancer hos kvinnor som fått HRT i kombination var 1,26 (95 procents KI 1,00–1,59).

WHI-studien visade att kvinnor med bröstcancer som fått kombinationsbehandling hade något större tumörer och något oftare lymfkörtelmetastaser [16]. Vidare visade studien ökad risk för kranskärlssjukdom (HR 1,29; 95 procents KI 1,02–1,63), för stroke (HR 1,41; 95 procents KI 1,07–1,85) och för venös tromboembolisk sjukdom, VTE (HR 2,11; 95 procents KI 1,58–2,82). Studien fann också att HRT kunde sammankopplas med minskad risk för kolorektal cancer (HR 0,63; 95 procents KI 0,43–0,92), för endometrie cancer (HR 0,83; 95 procents KI 0,47–1,47) och för fraktur (HR 0,76; 95 procents KI 0,69–0,85). Senare rapporter från studien (WHIMS) har också visat att HRT inte har någon positiv effekt på kognitiv funktion, men man fann att risken för de-

mens, troligen Alzheimers sjukdom, möjligen ökar något [17]. Nyligen publicerades resultat avseende den del av WHI-studien som rör enbart östrogen och som omfattade drygt 10 000 kvinnor som genomgått hysterektomi och som därför inte behövde gestagentillägg [18].

Studien stoppades i förtid efter 6,8 års uppföljning, eftersom risken för stroke då nått en nivå som var jämförbar med risken för stroke hos kvinnor som fått östrogen och gestagen i kombination. Eftersom studiens primära mål var att undersöka om HRT kunde innebära prevention mot hjärt-kärlsjukdom bedömdes det – mot bakgrund av den ökade risken för stroke och avsaknaden av totala hälsovinster – inte som etiskt försvarbart att fortsätta att behandla friska, mestadels besvärslösa kvinnor. Risken för stroke var således ökad även hos kvinnor som fått östrogen (HR 1,39; 95 procents KI 1,10–1,77). Däremot fann man ingen riskökning för kranskärlsjukdom (HR 0,91; 95 procents KI 0,75–1,12) och endast en liten ökning av risken för VTE (HR 1,33; 95 procents KI 0,99–1,79). Liksom vid kombinerad östrogen–gestagenbehandling fann man en riskminskning vad gäller fraktur (HR 0,70; 95 procents KI 0,63–0,79).

Till skillnad från resultaten vid kombinerad östrogen–gestagenbehandling fann man ingen påverkan på risken för kolorektal cancer med enbart östrogen. Det kanske mest intressanta och oväntade fyndet var att risken för bröstcancer inte påverkades av östrogen enbart, snarare tycktes risken vara lägre i behandlingsgruppen än i placebogruppen (HR 0,77; 95 procents KI 0,59–1,01).

WHI-studiens resultat har kommit att tillmätas stor tyngd, eftersom de kommer från en stor randomiserad placebokontrollerad studie. Vad gäller tolkningen av resultaten har kritik riktats mot studien, eftersom man inkluderade kvinnor som var förhållandevis gamla och flera år efter menopaus vid inklusionen och därigenom inte motsvarar den »typiska« kvinnan som efterfrågar HRT. Således var två tredjedelar av kvinnorna över 60 år vid inklusionen, och speciellt effekter på hjärta och kärl av tillfört hormon i den åldern kan skilja sig från effekter när hormonet tillförs kvinnor direkt efter menopaus. Av detta skäl har man ifrågasatt om resultaten från studien kan översättas till yngre kvinnor direkt efter menopaus. Vidare hade endast en liten andel, 13 procent, av kvinnorna typiska östrogenbristsymtom.

Million Women Study, MWS, är en populationsbaserad kohortstudie som omfattar cirka en miljon kvinnor, 50–64 år, som kallats till rutinmässig screening med mammografi [19]. Inför undersökningen fick kvinnorna besvara ett frågeformulär som bl a omfattade deras aktuella och tidigare användning av HRT. Uppföljningstiden var 4,1 år. Den relativa risken totalt för bröstcancer var större hos kvinnor med pågående HRT (RR 1,66; 95 procents KI 1,58–1,75). Man fann ökad risk vid pågående användning av dels preparat med östrogen enbart (RR 1,30; 95 procents KI 1,21–1,40), dels östrogen och gestagen i kombination (RR 2,00; 95 procents KI 1,88–2,12), dels tibolon (RR 1,45; 95 procents KI 1,25–1,68).

Det var en statistiskt signifikant skillnad i risk mellan preparat med östrogen och gestagen i kombination och övriga preparat. Man fann ett tydligt samband mellan behandlingstidens längd och riskökningen för bröstcancer hos kvinnor med pågående eller näraliggande behandling. Efter avslutad behandling tycktes risken återgå till »basrisk« inom några år. Studien kunde inte identifiera några skillnader i risk som sammanhänge med typ av gestagen eller östrogen, dos, regim eller administrationssätt.

Även MWS har kommit att tillmätas betydelse, framför allt genom sin storlek och sina detaljerade data om olika behandlingsmönster. Till skillnad från WHI, som bara under-

II Fakta 1

Europeiska expertutredningen om HRT

- För behandling av typiska klimakteriesymtom som påverkar livskvaliteten negativt bedöms att HRT ger positiva vinster, som överväger identifierade risker.
- För att förebygga osteoporos eller osteoporosfraktur hos kvinnor med risk för osteoporos eller med manifest osteoporos bedöms nytta–riskbalansen för HRT som negativ, dvs risken bedöms större än den gynnsamma effekten. Således kan HRT inte rekommenderas som förstahandsval för behandling av dessa kvinnor.
- För friska kvinnor utan klimakteriesymtom bedöms att HRT innebär större risker än gynnsamma effekter, och behandling rekommenderas inte.

sökte CEE + MPA, dvs en typ av HRT som inte är så utbredd i Europa, omfattade användningen av HRT i MWS preparat med östradiol 17β och gestagener såsom noretisteron och levonorgestrel, dvs kombinationer som är vanliga i europeisk och svensk förskrivning. Kritik har också riktats mot MWS vad gäller bl a tolkningen av den överrisk för bröstcancer som visades redan ett år efter påbörjad behandling, dvs strax efter en friande mammografi. Eventuellt skulle detta kunna tyda på att HRT försvårar bedömningen av mammografiska bilder och därmed diagnostiken av bröstpatologi, beroende på att vissa regimer ger ökad täthet i bröstet [20]. Kritik har också framförts för att man inte helt kan utesluta selektionsbias, eftersom kvinnor som accepterar deltagande i en hälsokontroll kan skilja sig från kvinnor i den allmänna populationen.

Europeiska myndighetsaktiviteter

Frågan om risk–nyttabalansen vid HRT väcktes på nytt inom den europeiska läkemedelsmyndigheten (European Agency for the Evaluation of Medical Products, EMEA) efter publiceringen av WHI-studien och en del andra studier som ifrågasatte den primärpreventiva effekten av HRT.

Under sensommaren 2003 tillsattes en expertgrupp inom EMEA med uppdrag att kritiskt granska relevanta studier och göra en total utvärdering av risk–nyttabalansen, speciellt mot bakgrund av att de flesta HRT-preparat hade indikationen »förebyggande av osteoporos hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer«. I utredningen deltog experter från ett flertal europeiska länder, inklusive Sverige.

Expertutredningen fann i sin genomgång av tillgängliga data att den frakturpreventiva effekten av HRT bara kan ses under pågående användning och att den inte kvarstår längre än några få år efter avslutad användning och således inte ger kvarstående skydd upp i de åldrar där frakturer är vanliga. Mot bakgrund av att en effektiv frakturprevention skulle innebära mycket lång tids behandling fann expertutredningen att enbart de visade positiva effekterna av HRT på frakturrisken inte kan motivera användning av HRT. Expertutredningens slutsatser framgår av Fakta 1. De har sedan lett till att indikationen för HRT vad gäller osteoporosprofylax i Europa har ändrats till: »Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.«

Läkemedelsverkets aktiviteter

Läkemedelsverket har hållit expertmöten med litteraturge-

ANNONS

ANNONS

II Fakta 2

Svenska myndigheters publikationer och kommentarer om HRT

Läkemedelsverket (www.mpa.se)

Hormonbehandling och risken för bröstcancer (1997-10-13).

Gestagener som tillägg till östrogenbehandling i klimakteriet (workshop 1999).

Hormonbehandling i övergångsåldern kan påverka risken för äggstockscancer (2002-04-03).

Risker och nytta med hormonsubstitution (HRT) av friska kvinnor efter menopausen (2002-07-11).

Östrogen-/gestagenbehandling och risken för demens och ned-sättning av kognitiv funktion hos postmenopausala kvinnor (2003-05-23).

Nya rön om risker vid hormonbehandling (2003-05-23).

Östrogen- och gestagenbehandling och risken för bröstcancer – resultat från två studier i USA (2003-06-26).

Hormonsubstitution efter menopaus och risken för bröstcancer (2003-08-08).

Ny bedömning av säkerheten för hormonbehandling i klimakteriet. Östrogener rekommenderas inte längre som första behandlingsval för att förebygga osteoporos (benskörhet) (2003-12-03).

Hormonbehandling av klimakteriebesvär hos kvinnor med behandlad bröstcancer. Risk för återfall enligt fynd i klinisk studie (2004-01-28).

Behandling med HRT (workshop 2004).

Behandling av osteoporos för att förebygga frakturer (workshop 2004).

Andra myndigheter

SBU har belyst ämnet HRT i två systematiska översikter, 1996 och 2002 (www.sbu.se).

MFR och Spri anordnade en konsensuskonferens om HRT 1996.

Socialstyrelsen gjorde en genomgång av hormonbehandling i klimakteriet 2002.

Sammanställningar av aktuell kunskap om HRT har också producerats av Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), som 1998 gav ut rapporten Substitutionsbehandling i klimakteriet.

nomgångar och utfärdat rekommendationer om HRT 1982, 1989, 1999 och 2003. Redan vid det första expertmötet 1982 behandlades frågor om riskerna för bl a bröstcancer och kardiovaskulär sjukdom. I rekommendationerna framhölls att behandling bara skulle ges vid typiska besvär, och man kunde inte rekommendera behandling för att förebygga benskörhet, eftersom data då helt saknades. Man rekommenderade att lägsta dos under kortaste möjliga tid skulle eftersträvas och att behandlingen skulle omprövas årligen.

Även vid den genomgång av aktuell kunskap som gjordes vid expertmötet 1989 diskuterades riskerna för cancer och kardiovaskulär sjukdom, och man konkluderade att det inte fanns vetenskapligt underlag för att använda HRT för att förebygga kardiovaskulär sjukdom. De allmänna rekommendationerna 1989 beträffande indikationen var ungefär desamma som 1982. Det fanns vid denna tidpunkt mer data om osteoporosprofylax, men man rekommenderade i första hand livsstilsändringar för kvinnor i riskzonen för benskörhet. Man gjorde också en genomgång av alternativ till HRT för kvinnor med klimakteriebesvär. Läkemedelsverkets expert-

möte 1999 fokuserade på gestagentillägget, och även här be-lystes gestagenets möjliga negativa inverkan på bröstet och risken för bröstcancer vid lång tids användning.

Läkemedelsverket deltog i den europeiska expertgruppen avseende risk–nyttabalansen med HRT och har sedan flera år deltagit i det fortlöpande arbetet inom EMEA för att ta fram en gemensam produktbeskrivning för HRT-preparat, som be-lyser kända risker. Läkemedelsverket har regelmässigt i sam-band med publicering av nya betydelsefulla studier samman-fattat och kommenterat dessa på sin webbplats (Fakta 2).

Konklusion

Kunskap om ett läkemedels totala riskprofil kräver att läke-medlet använts av många människor under lång tid för att små men ändå betydelsefulla riskökningar skall gå att upptäcka. HRT har förstås inte blivit »farligare« med tiden, men vi har idag mer detaljerad kunskap och kan bättre sätta siffror på riskökningar – och riskminskningar – och därigenom har det blivit möjligt att göra en sammanvägning av risk och nytta. Tidigare resultat har i stor utsträckning förmedlat positiva ef-fekter av HRT, medan nyare resultat har givit en mer negativ helhetsbild av risk–nyttabalansen för vissa behandlingssitua-tioner.

Läkemedelsverkets uppdrag är att tillhandahålla säkra och effektiva läkemedel och ha ett folkhälsoperspektiv på all lä-kemedelsanvändning. I detta uppdrag ligger att kontinuerligt utvärdera nya data och anpassa rekommendationerna till ny kunskap. Behandling med HRT har sedan 1970-talet varit föremål för omfattande forskning, och sedan tidigt 1980-tal har Läkemedelsverket och andra myndigheter fortlöpande följt området och utfärdat behandlingsrekommendationer med angivande av de risker och fördelar som varit kända. Vid brist på fullgod dokumentation har regelmässigt en »försik-tighetsprincip« tillämpats i rekommendationerna. Särskilt under senare år har inflödet av ny kunskap varit stor, och där-med har den mediala debatten i ämnet HRT varit livlig, spe-ciellt vad gäller de negativa effekterna.

Det är en viktig fråga för Läkemedelsverket hur rekom-mendationer och kommentarer av nya studier på effektivaste möjliga sätt skall nå forskrivare och användare för att under-lätta att HRT ges på ett sådant sätt att den otvetydiga nyttan av behandlingen, dvs symtomlindring, kommer kvinnan till del på ett bra och samtidigt säkert sätt och att denna nytta fort-löpande omprövas och ställs emot eventuella risker.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Stadberg E, Mattsson LÅ, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:442-8.
2. Berg G, Hammar M, Fåhræus L, Larsson-Cohn U. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986. *Maturitas* 1988;10:193-9.
3. Persson I. Östrogenanvändning i Sverige. I: Substitutionsbehand-ling med östrogen. Stockholm: Socialstyrelsens kommitté för läke-medelsinformation; 1983. p. 17-35. Workshop 1983:2.
4. Andersson K, Pedersen AT, Mattsson LÅ, Milsom I. Swedish gynecologists' and general practitioners' views on the climacteric period: knowledge, attitudes and management strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:909-16.
5. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens; results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
6. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989;321(5):293-7.

7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal 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;350:1047-59.
8. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199-210.
9. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergström R, Eaker E, Lithell H, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:821-8.
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
11. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Ann Intern Med* 2000;133(12):933-41.
12. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-8.
13. Falkeborn M, Persson I, Terént A, Adami HO, Lithell H, Bergström R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153:1201-9.
14. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
17. Shumaker S, Legault C, Rapp S, Thal L, Wallace R, Ockene J, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-62.
18. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
19. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
20. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348-52.
21. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;117:1169-74.

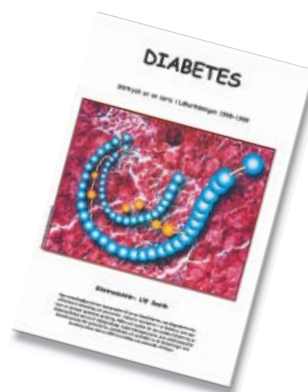


= artikeln är referentgranskad

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker