

Brukermønster for østrogen i og etter overgangsalderen i Norge

En befolkningsundersøkelse av norske kvinners bruk av østrogen-substitusjon 45-64 år, Kvinner og kreftundersøkelsen 1996-97

Kjersti Bakken og Anne Elise Eggen

Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø

Korrespondanse: Kjersti Bakken, Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø
Telefon: 77646434 Telefax: 77646151 e-post: kjerstib@farmasi.uit.no

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Salgstall for østrogenholdige preparater knyttet til overgangsalderen er firedoblet i løpet av de siste 10 år. Østrogens rolle i forebyggende behandling av kroniske sykdommer i alderdommen, for eksempel hjertekarsykdom og osteoporose, fokuseres stadig mer. Artikkelen presenterer prevalenstall for bruk, brukerkarakteristika og varighet av behandlingen.

Materiale og metode: "Kvinner og kreft" er en prospektiv populasjonsstudie basert på utsendte spørreskjema til et tilfeldig utvalg av norske kvinner mellom 30-70 år. Undersøkelsen har pågått siden 1992, og mer enn 100 000 kvinner har bidratt med svar. Artikkelen er basert på data fra et utvalg på 18 199 kvinner i alderen 45-64 år som besvarte spørreskjema utsendt i 1996-97. Svarprosenten var 60%.

Resultater: Systemisk behandling gir 27,3% nåværende brukere, mens hele 38,0% har brukt slik midler noen gang. Gjennomsnittlig brukstid varierer fra ca. 2 år hos tidligere brukere til ca. 4,5 år hos de som bruker nå. Brukere ser ut til å være slankere og ha høyere husholdsinntekt enn ikke-brukere, i tillegg til at de oftere har brukt p-piller og røkt. Blant de eldste kvinnene er brukere også karakterisert ved høyere utdannelsesnivå.

Konklusjon: Vi finner at brukerprevalens økte med 4% fra 1996 til 1997, og bruksmønster for østrogen rundt overgangsalderen synes å endres i nye generasjoner av brukere. Tre av ti kvinner i aktuell alder bruker systemisk behandling med slike midler i dag. Det kan se ut til at sosioøkonomiske faktorerets betydning for bruk minsker, mens behandlingens lengden øker.

Bakken K, Eggen AE. **Prevalence of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Norwegian women 45-64 years old: User characteristics and choices of therapy. The Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC) 1996-97.** *Nor J Epidemiol* 2001; 11 (1): 81-90.

ENGLISH SUMMARY

Background and objectives: There has been a considerable increase in the sale of non-contraceptive estrogens in Norway during the last ten years. We wanted to assess the prevalence of HRT in Norwegian women 45-64 years and examine factors related to use.

Material and methods: A random sample of 18,199 Norwegian women aged 45-64 years responded to a postal questionnaire in 1996-97. The questionnaire included questions about menstruation status and fertility, oral contraceptives (OC) and HRT use, lifestyle, health and socioeconomic variables. The response rate was 60%.

Results: Current use of systemic HRT was reported by 27.3% of the women while 38.0% reported ever use. The highest prevalence was in the age group 55-59 years where 35.6% were current users. More than 60% of the women were classified as postmenopausal, two thirds of them naturally postmenopausal. Mean duration of treatment was found to be approximately two years among earlier users but had increased to 4.5 years among current users. Still the majority of women has not been using HRT beyond five years. Prevalence of use was higher among earlier OC users, smokers, lean women and in households with high income. Among older women, users had higher education than non-users, while this difference disappeared in the youngest women. Fixed combinations of estradiol and noretisteroneacetate either cyclic or continuous, are used by six out of ten users.

Conclusion: Our results suggest that user patterns are rapidly changing in Norway, and HRT has become a choice for many women. More than four out of ten women reported ever use of systemic or local HRT, and one out of three reported current use. Socio-economic differences between users and non-users seem to disappear in women under 55 years of age, but persist in the older age groups. Short time use still dominates, but perhaps not for so much longer.

BAKGRUNN

I 1990 ble det avholdt en nasjonal konsensuskonferanse om bruk av østrogen i og etter overgangsalderen. Bakgrunnen for konferansen var at bruken av hormoner den gang var relativt beskjeden i Norge sammenliknet med andre land. Samtidig ble det stilt spørsmål om østrogenbehandling kunne ha positive tilleggs-effekter som forebyggende middel mot benskjørhet og hjerte-karsykdom. Konferansen fant sted på et tidspunkt da det syntes å herske stor usikkerhet om hensiktsmessig bruk, så vel blant leger som blant kvinnene selv. Man anså at konsensusuttalelsen fra konferansen ville kunne ha stor mulighet til å påvirke den videre utvikling på området. anbefalingene gikk i retning av utstrakt bruk av lokalbehandling med lavpotente østrogen, mens man var mer tilbakeholden med å anbefale langvarig systemisk bruk og reserverte seg mot utstrakt bruk av østrogen til forebyggende behandling (1).

I 1995 viste Helseundersøkelsen samt salgstall for østrogen i Norge at det hadde vært en markert økning i bruken av østrogen de siste fem til ti år (Fig. 1) (2). Helseundersøkelsen viste at 28% av 50-59 årige kvinner brukte østrogen i form av tabletter eller plaster. Antall brukere i de eldre aldersgrupper var derimot lavt, hvilket ble tolket som tilbakeholdenhet i forhold til lang tids bruk. Forfatterne antok at mangel på kontrollerte studier av forebyggende gevinst ved langtidsbehandling, kombinert med publisering av data som ga gode holdepunkter for at langvarig østrogenbehandling ga økt risiko for å utvikle brystkreft, trolig medvirket til en avventende holdning blant kvinnene med hensyn til langtidsbehandling (2).

I år 2000 var det generelt enighet om at østrogenbehandling har positiv virkning på osteoporose ved å forhindre postmenopausal tap av benmasse (3). Selv om epidemiologiske studier også taler for en forebyggende effekt på koronar hjertesykdom, er størrelsen på risikoreduksjonen usikker grunnet mulig seleksjonsbias (4,5). Langvarig, systemisk østrogenbehandling synes å gi en moderat økning av risiko for brystkreft (6). Det er foreløpig uklart om ulike gestagen-tillegg og doseringsmåter bidrar til ytterligere økt risiko, men dette synes uansett ikke å motvirke slik risiko. Tillegg av gestagen anses å gi tilfredsstillende beskyttelse mot utvikling av endometriecancer (7).

Salgstall for østrogen i Norge år 1999 (Fig. 1) viser at økningen stadig fortsetter, om enn ikke i samme tempo som i de foregående fem år. Dersom det som er solgt har blitt brukt, tilsier disse salgstallene at ca. 40% av alle kvinner mellom 45-66 år bruker østrogen i en eller annen form (8). I motsetning til i USA, som har vært foregangslandet når det gjelder østrogenbehandling, er preparatutvalget i Norge svært begrenset og mangler helt de konjugerte østrogenpreparatene som dominerer det amerikanske markedet. Det faktum at Norge har en anderledes preparatprofil, gjør norske kvinners bruk særlig interessant i forskningsøyemed,

ikke minst med tanke på de helsemessige konsekvenser av langvarig, systemisk østrogenbehandling. Det foreligger ingen tallmessig store, norske studier fra siste tiår over prevalens av østrogenbruk i den mest aktuelle brukergruppen. Søgaard og medarbeideres utvalgsundersøkelser fra 1994, -96 og -98 (9) opererer med en brukerprevalens i aldersgruppen 45-69 år på 16% i 1994 stigende til 19% i 1996 for så å stagnere. Dette funnet står i klar motsetning til den stadige økning salgskurven for østrogen kan fremvise.

Vi spør derfor: Hvor høy er prevalensen av østrogensubstitusjon blant norske kvinner i aktuell alder? Kan våre funn fra en stor populasjonsbasert studie bekrefte at prevalensøkningen de senere år ser ut til å ha stagnert? Hva karakteriserer kvinner som bruker eller har brukt østrogensubstitusjon? Hvilke faktorer predikerer bruk, og hva forteller studien om varighet av behandlingen?

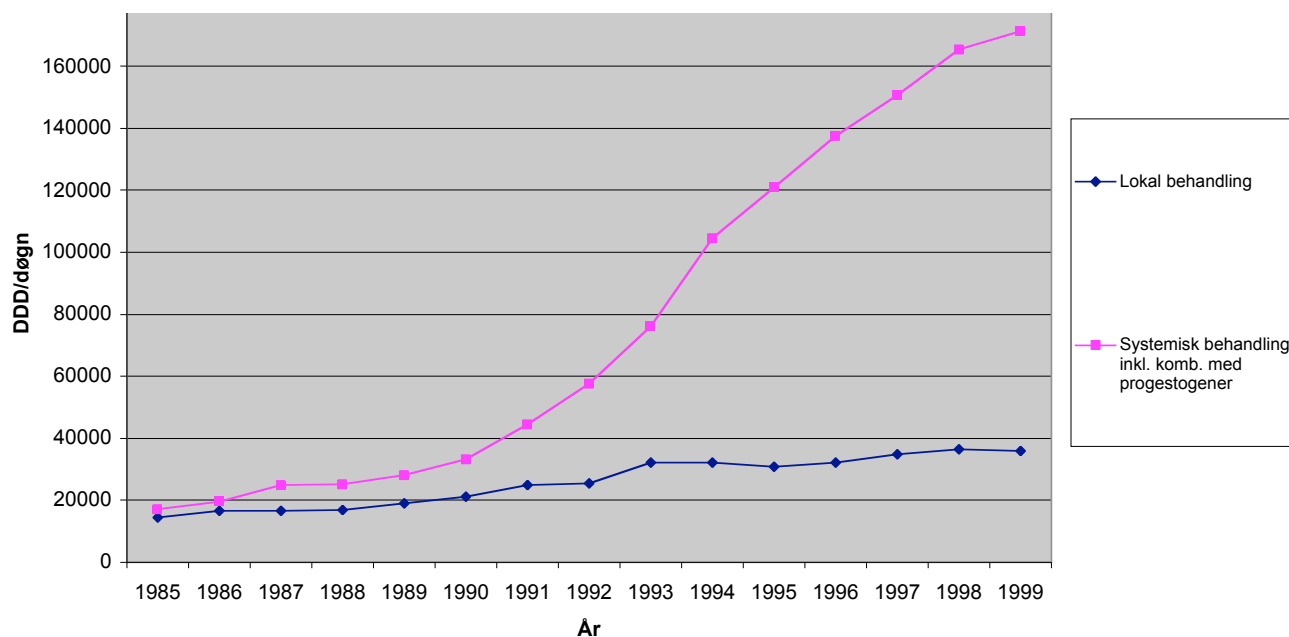
MATERIALE OG METODE

Undersøkelsen "Kvinner og kreft" er en prospektiv populasjonsstudie basert på utsendte spørreskjema til et tilfeldig utvalg av norske kvinner mellom 30-70 år. Undersøkelsen har pågått siden 1991, og mer enn 100 000 kvinner har til nå bidratt med svar. I 1996 og -97 ble det sendt ut spørreskjema til 35 000 tilfeldig valgte norske kvinner i alderen 45-70 år med invitasjon til å delta i undersøkelsen. Mer enn 21 000 kvinner svarte. Fordi det er få brukere av østrogen-substitusjon blant de eldste kvinnene, valgte vi å begrense vårt materiale til aldersgruppen 45-64 år. Analysene baserer seg på svar fra 18 199 kvinner i denne aldersgruppen, hvorav 8911 besvarte spørreskjema i 1996 og 9288 ditto i 1997. Svarprosenten var 60%.

Kvinnene ble spurt om menstruasjonsforhold, barnefødsler, bruk av p-piller, østrogen i overgangsalderen, livsstil, helsetilstand, og sosioøkonomiske forhold. Spørsmålsformulering vedrørende bruk av østrogen-tabletter i overgangsalderen er identisk i de aktuelle utsendelsene. Sammen med spørreskjemaet har kvinnene også mottatt et introduksjonsbrev og et bilag med bilder av alle p-piller og østrogensubstitusjonspreparater som har vært på det norske markedet. Dette var tenkt som en hjelp til kvinnene for bedre å huske hvilke preparater de har brukt. Kvinnene ble også spurt om å gi tillatelse til fornyet kontakt etter et visst antall år for nærmere oppfølging. Statistisk Sentralbyrå har forestått trekning og utsendelse av spørreskjemaene, mens bearbeidelse av innkomne svar har foregått ved Institutt for samfunnsmedisin og Institutt for farmasi ved Universitetet i Tromsø. Undersøkelsen er godkjent av Datatilsynet og av Regional komite for medisinsk forskningsetikk i helseregion Nord-Norge.

Body Mass Index (BMI)

Body Mass Index beregnes ved å ta vekten (kg) til en person og dividere på høyden (m) opphøyet i andre



Figur 1. Salg av østrogenholdige preparater 1985-1999.

potens (kg/m^2). Verdens helseorganisasjons inndeling er benyttet til å karakterisere gitte verdier som undervektig ($\text{BMI} < 18,5$), normal ($18,5 \leq \text{BMI} < 25$), overvektig ($25 \leq \text{BMI} < 30$) eller fedme ($\text{BMI} \geq 30$) (10).

Menstruasjonsstatus

For å klassifisere kvinnenes menstruasjonsstatus mest mulig korrekt, ble tre ulike spørsmål kombinert:

1. Har du regelmessig menstruasjon fremdeles?
2. Hvis nei:
 - har den stoppet av seg selv?
 - operert vekk eggstokkene?
 - operert vekk livmoren?
 - annet?
3. Alder da menstruasjonen opphørte?

Etter å ha sammenstilt informasjon fra ovennevnte tre spørsmål, ble kvinnene klassifisert som premenopausale, perimenopausale, postmenopausale eller med usikker status. *Premenopausal* dersom hun svarte "ja" på spørsmål 1, og ikke svarte på spørsmål 2 og 3. *Perimenopausal* dersom hun svarte "har uregelmessig menstruasjon" eller "vet ikke" på spørsmål 1 og ikke anga alder for opphør av menstruasjonen. *Postmenopausal* dersom hun svarte "nei" på spørsmål 1 og/eller anga årsaker til opphør av menstruasjon og/eller alder for opphør av menstruasjonen. De resterende kvinnene ble karakterisert som *usikker status*. Inkludert i denne gruppen er 49 kvinner som ikke svarte på noen av de tre spørsmålene.

Salgstall for østrogener

Figur 1 presenterer salgskurvene for østrogenholdige preparater i perioden 1985-1999. Den svarte kurven viser salget av lavpotente østrogener brukt lokalt: østriol (Anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) kode G03CA04) og dienøstrol (G03CB01) som krem eller vagitorier. Den grå kurven viser salget av lav- og middelspotente østrogener brukt systemisk: østriol (G03CA04), etinyløstradiol (G03CA01), østradiol alene (G03CA03) og i kombinasjon med ulike progestogener (G03F).

Databehandling

Analyser er foretatt ved bruk av statistikk-programmet SAS, versjon 6.12. Kji-kvadrat test er brukt for å sammenlikne forskjeller mellom ulike grupper. Resultat er vurdert som statistisk signifikant ved en p-verdi på 0,05 eller lavere.

RESULTATER

Kvinnene i materialet

Kvinnene i studien hadde en gjennomsnittlig alder på 53 år. Mer enn 60% av kvinnene oppga å være postmenopausale, av disse var hovedtyngden naturlig postmenopausale (70%). Kun 3% oppga å ha fjernet en eller begge eggstokker, 10% oppga å ha fjernet livmor, 7% hadde ulike kombinasjoner av de ovennevnte og 3% ga andre årsaker til at de var postmenopausale.

Tabell 1 viser at kvinnene totalt sett fordelte seg jevnt på de tre ulike utdanningsnivåene, men innenfor de enkelte aldersgruppene var forskjellene store. Blant kvinner 45-49 år hadde 43% mer enn 12 års utdanning, mens blant de eldste kvinnene var andelen kun 21%. Vi fant tilsvarende aldersavhengighet når det gjelder fordelingen av husholdsinntekt.

Halvparten av kvinnene var bosatt i Oslo/Akershus eller på Østlandet for øvrig, en femtedel befant seg i Trøndelag og nordover, mens resten fordelte seg på kystfylkene fra Agder og nordover til og med Møre og

Romsdal.

Seks av ti kvinner hadde normal BMI etter WHO's grenser, mens tre av ti kvinner ble definert som overvektige.

Andelen kvinner som oppga at de var røykere nå var 36,5%, med lavest andel røykere i de eldste aldersgruppene.

Det var 43% av kvinnene som oppga at de brukte eller hadde brukt p-piller, men variasjonen var stor mellom eldste og yngste aldersgruppe, fra 20% i den eldste til nær 60% i den yngste aldersgruppen.

Tabell 1. Kvinnene som inngikk i studien. Kvinner og kreft, 1996-97.

Alder	45-49 år %	50-54 år %	55-59 år %	60-64 år %	Totalt %	n
	29,4	30,5	22,7	17,4	100	18 199
Menstruasjonsstatus						
Premenopausal	56,1	20,4	2,3	0,5	23,3	
Perimenopausal	15,3	10,1	1,2	0,1	7,9	
Postmenopausal	23,3	58,7	89,5	96,4	61,8	
Usikker status	5,3	10,8	7,0	3,0	6,9	18 199
Utdannelse						
0-9 år (grunnskole)	19,1	28,1	40,1	48,5	31,7	
10-12 år (videregående)	37,7	36,0	32,4	30,4	34,7	
13+ år (universitet/høyskole)	43,2	35,8	27,6	21,1	33,6	16 173
Sivilstatus						
Gift	75,7	75,7	74,6	73,8	75,1	
Samboer	8,2	6,7	4,7	3,2	6,1	
Skilt	11,1	10,8	10,9	8,4	10,5	
Enslig/enke	5,0	6,9	9,8	14,6	8,3	17 931
Husholdsinntekt						
< 150 000 kr	6,1	8,2	13,4	22,3	11,1	
150-300 000 kr	28,4	32,9	38,8	45,8	35,1	
301-450 000 kr	35,1	32,7	29,1	21,1	30,7	
451-600 000 kr	22,3	19,6	14,0	8,5	17,3	
> 600 000 kr	8,2	6,5	4,7	2,3	5,9	16 919
Bosted						
Oslo og Akershus	21,6	21,4	21,7	21,3	21,5	
Østlandet ellers	28,7	29,8	28,2	27,8	28,7	
Agder og Rogaland	13,2	12,4	12,0	13,8	12,8	
Vestlandet	17,0	16,2	17,0	17,3	16,8	
Trøndelag	8,9	9,4	8,7	7,4	8,7	
Nord-Norge	10,7	11,0	12,5	12,5	11,5	18 199
Body Mass Index						
Undervektig (BMI<18,5)	1,6	1,3	1,3	1,4	1,4	
Normal (18,5≤BMI<25,0)	66,3	61,1	57,2	53,3	60,4	
Overvektig (25,0≤BMI<30,0)	25,0	28,7	32,4	35,4	29,6	
Fedme (BMI ≥30)	7,1	8,9	9,1	9,8	8,6	17 860
Røyker nå						
Ja	41,0	37,4	33,1	30,6	36,5	
Nei / av og til	59,0	62,6	66,9	69,4	63,5	14 071
Brukt P-pille						
Ja	58,8	47,8	32,6	19,6	42,9	
Nei	41,2	52,2	67,5	80,4	57,1	17 361

Andel brukere av østrogensubstitusjon

Vi velger å nytte begrepet "substitusjon" fordi bruk av middels og lavpotent østrogen indikerer et nåværende eller fremtidig behov for substitusjon av eget østrogen. Tabell 2 viser at 43,9% av kvinnene hadde brukt eller brukte østrogensubstitusjon i en eller annen form. Systemisk behandling er klart dominerende, og 27,3% av kvinnene var brukere av slik behandling nå. I samsvar med salgskurven fra Norsk Medisinaldepot (Fig. 1), har vi inkludert østrioltabletter i systemisk behandling. Antall kvinner i vårt materiale som kun brukte østrioltabletter var 202. Disse utgjør 2,8% av brukerne av systemisk behandling.

Blant postmenopausale kvinner fant vi tilnærmet samme andel brukere i de tre yngste aldersgruppene. Dette skyldtes at over halvparten av kvinnene i den yngste aldersgruppen er blitt postmenopausale ved operative inngrep og deretter satt på østrogenbehandling.

For å kunne sammenlikne prevalenstall fra vårt materiale med utvalgsundersøkelsene til Søgaard og medarbeidere har vi regnet ut prevalenstallene også for

aldersgruppen 45-69 år. De respektive prevalenstall er 23,4% og 27,6% for henholdsvis 1996 og 1997.

Preparater

Tabell 3 viser de ti mest brukte preparater i Norge i 1996-97. Blant systemiske preparater dominerte faste kombinasjoner av østradiol og noretisteroneacetat, henholdsvis sekvensform (Trisekvens) eller som kontinuerlig kombinasjon (Kliogest). Den sistnevnte dominerte hos de postmenopausale kvinnene. Lavpotent østriol i form av vagitorier til lokal bruk var det tredje mest brukte preparatet.

Behandlingsvarighet

Tabell 4 viser at gjennomsnittlig varighet av systemisk behandling varierte fra 2,2 år hos tidligere brukere til 4,6 år blant nåværende brukere. Blant tidligere brukere av systemisk behandling oppga nær 90% at behandlingen hadde pågått maksimum 5 år, og kun 2,4% av kvinnene hadde latt seg behandle i mer enn ti år. Blant nåværende brukere av systemisk behandling hadde 72% holdt på i inntil 5 år og 7% i mer enn 10 år.

Tabell 2. Bruk av ulike typer østrogensubstitusjon fordelt etter alder. Kvinner og kreft, 1996-97.

Alder	45-49 år %	50-54 år %	55-59 år %	60-64 år %	Totalt %	n 18 199
Brukt noen gang						
Systemisk	21,6	41,3	40,8	25,4	32,6	5 939
Lokalt	1,4	3,1	8,7	14,6	5,9	1 068
Begge deler	1,2	4,3	7,9	11,5	5,4	989
Aldri brukt	69,7	50,0	42,8	47,1	53,4	9 712
<i>Ikke svart</i>	<i>6,1</i>	<i>1,5</i>	<i>0,9</i>	<i>1,4</i>	<i>2,7</i>	<i>491</i>
Bruker nå						
Systemisk	16,2	33,6	34,5	20,7	26,5	4 813
Lokalt	0,6	2,5	7,5	11,4	4,6	841
Begge deler	0,3	0,7	1,1	1,6	0,8	150
Bruker ikke nå*	82,9	63,3	56,9	66,4	68,1	12 395

*Gruppen omfatter 483 av de 491 som ikke hadde svart på spørsmål om bruk noen gang. Dette er de eneste kvinnene fra hvem vi mangler informasjon om hormonsubstitusjon.

Tabell 3. "Ti på topp" blant østrogenpreparatene. Kvinner og kreft, 1996-97.

Preparatnavn	Generisk navn	Andel av alle brukte preparater (%)
Trisekvens tabletter	Østradiol + Noretisteroneacetat (syklisk)	31,0
Kliogest tabletter	Østradiol + Noretisteroneacetat (kontinuerlig)	25,8
Ovesterin vagitorier	Østriol	5,9
Trisekvens forte tabletter	Østradiol + Noretisteroneacetat (syklisk)	5,1
Progynova 2 mg tabletter	Østradiol	4,4
Cyclabil tabletter	Østradiol valeriat + Levonorgestrel (syklisk)	4,4
Ovesterin krem	Østriol	3,0
Progynova 1mg	Østradiol	2,3
Estraderm 50 µg plaster	Østradiol	2,1
Ovesterin 1 mg tabletter	Østriol	2,1
Andre		13,9

Brukerkarakteristika

Tabell 5 viser at brukerne av østrogensubstitusjon var tynnere, oftere bosatt på østlandet eller sørvestlandet, var tidligere p-pille brukere, røykere og hadde høyere husholdsinntekt sammenliknet med ikke-brukerne av østrogener. Blant de postmenopausale kvinnene hadde brukerne også høyere utdanningsnivå. Når en analyserte de ulike aldersgruppene separat, viste det seg at betydningen av alle prediktorer med unntak av BMI, ble svekket med synkende alder.

DISKUSJON

Metode

En relativt lav svarprosent kan føre til problemer med seleksjonsbias, i vårt tilfelle særlig av typen non-respons. Hva kjennetegner kvinnene som ikke svarer eller ikke er villige til å være med i undersøkelsen? En tidligere studie av sammenhengen mellom svarprosent og seleksjonsbias fra "Kvinner og kreft" konkluderte med at det ser ikke ut til at svarprosent rundt 55 fører til større grad av non-respons bias enn undersøkelser med en svarprosent rundt 70. Kvinnene som ikke svarer skilte seg primært fra kvinnene som svarer med hensyn på motivasjon, vilje til å bruke tid på spørreundersøkelser og holdning til "privatlivets fred" og opplysninger av personlig art (11). Ved sammenlikning av registerdata over utdanning hos de som svarte og de som ikke svarte i Kvinner og kreft studien, fant en at det blant svarerne var 5% flere høytutdannede enn blant ikke-svarerne. Videre fant en at kvinnene som svarte gjennomgående oppga flere utdannings-år på spørreskjemaet enn det de sto oppført med i registeret (personlig meddelelse Eiliv Lund, ISM, Universitetet i Tromsø). Dette skyldes at registerdataene tar utgangspunkt i fullført høyere utdanning og teller ikke med ekstra utdanningsår, selvstendige kurs (diplom, spesialisering), eller utdanning fra utlandet. I spørreundersøkelsen derimot ble kvinnene bedt om å oppgi totalt antall år med utdanning, hvilket medførte at alt de oppfattet som relevant er tatt med. Dersom utdanningslengde skulle vise seg å være positivt korrelert

med bruk av østrogensubstitusjon, vil dette i så fall kunne føre til en overestimert andel brukere i vårt materiale. Det er for øvrig rimelig god overensstemmelse mellom estimert antall brukere utfra salgstall for østrogenpreparater og våre prevalensstall.

Prevalens

Tallene viser at 38,0% av norske kvinner mellom 45-64 år har brukt systemisk østrogen, og at 27,3% er brukere nå. Tar vi utgangspunkt i salgstallene for systemisk østrogen fra 1997 og forutsetter midlene brukt av kvinner i alderen 45-64 år, kan vi estimere en brukerandel på 25,6% (8). Forskjellen på ca. to prosent mellom vårt funn og estimatet, kan dels forklares med at en del av brukerne i virkeligheten var yngre enn 45 eller eldre enn 64 år, at enkelte trolig brukte både systemisk og lokal behandling, og dermed ble tallet to ganger i den offisielle statistikken, og sist men ikke minst at alle legemidler som selges ikke nødvendigvis blir brukt. Norske kvinner har tradisjonelt vært tilbakeholdne når det gjelder bruk av østrogensubstitusjon. Prevalensstudier fra 80-årene og frem til i dag viser likevel at bruken har økt fra under 10% i den førstnevnte perioden til rundt 20% på begynnelsen av 90-tallet og videre til rundt 30% ved slutten av tiåret (2,12,13). Det er imidlertid problematisk å foreta holdbare sammenlikninger av de ulike studier, da kvinnene som er med varierer med hensyn på alder og bosted, menstruasjonsstatus er ukjent eller ulikt definert, definisjonen av systemisk og lokalt virkende preparater kan mangle eller være ulikt definert, og skillet mellom nåværende og tidligere bruk kan være uklart. Våre prevalensstall i aldersgruppen 45-69 år for henholdsvis 1996 (23,4%) og 1997 (27,6%) er høyere enn det Søgaard fant (14) og viser dessuten en økning i samsvar med salgskurven.

Vi har klassifisert våre kvinner ved å kombinere fire ulike spørsmål knyttet til kvinnenes menstruasjonsforhold. Likevel kan det forekomme feilklassifikasjoner fordi bruk av østrogensubstitusjon før menopausealder er nådd vil kunne medføre at kvinnene ikke er i stand til å avgjøre sikkert om de er pre-, peri- eller postmenopausale. Det er mulig at enkelte kvinner vil

Tabell 4. Varighet av østrogenbehandlingen. Kvinner og kreft, 1996-97.

	Max. 1 år %	2-5 år %	6-10 år %	11-15 år %	Minst 16 år %	Gjennomsnittlig behandlingstid (år)
Tidligere brukere						
Systemisk behandling	58,0	31,4	8,2	1,9	0,5	2,2
Lokal behandling	75,3	20,6	3,4	0,7	–	1,4
Nåværende brukere						
Systemisk behandling	19,2	52,9	20,7	5,0	2,2	4,6
Lokal behandling	32,9	49,1	15,0	2,6	0,4	3,3

Andel kvinner som ikke har svart: 10-15%

foretrekke å tro at de er premenopausale når de er i tvil. Av de kvinnene som oppga at de var usikre på sin egen menstruasjonsstatus svarte 99% at de brukte østrogensubstitusjon. Forbruksøkningen de siste årene er sannsynligvis påvirket av det utvidede indikasjonsområdet for østrogen. Tallrike undersøkelser omkring østrogenenes rolle som forebyggende middel ved ulike aldersrelaterte sykdommer har fått stadig mer fokus. Sammen med legemiddelindustriens aktive fremstøt kan dette ha bidratt til å endre norske gynekologers tidligere restriktive holdning til bruk av hormonsubstitusjon (15).

Effekt og bivirkninger

Det er ingen uenighet om effekten av østrogensubstitusjon på plager i overgangsalderen, og dokumentasjon

av effekt av langtidsbehandling ved postmenopausal osteoporose synes solid (3). Derimot er det mer usikkert om østrogensubstitusjon totalt sett bidrar til redusert hjerte-karsykdom og død (16-18). Den rolle østrogensubstitusjon spiller når det gjelder å forsinke eller hindre utvikling av Alzheimers sykdom og annen kognitiv svikt, er fremdeles uklar (19,20).

Nye, større undersøkelser fra USA og Storbritannia bidrar til å så tvil om nytten av østrogensubstitusjon for å forebygge atherosklerose og hjerte-karsykdom, særlig som sekundærprofylakse (16,21), men også i primærforebyggende øyemed (17). En mulig forhøyet risiko for venøs trombose og lungeemboli i starten av behandlingen fremheves også som problematisk. Østrogensubstitusjonens gunstige effekt på blodlipidene gir ikke nødvendigvis en reduksjon i sykkelighet og

Tabell 5. Karakteristika for brukere av systemisk østrogensubstitusjon (ever use). Kvinner og kreft, 1996-97.

	Alle kvinner	p-verdi	Postmenopausale kvinner	p-verdi
Alder				
45-49 år	24,5		45,0	
50-54 år	46,6		48,3	
55-59 år	49,8		46,1	
60-64 år	38,5		36,7	
		<0,001		<0,001
Utdanning				
0-9 år (grunnskole)	38,9		39,6	
10-12 år (videregående)	39,9		45,4	
13 + år (universitet/høyskole)	40,4		50,2	
		<0,282		<0,001
Husholdsinntekt				
<150.000 kr	35,7		35,1	
151-300.000 kr	38,9		41,3	
301-450.000 kr	39,4		47,2	
451-600.000 kr	42,2		51,9	
>600.000 kr	45,5		59,7	
		<0,001		<0,001
Bosted				
Oslo og Akershus	43,5		48,2	
Østlandet ellers	40,0		44,7	
Agder og Rogaland	41,5		47,1	
Vestlandet	37,5		41,4	
Trøndelag	37,0		41,7	
Nord-Norge	34,3		38,4	
		<0,001		<0,001
Body Mass Index				
Undervektig (BMI <18,5)	43,6		46,2	
Normal (18,5 ≤ BMI <25,0)	40,0		46,1	
Overvektig (25,0 ≤ BMI <30,0)	40,2		42,8	
Fedme (BMI ≥ 30,0)	34,3		37,0	
		<0,001		<0,001
Brukt P-pille				
Ja	42,5		51,3	
Nei	38,0		41,0	
		<0,001		<0,001
Engang røyker				
Ja	41,2		45,9	
Nei / kun av og til	37,1		41,6	
		<0,001		<0,001

død. Andre tiltak med dokumentert gunstig effekt på forebygging av hjerte-karsykdom som mosjon, røykestopp eller -reduksjon og omlegging til et sunnere kosthold ser ut til å ha like stor innvirkning på sykkelighet og død som bruk av østrogensubstitusjon (22).

Postmenopausale brukere har en økt risiko for brystkreft så lenge behandling pågår og i de fem første årene etter seponering. Man angir at relativ risiko øker med 2,6% for hvert år med bruk. Risiko for venøs tromboembolisk sykdom er videre funnet å være 2-3 ganger høyere hos brukere enn hos ikke brukere (23-26).

Brukstid

Man kan tenke seg at frykt for ovennevnte sykdommer, samt det faktum at østrogensubstitusjon påfører en stor andel av kvinnene plagsomme bivirkninger som brystsprenge, uregelmessige blødninger og vektøkning, fører til at flertallet av kvinnene avslutter behandlingen før eventuelle positive langtidseffekter inntreffer. Mange vil mene at anbefalt behandlingstid for å oppnå en mer vedvarende gunstig effekt på benstruktur og forbygging av osteoporose er minimum 5 år, og helst livslang behandling (27). Dette er imidlertid gjenstand for diskusjon.

Gjennomsnittlig brukstid i vårt materiale varierte mellom 2,2 år hos tidligere brukere til 4,6 år hos nåværende brukere av systemisk behandling. Dette er lenger enn det som er funnet i andre undersøkelser (28,29). Man kan spekulere på om nåværende brukere vil være mer tilbøyelige til å fortsette behandlingen postmenopausalt ut fra all fokusering på mulige langtidsgevinster, og legenes generelt mer aktive medvirkning til medikamentell forebygging av framtidig sykdom.

Preparater

Hovedtyngden av forskning som er gjort på østrogen-substitusjon tar utgangspunkt i bruk av konjugerte østrogener. I Norge har Statens Legemiddelverk aldri godkjent konjugerte østrogenpreparater for markedsføring her i landet, og vi har derfor et bruksmønster som avviker fra de fleste andre land det er rimelig å sammenlikne seg med. I vårt materiale har 97% av brukerne av systemisk behandling benyttet midler med innhold av det naturlige østrogen østradiol, hovedsakelig i kombinasjon med noretisterone-acetat, enten som sekvensielt eller som kontinuerlig tillegg.

De senere år har det kommet flere undersøkelser som hevder at bruk av kombinasjonspreparater medfører økt risiko for brystkreft sammenliknet med bruk av østrogen alene. Særlig ser dette ut til å gjelde for kombinasjoner av østradiol og testosteron-beslektede progestiner som for eksempel noretisteroneacetat (30-32). Hvorvidt det gir ulik risiko å benytte cyclisk versus kontinuerlig tilførsel av progestogen, og hvorvidt effekten bare gjør seg gjeldende hos slanke kvinner, må

vi ha flere studier for å kunne avgjøre. Dette vil være av særdeles stor betydning for norske kvinner som nettopp representerer brukerne av disse midlene.

Hva kjennetegner brukerne?

Kvinnene som bruker østrogensubstitusjon i vårt materiale var gjennomgående tynnere, hadde høyere husholdsinntekt, hadde tidligere brukt p-piller og har vært røykere. Graff-Iversens resultater fra 40-åringsundersøkelser i 11 norske fylker 1997-99 (se artikkel annet sted i dette tidsskriftet) bekrefter våre funn med tanke på lavere BMI. Forskjellen mellom andel brukere i grupper med høy kontra lav husholdsinntekt og bruk kontra ikke-bruk av p-pille er størst hos de postmenopausale kvinnene i vårt materiale. Vi tolker det dithen at de nevnte prediktorene får mindre betydning i nye, yngre brukergrupper.

Brukerne var i større grad bosatt i Sør-Norge. Dette samsvarer med funn fra Helseundersøkelsen i 1995 som fant færre brukere på Vestlandet og i Nord-Norge enn i andre landsdeler. Vanskeligere tilgang til spesialister, dårligere legedekning og mindre apotektetthet vil være naturlige spekulasjoner omkring mulige årsaker til disse funnene. En kan også tenke seg at ulike holdninger til det å søke medisinsk hjelp for å mestre livets påkjenninger kan være av betydning. Forskjellen mellom andel brukere i de ulike landsdeler er imidlertid ikke på langt nær så stor som rapportert av Søgaard et al. (9).

Flere forfattere påpeker problemet med seleksjonsbias i studier av østrogenbruk, noe som bidrar til å forsterke mulige positive effekter av østrogensubstitusjon.

Kvinner med høy utdanning og inntektsnivå viser seg gjennomgående å være mer helsebevisste enn mange av sine medsøstre (5,33). De spiser sunnere, mosjonerer mer, holder lavere vekt og stumper gjerne røyken. Blant postmenopausale kvinner finner vi at høyere utdanningsnivå predikerer bruk av østrogensubstitusjon, men denne forskjellen er ikke signifikant når alle kvinnene ses under ett. Tilsvarende som for husholdsinntekt og p-pille bruk tolker vi dette som at utdanningsnivå er i ferd med å miste sin betydning som prediktor for østrogensubstitusjon. Dette har også andre funnet i tidligere studier (34). Søgaard et al. finner derimot en tendens til negativ sammenheng mellom utdanningslengde og østrogensubstitusjon i tre mindre utvalgsundersøkelser, uten at funnet er statistisk signifikant (9). Dette skyldes trolig at utvalgene er små, men en direkte sammenlikning blir vanskelig da spørsmålstillingen ikke er den samme som i vår undersøkelse.

KONKLUSJON

Undersøkelsen viser at 27,3% av norske kvinner mellom 45-64 år brukte systemisk østrogen når de ble

spurt i 1996-97. Prevalensen stiger med drøye fire prosent fra 1996 til 1997. Dette stemmer godt overens med salget av systemisk østrogen som fortsatt øker. Både forekomst av bruk og brukermønster synes å endres. Stadig flere kvinner velger østrogensubstitusjon som løsning på problemer knyttet til overgangsalderen. Ett tegn på forandring er at sosioøkonomiske parametre ser ut til å tape sin betydning som prediktorer for bruk i de yngste aldergruppene (45-54år) sammenliknet med de eldste (55-64år).

Det er grunn til å peke på at det fortsatt mangler eksakt og pålitelig viten om hvorvidt østrogensubstitusjon virkelig er effektivt til forebygging av sykdommer, samtidig som det bør være fokus på at og-

så mosjon, endret kosthold og røykestopp har gunstige effekter mht. forebygging av de samme sykdommer. Vi vet at østrogensubstitusjon kan påføre kvinnene uønskede plager i form av plagsomme bivirkninger og økt risiko for kreft og blodpropp.

Når snart 40% av den kvinnelige befolkning i aktuell alder velger å bruke østrogensubstitusjon understrekes behovet for konklusive studier med hensyn på langtidseffektene av ulike østrogenkombinasjoner. Dette kan danne utgangspunktet for oppdatert, produsentnøytral informasjon til kvinnene, slik at den enkelte selv kan foreta et velbegrunnet og veloverveiet valg i spørsmålet om bruk eller ikke bruk av østrogensubstitusjon.

LITTERATUR

1. Backe B. Konsensuskonferansen om bruk av østrogen i og etter overgangsalderen 27.-29. november 1990. NIS-rapport, NIS/Kommuneforlaget, Trondheim 1990.
2. Graff-Iversen S, Ramm J. Østrogenbruken øker. *Samfunnspeilet* 1997; 2: 55-8.
3. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-93.
4. Hemminki E, Malin M, Topo P. Selection to postmenopausal therapy by women's characteristics. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 211-9.
5. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6: 227-31.
6. 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: 1047-59.
7. Statens legemiddelkontroll (SLK). Gestagener som tillegg til østrogenbehandling i klimakteriet. SLK-publikasjon 2000:03.
8. Norsk medisinaldepot (NMD). Legemiddelforbruket i Norge 1995-1999. Legemiddelforbruket i Norge 2000.
9. Sogaard AJ, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A. Hormonsubstitusjon blant norske kvinner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 590-5.
10. World health Organization (WHO). Obesity: preventing & managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998: 1-276.
11. Lund E, Gram IT. Response rate according to title and length of questionnaire. *Scand J Soc Med* 1998; 26: 154-60.
12. Topo P, Køster A, Holte A. Trends in the use of climacteric and postclimacteric hormones in Nordic countries. *Maturitas* 1995; 22: 89-95.
13. Lund Larsen PG. Østrogenbruk blant kvinner i fylkesundersøkelsene. I: Backe B, red. Konsensuskonferansen om bruk av østrogen i og etter overgangsalderen. Trondheim: Norsk Institutt for sykehusforskning, 1990: 43-6.
14. Sogaard AJ, Tollan A, Berntsen GK, Fonnebo V, Magnus JH. Hormone replacement therapy: knowledge, attitudes, self-reported use – and sales figures in Nordic women. *Maturitas* 2000; 35: 201-14.
15. Nilsen ST, Fredriksen T, Iversen OE, Moen MH. Norske gynekologers holdninger til og praksis ved hormonsubstitusjonsbehandling i klimakteriet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2940-3.
16. Hulley S, Grady D, Bush T, 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.

17. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; **315**: 149-53.
18. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; **317**: 457-61.
19. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; **279**: 688-95.
20. Barrett-Connor E. Rethinking estrogen and the brain. *J Am Geriatr Soc* 1998; **46**: 918-20.
21. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 522-9.
22. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; **343**: 530-7.
23. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; **314**: 796-800.
24. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; **348**: 981-3.
25. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; **348**: 983-7.
26. Daly E VM, Hawkins MH, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; **348**: 977-80.
27. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; **277**: 543-7.
28. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J, Bergman U. Low use of long-term hormone replacement therapy in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **47**: 323-8.
29. World Health Organization (WHO), Scientific Group WHO. Research on the menopause in the 1990s. Geneva: WHO, 1996.
30. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; **321**: 624-8.
31. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; **283**: 485-91.
32. Campagnoli C, Biglia N, Cantamessa C, Lesca L, Sismondi P. HRT and breast cancer risk: a clue for interpreting the available data. *Maturitas* 1999; **33**: 185-90.
33. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996; **143**: 971-8.
34. Topo P, Luoto R, Hemminki E, Uutela A. Declining socioeconomic differences in the use of menopausal and postmenopausal hormone therapy in Finland. *Maturitas* 1999; **32**: 141-5.