

Tromsø, 05.09.2003

Sammenhengen mellom
egenrapportert sykdom og
hormonbruk i overgangsalderen
– Kvinner og Kreft undersøkelsen

5.årsoppgave i Stadium IV
– medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Camilla Bjerkeli, kull 98
Karianne Jenseg, kull 98
Prof. Eiliv Lund, ISM, veileder

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	2
1. Innledning.....	3-5
2. Materiale og metoder.....	5-10
2.1. Materiale og utvalg	
2.2. Alder	
2.3. Skolegang	
2.4. Røyking	
2.5. BMI	
2.6. Brutto	
2.7. Fysisk-/psykisk helse	
2.8. Sivil status	
2.9. Brystkreft i familien	
2.10. Hormonbruk	
2.11. Menstruasjonsforhold	
2.12. Sykdommer	
2.13. Antall år siden sykdomsdebut	
2.14. Dataanalyser	
3. Resultater.....	10-12
3.1. Tverrsnittundersøkelsen (serie 24)	
3.2. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (serie 19, 22 og 24)	
4. Diskusjon.....	12-20
4.1. Metodologi	
4.2. Prevalens av sykdom og hormonbruk	
4.3. Relativ risiko for hormonbruk	
4.3.1. Tverrsnittundersøkelsen (serie 24)	
4.3.2. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (serie 19, 22 og 24)	
4.3.3. Oppsummering og synspunkter	
5. Tabell 1-10.....	21-35
6. Appendix, tabell 1-5.....	36-42
7. Referanser.....	43

Sammendrag

Retningslinjer for østrogenbehandling (HRT) i overgangsalderen har endret seg fra en restriktiv linje på 70-80-tallet til en liberal på 90-tallet. Spesielt gjelder dette kvinner med ulike sykdommer. Dette fordi studier publisert på 90-tallet har tydet på positive effekter av østrogen, som reduksjon av hjertesykdom og slag.

Vi ville se hvordan denne usikkerheten påvirket forskrivningsmønsteret for kvinner med egenrapportert sykdom (hypertensjon, hjertesykdom, slag, diabetes, osteoporose, depresjon, brystkreft). Dette gjorde vi ved å beregne relativ risiko (prevalens) for HRT-bruk ved de ulike sykdommene, og for HRT-bruk hvis man fikk sykdom for 0-5 år siden eller for mer enn 5 år siden. For å få bedre statistisk styrke samlet vi de mest relevante sykdommene (hjertesvikt/krampe, blodpropp, hjerteinfarkt, slag og brystkreft) i en gruppe ("Sykdomsindeks") og beregnet risikoverdiene for denne.

Opplysningene ble hentet fra Kvinner og Kreft, en befolkningsbasert studie som undersøker faktorer relatert til kreft, andre sykdommer og mortalitet. Kvinnene ble trukket tilfeldig fra Folkeregisteret. Vi brukte informasjon fra skjemaer samlet inn i '96 og '97, sendt ut til 40 000 kvinner mellom 45-70 år (53,4% svar). Man har tidligere konkludert med at kvinnene er representative for den norske befolkning.

Resultater; Kvinner som har eller har hatt høyt blodtrykk, hjertesykdom, blodpropp eller slag brukte mindre hormoner enn de friske. For osteoporose og depresjon er det motsatt. Kvinner som har/har hatt sykdom fra "Sykdomsindeks", hypertensjon eller depresjon, hadde større sannsynlighet for HRT-bruk hvis de ble syke for 0-5 år siden enn for mer enn 5 år siden. Vi justerte risikoverdiene for ulike livsstilsfaktorer uten å finne vesentlige endringer.

Konklusjon; Resultatene viser at det på slutten av 90-tallet ble vanligere å forskrive HRT til kvinner med hypertensjon, depresjon og sykdom fra "Sykdomsindeks". Dette er i samsvar med studier og retningslinjer på den tiden.

1. Innledning

De siste 30 årene har hormonbehandling av postmenopausale kvinner vært et omdiskutert tema. Indikasjon-/kontraindikasjonene forandret seg ikke mye fra 70- til begynnelsen av 90-tallet, selv om usikkerheten var stor. Indikasjonen for hormonbruk har først og fremst vært symptomer på østrogenmangel og fra begynnelsen av 80-tallet også forebygging av osteoporose^{1,2}. Kontraindikasjoner/forsiktighetsregler som er relevante for vår oppgave er kjent eller mistenkt brystcancer, kjent eller mistenkt østrogenavhengig neoplasi, tromboemboliske lidelser, cerebrovasculær sykdom, koronartrombose og/eller familiær disposisjon for slike lidelser.

Mangel på konklusiv forskning på 70-/80-tallet gjenspeiles i de restriktive forskriftene i Felleskatalogen på den tiden^{1,2}, men var på ingen måte den generelle holdningen blant spesialister på dette området. Fokuset ble mer rettet mot de positive effektene ved substitusjonsbehandling². Etterhvert som resultatene fra flere observasjonsstudier på 90-tallet kom ble også forskriftene forandret. Studiene tydet på en reduksjon i risiko for hjertesykdom og slag og førte til at koronartrombose og cerebrovasculær sykdom ble fjernet som kontraindikasjon^{1,3,5}. Man fikk da et svært liberalt forskrivningsmønster av hormoner og de ble også brukt som profylakse mot hjerte-/karsykdom, se Fig. 1. En ser her en tydelig økning i systemisk hormonbruk på begynnelsen av 90-tallet.

Salgstall for østrogenprodukter (ATC G 03C og G 03F)⁶

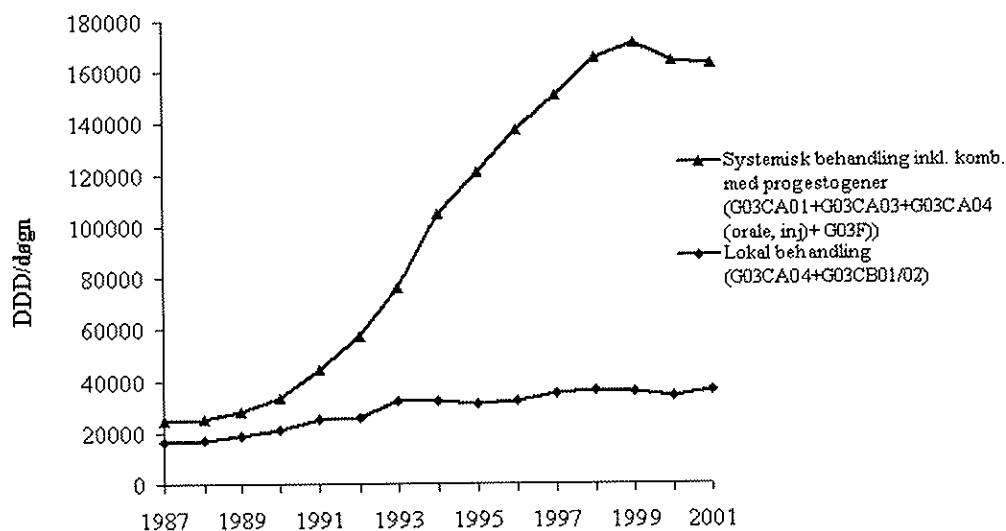


Fig.1

Senere resultater førte imidlertid til at det ble reist spørsmål om bivirkningsrisikoen var større en tidligere antatt. Fordi alle resultatene stammet fra observasjonsstudier kunne det teoretisk foreligge skjevheter i materialene. Dermed ble flere randomiserte prospektive studier startet på 90-tallet. Sommeren 2002 kom resultatene på to av de største av disse; HERS I/II⁴ og WHI⁵. HERS fulgte kvinner med tidligere hjertesykdom og WHI fulgte friske kvinner. De to studiene er innbyrdes ganske like og bekrefter tidligere observasjonsstudier på mange punkter. Kort fortalt så man en økt risiko for venøs tromboemboli og brystkreft, men redusert risiko for osteoporose, endometriekreft og colonkreft. Avviket fra observasjonsstudiene var at HERS ikke viste noen beskyttelse mot koronarsykdom ved østrogenbehandling og WHI faktisk viste en økt risiko for sykdommen. Økt risiko for hjerneslag ble funnet i begge studiene. De siste resultatene fra WHI ble publisert i august i år. Her bekreftes de tidligere funn; at østrogen og progesteron ikke bidrar til beskyttelse mot hjertesykdom, men heller øker risikoen for dette, spesielt i løpet av det første året med hormonbruk⁷. Resultatene fra "Million Women Study" ble nylig offentliggjort. Dette er en ikke-randomisert studie som har tatt for seg konsekvensene av HRT-bruk på insidensen og dødeligheten av brystkreft. Studien viser en økt risiko for brystkreft hos kvinner som nylig har brukt eller bruker substitusjonsbehandling⁸. Dette gjelder særlig for kombinasjonspreparatene, men også for rene østrogenmedikamenter og tibolon. Den viser derimot ikke økt risiko for tidligere brukere av HRT. Etter de to sistnevnte artiklene ble det publisert en kommentar i The Lancet. Denne går hardt ut mot HRT forskrivningen da man lenge har mistenkt og nå påvist alvorlige bivirkninger av behandlingen. De går så langt som å anbefale alle postmenopausale kvinner å slutte med hormonsubstitusjon og mener leger i samarbeid med kvinnene bør finne alternative løsninger. Hvis man etter grundig informasjon bestemmer seg for å bruke HRT, skal ikke behandlingen vare i mer enn 3-6 måneder⁹.

Dette har foreløpig ikke ført til noen endringer i forskriftene i Norge, men nye anbefalinger fra Statens legemiddelverk understreker viktigheten av individuell vurdering av nytte versus risiko^{10, 11}. Det henstilles til at pasientene bør følges nøye opp og at behandlingsvarigheten bør revurderes kontinuerlig. Det er ikke grunnlag for profylaktisk bruk mot koronarsykdom og hjerneslag. Her legges mye av ansvaret på den enkelte lege. Man har ingen klare retningslinjer og mange spørsmål mangler svar.

I Fig.1 ser vi at det allerede i år 2000 skjedde en liten nedgang i salg av hormoner. Man tror dette kan skyldes preparatet tibolon som kom på markedet i 1999. Tibolon er et syntetisk steroid med østrogen, gestagen og androgen effekt. Det ser ut til å ha færre bivirkninger enn de andre hormonpreparatene. Foreløpig har man lite forskning på dette og man kan ikke si noe konklusivt enda. Forskriftene for preparatet er derfor like restriktive som for hormonpreparatene.

På grunn av usikkerheten rundt substitusjonsbehandling synes vi det ville være interessant å se om forskrivningsmønsteret samsvarer med gjeldende forskrifter i de ulike periodene. Eller har usikkerheten rundt temaet ført til en vilkårlig praksis? Vi ser nærmere på dette i deler av Kvinner og Kreft studien som har opplysninger om kvinners hormonbruk frem til 1997.

2. Materiale og metoder

2.1. Materiale og utvalg

Kvinner og Kreft undersøkelsen^{12, 13} ble startet i 1991 og inkluderer i dag over 100 000 kvinner. Kvinner og Kreft er en befolkningsbasert kohortestudie designet for å undersøke ulike faktorer relatert til kreft, andre sykdommer og mortalitet. Kvinnene er født fra 1927 til 1965 og er fra hele Norge. De ble tilfeldig plukket fra Folkeregisteret ved hjelp av personnummer. Norge har et Folkeregister over landets innbyggere, også de med midlertidig oppholdstillatelse. Personer som bor i Norge har et unikt personnummer. Nummeret er pålagt og det inneholder informasjon om både alder og kjønn. Statistisk sentralbyrå har en oppdatert versjon av registeret som også har opplysninger om navn, adresse, sivil status, statsborgerskap, inn- og utvandring.

Til nå har det blitt sendt ut ulike spørreskjemaer i 24 runder. De kan deles inn i subkohorte A-D avhengig av året de ble sendt ut, aldersgruppe og hypotese. Vi så nærmere på spørreskjema nr. 24 fra subkohorte D som ble sendt ut til 10 000 kvinner mellom 46 og 70 år i 1997. Av disse svarte 5933 på det 4-siders spørreskjemaet som tilsvarte en brutto svarprosent på 59,3%. Dette inneholdt spørsmål om menstruasjonsforhold, prevensjon, hormonsubstitusjon, antall fødsler, livsstil, sosioøkonomisk status og egenrapportert sykdom og helse. Spørsmål om sykdom og hormoner var mest relevante for vår problemstilling, men vi så også på andre variabler som kan ha betydning for hormonbruk og om justering for disse ga merkbare utslag. Etter å ha fjernet kvinnene som ikke svarte på de relevante spørsmålene

ble utvalget forholdsvis lite og antall personer med sykdom ble få. Få personer hadde hatt slag (51) mens flest hadde høyt blodtrykk (809). Vi valgte å utvide undersøkelsen med serie 19 og 22, fra subkohorte C, for å øke prevalens av sykdom og antallet kvinner. Her hadde man stilt mange av de samme spørsmålene i tillegg til spørsmål om kosthold, alkohol, solvaner, medikamenter og abort/infertilitet. De to seriene ble sendt ut til henholdsvis 20 000 i 1996 og 10 000 i 1997. Utvalget ble hentet inn på samme måte som serie 24 og var i samme aldersgruppe, men man hadde også tatt med 45-åringene. Til tross for dette ble brutto svarprosent lavere i de to siste seriene, spesielt i den eldste aldersgruppen. For serie 19 var den 51,1% og for serie 22 51,5%. Dette kan komme av at serie 19 og 22 var 8-siders spørreskjemaer, 4 sider mer enn 24, og at serie 24 hadde en ekstra puring i forhold til de andre¹⁴. Svarprosenten sank jevnt med alder og i den eldste aldersgruppen, 66-70 år, var den i serie 19, 22 og 24 henholdsvis 39,8%, 41,9% og 44,8%. Etter sammenslåing av alle seriene fikk vi en brutto svarprosent på 53,4%. Etter hvert sammenliknet vi resultatene når alle seriene og alle aldersgrupper var inkludert med et utvalg uten den eldste aldersgruppen. Dette gjorde vi for å se om den lave oppslutningen i gruppen 66-70 år påvirket resultatene på noen vesentlig måte. Fjerning av denne aldersgruppen førte ikke til noen endringer.

2.2. Alder

Kvinnenes alder ved svar på spørreskjema ble delt inn i 5 grupper; "45-50", "51-55", "56-60", "61-65" og "66-70 år". I serie 19 og 22 ble også 45-åringene tatt med og den første gruppen rommer derfor seks år mot fem i de andre.

2.3. Skolegang

På spørreskjemaene ble det spurt om antall års skolegang. Vi delte svarene i tre grupper; "0-9 år", "10-12 år", ">12 år". På den tiden disse kvinnene gikk på skolen var grunnskole 9 år og gymnas 3 år.

2.4. Røyking

Kvinnene fikk mange spørsmål om røyking. Vi brukte to av spørsmålene; om de røyker nå og/eller om de noen gang har røykt. Man kunne svare "ja" eller "nei". De som oppga at de var festrøykere flyttet vi til ikke-røyker gruppen. Noen har bare svart på spørsmålet om de tidligere hadde røykt (ja eller nei), men utelatt å svare på om de røyker nå. Disse satt vi som ikke-røykere. De som hadde svart at de røyket nå, men ikke svart på om de hadde røykt noen gang tolket vi som "ja".

2.5. Body Mass Index (BMI)

BMI regnes ved å ta personens vekt og dele det med høyde opphøyd i andre (kg/m^2). I følge Verdens Helseorganisasjon (WHO) vil en $\text{BMI} < 18.5$ klassifiseres som undervekt, $18.5 < \text{BMI} < 25.0$ som normalvekt, $25.0 < \text{BMI} < 30.0$ som overvekt og $\text{BMI} \geq 30.0$ som fedme. Vi slo sammen de to siste klassene i våre utregninger.

2.6. Brutto

Spørsmål om bruttoinntekt i husholdet hadde alternativene " $< 150\,000$ kr", " $151\,000$ - $300\,000$ kr", " $301\,000$ - $450\,000$ kr", " $451\,000$ - $600\,000$ kr" og " $> 600\,000$ kr". Vi fant det hensiktsmessig å dele inn i tre grupper; " $> 150\,000$ ", " $151\,000$ - $450\,000$ kr" og " $> 451\,000$ kr".

2.7. Fysisk/psykisk helse

Kvinnene ble spurt om deres oppfatning av egen fysisk og psykisk helse. Begge spørsmålene hadde fire alternativer; "meget god", "god", "dårlig", "meget dårlig". Vi delte svarene i to; "god" og "dårlig". Denne spørsmålsformuleringen finner man bare i spørreskjema 22 og 24, og vi bestemte oss for å kutte ut disse variablene da vi slo sammen alle tre seriene.

2.8. Sivil status

På spørreskjemaet skulle man svare på om man var "gift", "samboer", "skilt/separert" eller "enke". Vi valgte å dele dette i to; "Gift/samboer" og "annet".

2.9. Brystkreft i familien

Spørsmål om brystkreft hos nære slektninger hadde svaralternativene "ja", "nei" og "vet ikke" for brystkreft hos datter, mor, mormor, farmor og søster. Noen svarte også at tante hadde hatt brystkreft. Vi valgte å bare legge vekt på sykdom hos mor. Hvis man hadde svart "vet ikke" på dette spørsmålet ble svarene satt som "missing". Hvis man ikke hadde svart på noen alternativer valgte vi å tro at mor mest sannsynlig ikke hadde hatt brystkreft.

2.10. Hormonbruk

Kvinnene ble spurt om de bruker hormontabletter/-plaster nå og om de tidligere hadde brukt det. Der man hadde svart "nei" på tidligere bruk av tablett/plaster, men ikke svart på spørsmål om bruk i dag ble dette tolket som "nei".

2.11. Menstruasjonsforhold

Vi ønsket også å gjøre analysene våre bare for de kvinner som hadde mulig indikasjon for HRT. Vi bestemte at dette var følgende kvinner:

- de som definerte en alder for opphørt menstruasjon på spørreskjemaet
- de som ikke definerte alder for opphørt menstruasjon, men svarte nei på spørsmål om regelmessig menstruasjon og begrunnet det med at den stoppet av seg selv
- kvinner over 50 år som ikke definerte alder for opphørt menstruasjon, men svarte nei på spørsmål om regelmessig menstruasjon og begrunnet det med at man hadde operert bort livmor. Vi tok bare med de over 50 da vi tror at disse, i gjennomsnitt, ville ha mistet menstruasjonen naturlig på dette tidspunktet
- de som ikke definerte alder for opphørt menstruasjon, men brukte HRT og ikke hadde svart på spørsmålet om begrunnelse for bortfall av menstruasjonen.

2.12. Sykdommer

Kvinnene ble spurt om de hadde ulike sykdommer. Vi brukte dette for å beregne relative risikoer (RR) for tablettbruk gitt at man hadde en definert sykdom.

Kvinnene kunne svare ”ja” eller ”nei” på om de hadde eller hadde hatt:

- høyt blodtrykk
- hjertesvikt/hjertekrampe
- årebetennelse
- blodpropp i legg eller lår
- hjerteinfarkt
- slag
- migrene
- epilepsi
- diabetes
- osteoporose
- depresjon hvor de oppsøkte lege

Det ble også spurt om alder ved sykdomsdebut. Om de ikke hadde svart verken ”ja” eller ”nei” for en enkelt sykdom ble dette tolket som ”nei” (se resultater). Noen kvinner oppga

tilleggsopplysninger for osteoporose og blodpropp som gikk utover spørsmålsstillingen, for eksempel at de hadde hatt lungeemboli. Dette ble ikke tatt med.

Vi syntes også det ville være interessant å se på prevalens av brystkreft blant kvinnene på det tidspunktet de svarte på spørreskjemaet. Opplysningene fikk vi ved å gjøre en kobling mellom kvinnene og Kreftregisteret. Sykdommene epilepsi, migrene og årebetennelse ble fjernet etter første runde med analyser fra serie 24. Dette fordi kvinners subjektive oppfatning av migrene/årebetennelse og den vitenskapelige definisjonen ikke nødvendigvis er den samme. Ingen tidligere studier tyder på sammenheng mellom HRT-bruk og epilepsi. Man spurte ikke om sykdommene osteoporose og depresjon i serie 19. Denne serien ble sett bort fra i beregningen av RR for de to sykdommene når vi til slutt slo sammen alle seriene.

I den tidligere nevnte WHI studien ville man anslå den absolutte virkning av hormonbruk på helsen. Man samlet derfor enkelte sykdommer i en "global index"³. Denne besto av tidligste tilfelle av hjertesykdom, brystkreft, slag, lungeemboli, endometriecancer, colorectal cancer, hoftefractur eller dødsfall av andre årsaker. Vi valgte å gjøre noe tilsvarende med vårt materiale. Ikke bare for å anslå absolutt virkning av hormonbruk, men også fordi materialet var begrenset med hensyn til antall deltagere og prevalens av sykdom. Vi samlet hjertesvikt/krampe, blodpropp, infarkt, slag og brystkreft i en gruppe som vi kalte "Sykdomsindeks", sykdommer som også var med i den globale indexen.

2.13. Antall år siden sykdomsdebut

For å få en forståelse av forskrivningsmønsteret av hormoner ville vi se om det var noen forskjell på bruk i dag (1996/1997) hvis sykdom inntraff for 0-5 år siden, mot at den begynte for over 5 år siden. Grensen på 5 år ble valgt da det var på begynnelsen 90-tallet man ble mer liberal i forhold til hormonsubstitusjon. For å undersøke dette måtte vi trekke alder ved sykdomsdebut for hver enkelt sykdom fra kvinnenens alder i dag (1996/1997). De kvinnene som hadde svart at alder ved sykdomsdebut var høyere enn alder i dag ble satt som "missing". Vi valgte å konsentrere oss om følgende sykdommer; "Sykdomsindeks", osteoporose, depresjon og høyt blodtrykk (se resultater pkt. 3.1.).

2.14. Dataanalyser

Vi brukte SAS Proprietary Software Release 8.02 til alle våre statistiske analyser. Forskjeller mellom frekvenser i ulike grupper ble utprøvd ved χ^2 tester. RR (95% konfidensintervall) for prevalens av HRT-bruk ble utregnet ved Mantel-Haenzels metode.

3.Resultater

3.1. Tverrsnittundersøkelse (Serie 24)

Utregningene begynte med alle kvinnene som svarte på spørreskjema 24, dvs 5933 kvinner. I tabell 1 er RR for bruk av tabletter/plaster i dag (1996) hvis de har hatt eller har en av sykdommene. De som ikke hadde svart verken "ja" eller "nei" på spørsmål om sykdom kunne enten settes som "missing" eller som friske. Vi regnet RR-verdier for begge alternativene og de var svært like. Da vi trodde det siste var mest sannsynlig og konfidensintervallene (KI) ble smalere, valgte vi å se på disse som friske i videre analyser.

Vi fjernet sykdommene migrene, årebetennelse og epilepsi og la i stedet til prevalens av brystkreft. Hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft samlet vi i en ny gruppe; "Sykdomsindeks" (Begrunnelser i materiale og metoder pkt.2.12.)

Sykdomsprevalensene var stort sett lave (se tabell 2), depresjon og høyt blodtrykk toppet klart med henholdsvis 18,7 og 17,1% som tilsvarte 1112 og 1017 kvinner. Trenden var en generell økende prevalens med økende alder.

Vi valgte ut variabler vi ville justere for, for å se om noen av disse påvirket hormonbruken i nevneverdig grad. Variablene og fordelingen er i tabell 3. Her så vi at 29,0% bruker HRT i dag.

Vi fortsatte kun med de kvinnene som kunne ha indikasjon for substitusjonsbehandling etter vår definisjon (materiale og metoder pkt.2.11.) Til sammen ble det 4289 kvinner. Dette førte til at det ble færre kvinner i hver sykdomsgruppe. Høyt blodtrykk hadde høyest prevalens med 809 kvinner og slag lavest med 54. Prosentandelene forandret seg lite fra tidligere. Det gjorde også fordelingen av sykdommene på de ulike aldersgruppene. Se appendix, tabell 1.

34,5% i denne gruppen brukte tabletter/plaster (tabell 4). Dette var 5,5% mer enn i den første gruppen vi så på, noe som kan stemme bra med at vi fjernet de yngste kvinnene.

RR for å bruke HRT ved sykdommene, justert for ulike livsstilsfaktorer, er i tabell 5. Vi fjernet deretter variabelen om kvinnene noen gang har røykt. Variabelen gav ikke mye utslag på RR og vi undersøkte ikke når de fikk behandlingen i forhold til perioden de røykte. Vi mente bruttoinntekt var en bedre variabel for sosial status enn antall års skolegang og brukte kun førstnevnte videre.

Osteoporose og depresjon hadde verdier fra henholdsvis 1,67-1,83 og 1,24-1,29. Dette sa oss at det var større sannsynlighet for å bruke medisiner hvis en hadde en av disse sykdommene. Brystkreft lå i området 0,17-0,24 og "Sykdomsindeks" hadde det smaleste intervallet fra 0,62-0,64, ergo en mindre sjanse for å bruke HRT for de som hadde sykdom. For alle variablene i tabell 5 var endringene i RR <10% ved justering, og variablene er derfor ikke benyttet i de senere analyser som kun er aldersjusterte.

Vi så på om det var forskjeller i forskrivningsmønster utfra når de syke kvinnene fikk sykdommen (materiale og metoder pkt. 2.13.). Sykdommene i "Sykdomsindeks" ble bare sett på som del av denne og ikke enkeltvis. Enkeltvis ble antallet syke for få fordi flere kvinner ikke hadde oppgitt alder ved sykdomsdebut.

For alle sykdommene var det en større andel hormonbrukere med sykdomsdebut nylig enn hormonbrukere med sykdomsdebut for mer enn 5 år siden (se tabell 6). Dette vistest også i de relative risikoene. I tabell 7 justerte vi RR for ulike variabler. Vi fant store KI som gjenspeilet de små tallene våre (appendix, tabell 1).

"Sykdomsindeks" hadde RR fra 1,61 til 1,71. Det var dermed større sannsynlighet for å bruke HRT hvis en hadde/hadde hatt sykdom fra "Sykdomsindeks". For å øke den statistiske styrken valgte vi å inkludere flere kvinner i analysene våre. Vi hentet disse fra KK-studien, spørreskjema 19 og 22 (materiale og metoder pkt.2.1.), og fikk dermed en utvidet tverrsnittundersøkelse.

3.2. Utvidet tverrsnittundersøkelse (Serie 19,22 og 24)

Vi plukket ut alle kvinnene fra de tre studiene som kan ha hatt indikasjon for substitusjonsbehandling. Dette vil si 13887 kvinner. Fordelingen av variablene forandret seg ikke merkbart fra tidligere (appendix, tabell 2). Vi så nå bort fra spørsmål om psykisk og

fysisk helse (se materiale og metoder pkt.2.7). Totalt 30,3% av kvinnene brukte hormoner. I tabell 8 ser vi at det med økende alder blir færre og færre HRT-brukere.

Vi hadde nå vesentlig flere kvinner med i hver sykdomsgruppe (appendix, tabell 3). Prosentandelene for de ulike sykdommene varierte svært lite og det var fremdeles færrest kvinner som hadde hatt slag. Denne gruppen inneholdt allikevel 145 kvinner mot tidligere 54. For de fleste sykdommer så en enda tydeligere trenden; økende prevalens med økende alder.

Ved høyt blodtrykk, hjerteinfarkt, slag, diabetes, brystkreft og "Sykdomsindeks" lå RR godt under 1 (se tabell 9). For alle disse var det da mindre sannsynlighet for medikamentbruk hvis en hadde sykdom. Brystkreft viste sammenhengen klarest med verdier fra 0,19 til 0,21. Ved depresjon og osteoporose var det motsatt, med verdier godt over 1. Sterkest gjaldt dette for osteoporose.

I tabell 10 (og tabell 4 i appendix) ser vi hvor lang tid det var siden kvinnene med sykdom fikk sykdommen og totalt antall med hver sykdom. For depresjon endret andelen HRT-brukere seg. Det var her en større andel brukere blant de som hadde hatt sykdomsdebut for mer enn fem år siden enn for 0-5 år siden. Se appendix, tabell 5A-D for aldersfordeling.

De nye RR ser man i tabell 11. Ved å legge til flere kvinner fikk vi smalere KI og økt statistisk styrke. For "Sykdomsindeks" ble det riktignok flere grensesignifikante verdier, men trenden var klar med RR over 1. Høyt blodtrykk og depresjon hadde også RR over 1. Dette tydet på at kvinnene hadde større sjanse for å bruke HRT hvis de inngikk i "Sykdomsindeks", var deprimerte eller hadde høyt blodtrykk.

Vi har sett at brutto svarprosent var lavere i den eldste aldersgruppen (materiale og metoder pkt. 2.1.). Vi kjørte noen analyser uten denne for å se om det ble store forandringer fra tidligere. Sammenlikningene vi gjorde med og uten den eldste aldersgruppen er i tabell 12. Det var ingen større forskjeller mellom gruppene.

4. Diskusjon

Våre resultater viser at av de kvinner som har eller har hatt høyt blodtrykk, hjertesykdom, blodpropp eller slag, bruker en mindre andel hormoner enn av de friske. For osteoporose og

depresjon er det motsatt. I perioden 1991/92 – 1996/97 ser vi at kvinner som har/har hatt sykdom fra "Sykdomsindeks", hypertensjon eller depresjon, har større sannsynlighet for HRT-bruk hvis de ble syke for 0-5 år siden enn for mer enn 5 år siden.

4.1. Metodologi

Brutto svarprosent for alle seriene ble til sammen 53,4%. Dette kan bety at det finnes seleksjonsbias av to typer. "Non-coverage bias"; at man ekskluderer visse personer på grunn av måten å innhente deltagerne på. "Non-response bias"; at enkelte unnlater å svare på spørreskjemaet. "Non-coverage" er ikke et problem for oss (<0.5%) da deltagerne er hentet inn fra Folkeregisteret ved hjelp av deres personnummer. Dette nummeret er en nødvendighet for å ha oppholdstillatelse i Norge. Det brukes jevnlig av norske myndigheter, for eksempel av likningskontoret. Personnummer er pålagt og registeret oppdateres regelmessig. Epidemiologiske studier som ser på "nonresponse bias" har vist at økt svarprosent har noe å si for risikofaktorer, men konklusjonene er varierende. Man vet svært lite om de personer som ikke svarer på spørreskjemaer til tross for flere purringer per brev og telefon.

I følge en norsk studie fra Bergen omtalt i American Journal of Epidemiology kan man se problemet med lav svarprosent på forskjellige måter¹⁵. Man kan velge å bruke et større utvalg mennesker fra begynnelsen av for å slippe å sende ut purringer. Dette forutsetter at "nonresponse bias" sannsynligvis ikke er et problem i undersøkelsen. På denne måten sparer man tid og penger ved å slippe oppfølging per brev eller telefon. Man nøyer seg heller med en 50-60% respons rate fremfor å bruke et mindre utvalg og sikte på en 70-80% oppslutning. Det totale antall personer som deltar i studien vil bli det samme, men man har brukt kortere tid og mindre penger. På den annen side finnes det en stor mulighet for "nonresponse bias" i alle studier. Svarprosent under 50 vil fort bli kritisert. Den omtalte norske studien viser likevel at man nesten ikke påvirker prevalenser og risikovurderinger ved å øke oppslutningen fra 43 til 80%. De personer som ble inkludert i studien etter purringer viste seg å være ganske like personene som svarte i første omgang. Det samme har blitt undersøkt i Kvinner og Kreft studien. Det ble sendt ut spørreskjema til 436 kvinner som ikke svarte på det opprinnelige spørreskjemaet i 1991, serie A2, der 1000 kvinner ble spurt om prevensjon, års utdannelse og paritet. 166 kvinner svarte og man fant ingen signifikant forskjell mellom non-responders og responders for noen av variablene¹⁶.

Basert på begge artiklene bestemte vi oss for først å inkludere alle aldersgrupper, til tross for lav oppslutning i den eldste aldersgruppen. Brutto svarprosent var over 50 i hver enkelt av seriene og 53,4% totalt. Resultatene endret seg heller ikke vesentlig om man fjernet de mellom 66 og 70 år. En av grunnene til dette var at det var få kvinner i denne aldersgruppen.

Vi mener at vårt utvalg er forholdsvis representativt for den kvinnelige befolkningen mellom 45 og 70 år. Kvinner og Kreft har tidligere sett på nettopp dette. Konklusjonen ble at kvinnene var representative for den norske befolkning med en liten forskjell i utdanningsnivå. Kvinnene hadde noe høyere utdanning enn i resten av befolkningen¹⁷. Tall fra Statistisk Sentralbyrå¹⁸ viser at ca 30 % av kvinner i befolkningen røykte i 1996 mot 24% av våre kvinner. Ca 40 % brukte p-piller i befolkningen og 33% hadde brukt p-piller i vårt utvalg. Prosentene fra kvinnene i undersøkelsen stemmer ganske bra med statistikken for den generelle befolkningen. Når vi utvider undersøkelsen med serie 19 og 22, ser vi nesten ingen endring i fordeling av variablene og med det følger ingen særlig endring i representativiteten.

Spørreskjemaets utforming kan ha vært med på å skape skjevheter i dataene, spesielt med hensyn til prevalenser av sykdommene. Det vil alltid være en usikkerhet rundt egenrapportert sykdom. Høyt blodtrykk og depresjon er diagnoser som mange identifiserer seg med, selv om de ifølge den vitenskapelige definisjonen ikke har sykdommen. Man har muligens klart å begrense problemet for depresjon da man må ha oppsøkt lege for å krysse "ja" på dette spørsmålet. Vi kan likevel spekulere i om flere har tillagt seg de nevnte diagnosene. Dette vil føre til en større prevalens enn det i virkeligheten er. Prevalensen av høyt blodtrykk og depresjon er henholdsvis 19.1% og 18.9% når alle serier er med. En annen mulig svakhet er at man ikke har brukt den norske betegnelsen for osteoporose og diabetes i spørsmålsstillingen. Man bruker norske ord når man omtaler alle de andre sykdommene, men ikke for disse to. Vi mener diabetes er et kjent begrep, men man kan tenke seg at bruken av ordet osteoporose kan føre til en noe lavere prevalens enn forventet. Vi ser det som lite sannsynlig at noen har svart "ja" for hjertesvikt/-krampe, hjerteinfarkt, slag og blodpropp hvis de ikke har/har hatt det. Brystkrefttilfellene ble det ikke spurt om i spørreskjemaet, men de ble hentet fra Kreftregisteret og regnes som sikre tall.

Fra å ha med 5933 kvinner satt vi til slutt igjen med 4289 fra serie 24. Dette fordi vi bestemte oss for å bare bruke kvinner som kan ha indikasjon for HRT for å utelukke eventuelle feilkilder. I tillegg måtte kvinnene ha svart på detaljerte spørsmål om klimakteriet og

sykdommene sine for å bli med videre i analysene, som for eksempel alder ved sykdomsdebut. Dermed selekterte vi ut en mindre gruppe. På grunn av det lave antallet individer med sykdommer inkluderte vi serie 19 og 22. Vi startet da med 20240 kvinner og endte opp med 13887. De fleste sykdomsprevalensene var små og strakk seg fra 1.0-19.1%. Ved å utvide undersøkelsen økte antallet kvinner, både med og uten sykdom. Det førte til større statistisk styrke, flere signifikante tall og smalere KI. I resultatene fra serie 24 var det ganske store svingninger ved justering for de ulike variablene. Dette utjevnet seg ved å ta med flere individer i analysene. Siden de multivariate analyser ikke viste annet enn små variasjoner, var variablene sannsynligvis ikke kilde til noen konfundering.

For å kontrollere resultatene forsøkte vi å gjøre analysene på nytt med logistisk regresjon. Da ville vi ende opp med en risikoverdi for hver sykdom som tok hensyn til alle variablene på en gang. Vi fikk ikke tilsvarende tall med denne metoden. Sannsynligvis skyldes dette at logistisk regresjon regner risikoverdier med Odds ratio og Mantel-Haenzel regner med relativ risiko¹⁹. Odds ratio er kun et godt estimat av RR når sykdomsprevalens er svært lav^{19, 20}. I Kvinner og Kreft er sykdomsprevalensene i vår utvidede undersøkelse varierende fra sykdom til sykdom, for eksempel depresjon (i den utvidede undersøkelsen) med en prevalens på 18.9% mot slag med 1.0%.

4.2. Prevalens av sykdom og hormonbruk

De fleste sykdommer hadde som forventet en økende prevalens med økende alder. Antall hormonbrukere sank med økende alder. Om vi sammenlikner de to ulike prevalensene i et kurvediagram ser vi at kurvene er relativt like, men motsatt rettet (se Fig.2). Vi bruker "Sykdomsindeks" som eksempel på sykdom i figuren.

Det vi ser i Fig.2 er at alder påvirker både sykdomsforekomst og hormonbruk. Med økende alder følger økt sykkelighet. De klimakterielle plagene forsvinner ofte med årene og færre kvinner har da behov for HRT. Vi kan ikke ut fra figuren konkludere med at økt antall sykdomstilfeller er årsaken til synkende hormonbruk. Man kan likevel tenke seg at dette har noe å si. Vi har sett i resultatene at relativ risiko for å bruke hormoner stort sett er lav hvis man har sykdom. Vi tror derfor at sykdom er en konfunderende faktor når man undersøker HRT-bruk i forhold til alder.

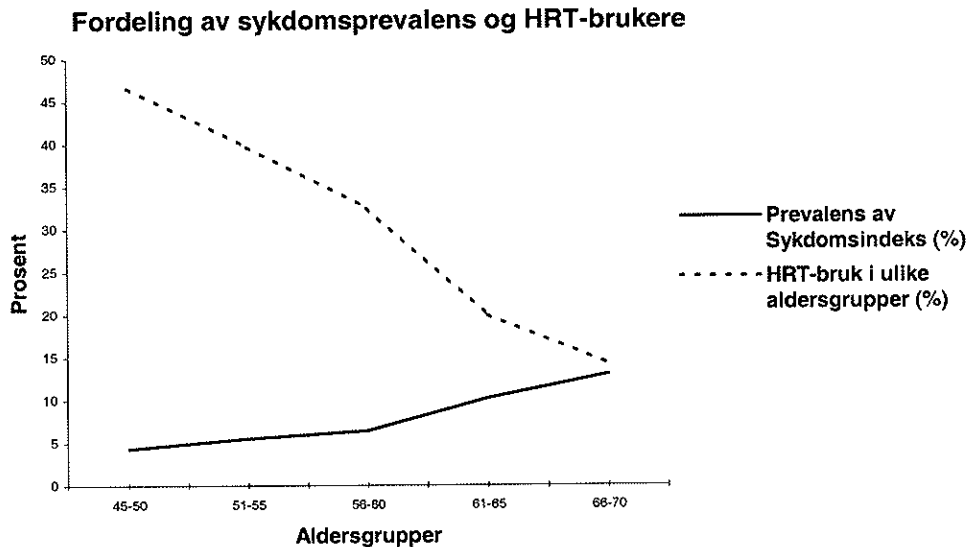


Fig.2

4.3. Relativ risiko for hormonbruk

Her omtaler vi kun utregninger med kvinner som etter vår definisjon (materiale og metoder pkt. 2.11.) kan ha HRT indikasjon.

4.3.1. Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24)

På grunnlag av serie 24 fant vi at det var større sannsynlighet for å bruke hormoner hvis man hadde osteoporose eller depresjon. Ved brystkreft og "Sykdomsindeks" (hjertesvikt/-krampe, hjerteinfarkt, slag, blodpropp og brystkreft) var det mindre sjans for å stå på hormonsubstitusjon.

Sjansen for å bruke hormoner hvis man har/har hatt sykdom fra "Sykdomsindeks" for 0-5 år siden var større enn hvis sykdom inntrådte for over 5 år siden. Som tidligere nevnt kunne vi ikke trekke så mange slutninger fra serie 24 på grunn av de lave sykdomsprevalensene. KI var brede og svingningene i RR mellom hver enkelt justering var store. Vi la til serie 19 og 22 for å gi resultatene våre mer statistisk styrke. Vi kommer nærmere inn på forklaringsmodeller for resultatene under den utvidede tverrsnittundersøkelsen.

4.3.2. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24)

Ved å trekke inn flere serier kunne vi bekrefte trendene vi så fra serie 24. Vi velger å basere oss på den utvidede undersøkelsen da tallene er statistisk sterkere.

Vi fant her igjen en større sannsynlighet for hormonbruk med verdier godt over 1, gitt at man har osteoporose eller depresjon. Dette kommer sannsynligvis av at osteoporose alltid har vært en indikasjon for HRT, og de fleste av kvinnene med sykdommen vil bruke hormoner i overgangsalderen. Hormonsubstitusjon har aldri vært indisert ved depresjon, men sykdommen kan være en bivirkning av endring i hormonene²¹. Det kan forklare hvorfor flere kvinner bruker tablett/plaster. HRT kan også ha vært gitt fordi legene trodde de klimakterielle plagene kunne føre til depresjon. Dette har tidligere vært en utbredt holdning blant leger, men har aldri blitt bevist.

Vi så en mindre sjanse for bruk i "Sykdomsindeks" som ligger på omtrent samme nivå som for serie 24. Det er også mindre sannsynlighet for hormonsubstitusjon ved høyt blodtrykk, slag, diabetes og brystkreft. Det er lavest sannsynlighet for HRT-bruk hvis man har/har hatt brystkreft. Brystkreft har vært kontraindikasjon eller omtalt i forsiktighetsregler hele veien. Tallene er som forventet da dette er den vanligste krefttypen hos kvinner og mange kvinner er opptatt av denne. Sykdommene i "Sykdomsindeks" har vært omdiskutert i forhold til HRT i alle år og det kan kanskje forklare risikoverdiene. Hver for seg er sykdommene stort sett ikke signifikante, muligens på grunn av den lave sykdomsprevalensen.

Foruten osteoporose og depresjon har alle sykdommene vært kontraindisert eller forsiktighetsstemplet i Felleskatalogen. Dette samsvarer bra med resultatene der samtlige sykdommer viser samme trend, en lavere sannsynlighet for hormonterapi gitt denne sykdommen.

Hvis man har høyt blodtrykk eller depresjon og fikk sykdom for inntil 5 år siden er det større sjanse for å stå på hormonbehandling enn hvis man fikk sykdom for over 5 år siden. Den samme tendensen så vi for "Sykdomsindeks", men denne viste flere grensesignifikante verdier. Tallene kan forklares av den liberale holdningen som eksisterte fra begynnelsen av 90-tallet til 1996/97. Det var rundt denne tiden resultatene til alle observasjonsstudiene kom og de var generelt positive til forebygging av hjerte-/karsykdommer. Tallene for osteoporose var ikke signifikante, noe som støttet opp om det faktum at osteoporose alltid har vært en indikasjon for HRT. Man forventer derfor ingen signifikant forskjell i forskriving ut fra når man fikk sykdommen.

4.3.3. Oppsummering og synspunkter

Vi mener våre resultater kan være en følge av de allerede omtalte observasjonsstudiene, og deres positive holdning til østrogenbehandling. Koronartrombose og cerebrovaskulær sykdom ble fjernet som kontraindikasjon på 90-tallet. Dette kan sees i sammenheng med den formidable salgsøkningen av østrogener som begynte i '92/'93 (Fig.1).

Vi kan si at resultatene stemmer med de ulike tiders forskifter; en mer tilbakeholden attityde frem til begynnelsen av 90-tallet, til den mer liberale frem til 1996/97.

De kvinner som fikk sykdom for over 5 år siden kan kanskje har blitt advart og påvirket av sine da restriktive leger. Media var også kritiske. All kritikken kan ha ført til mer skepsis til behandling i den senere tid og bidra til våre konklusjoner. Kvinner med nylig sykdomsdebut derimot har trolig vært mer hos legen på den tiden man har vært mest liberal med hormonforskrivning.

I følge de utregnede risikoverdiene er det ingen endring ved justering for variablene, bl.a. røyking og brystkreft i familien. Dette kan bety at HRT har vært tilgjengelig for alle på denne tiden, uansett bakgrunn. Det ser ut til at man hos enkelte ikke engang har tatt hensyn til tidligere sykdom. Kan det være slik at man blir så påvirket av forskning og legemiddelreklame at man ikke tar bivirkningsprofiler på alvor? Alle medikamenter er forbundet med bivirkninger, og mange ganger blir disse tilsidesatt fordi man anser nytteverdien som større enn risikoen. Legemiddelfirmaer bruker reklame for alt det er verdt, og det kan være vanskelig å stå imot. Det er generelt ikke lett å vite hva som er riktig. Etter at resultatene fra WHI, HERS I/II kom har man sett at salg av østrogener har gått ned. Det er grunn til å tro at forskrivningsmønsteret igjen vil endre seg, kanskje spesielt mht hjerte-/karsykdommer. Når man forsker på HRT og sykdom i fremtiden, blir det da enda viktigere å justere for andre sykdommer. Dette gjelder ikke minst videre i Kvinner og Kreft. Det å ikke justere for sykdom vil kunne utgjøre en stor konfundering.

Dagens forskrifter har igjen blitt mer restriktive. Flere alternative medikamenter har kommet på banen. Forskere har begynt å lete etter andre løsninger, men man har enda ikke funnet noe som kan erstatte hormonterapi fullt ut.

Det nærmeste man har kommet er medikamentet tibolon, et syntetisk steroid med østrogen, gestagen og androgen effekt¹. Tibolon har samme indikasjoner og kontraindikasjoner som østrogenpreparatene, men i mangel på forskning vet man ikke akkurat hva slags effekt det har.

Kun "Million Womens Study" har sett på effekt av tibolon og denne tyder på at det kan være en økt risiko for brystkreft⁸

SERMs (selective estrogen receptor modulators) er en ny klasse med syntetiske østrogener. De oppfører seg som østrogen i enkelte vev, bl.a. i skjelettet. To typer er tilgjengelige: Tamoxifen, tidligere kjent fra brystkreftbehandling, og Raloxifene. Den sistnevnte forebygger osteoporose og reduserer bruddrisiko hos osteoporotiske kvinner med 40-50%²². Den førstnevnte brukes ikke mot osteoporose da risikoen for endometriecancer er økt²². Det har ikke blitt påvist gunstig effekt ved andre menopausale symptomer som hetetokter og nattesvette²³. Pågående studier i dag ser på effekten av Ramoxifene på kardiovaskulære hendelser og brystkreft (Ruth trial)²³. Star trial tar for seg de to nevnte SERMs muligheter for å forebygge brystcancer²³. Man har håp om at SERMs i fremtiden ikke bare blir viktig i behandlingen av osteoporose, men også for forebygging av mammacancer og hjerte-/karsykdommer.

Forøvrig fokuserer man på å behandle enkelte symptomer som følger med klimakteriet, for eksempel osteoporose og urogenitale plager. Bisfosfonater kan brukes som profylakse mot postmenopausalt bentap hos kvinner, der hormonbehandling er kontraindisert eller uønsket. Korttidsstudier har påvist stigninger i BMD hos tidlig postmenopausale kvinner²⁴. Fosamax er et bisfosfonat som blir mer og mer brukt i Norge.

Lokale østrogener er meget gode midler mot urogenitale plager. Kanskje vil forbruket øke nå som man blir mer restriktiv med systemisk bruk. Man mener at disse ikke har noen særlige systemiske bivirkninger og er kun kontraindisert ved aktiv østrogenavhengig cancer.

Vasomotoriske symptomer kan også lindres på alternative måter. Små studier antyder gunstig virkning av progesteronkrem mot hetetokter²⁵. Antidepressiva er også brukt mot vasomotoriske plager selv om holdepunkter for behandlingen nesten er fraværende.

Viktig er det å trekke frem at flere og flere prøver seg med ikke-medikamentelle løsninger. Det har blitt gjort studier som viser at soya og soyamel i beskjedne mengder kan lindre hetetokter og andre plager i overgangsalderen. Brukes det over lengre tid kan det muligens bidra til å forebygge osteoporose²⁶. Man tror i dag dette skyldes det høye innholdet av fytoøstrogener som også ser ut til å ha en østrogenhemmende effekt på brystvev. Dette kan kanskje ha en kreftbeskyttende effekt. Enkle endringer i kosthold og livsstil kan redusere

klimakterielle plager og hindre unødig medisinerings. Noen tiltak som kan nevnes er tilskudd av vitamin D, kalsium, røykekutt, balansert alkoholforbruk og økt fysisk aktivitet.

Det finnes altså allerede flere mer eller mindre effektive alternativer til substitusjonsbehandling. De fleste hjelper ikke for alle symptomene/plagene som kan følge med menopausen. Her trengs det mer forskning. Forskningen er heller ikke god nok når det gjelder HRT. Målet må være å finne medikamenter som er så effektive og trygge som mulig. Ut fra studier i dag er det vanskelig å se hvilke dette er.

Legemiddelverkets anbefalinger i dag gjenspeiler usikkerheten rundt temaet. Her understreker man viktigheten av individuell terapi, veiling av nytte mot risiko og hyppige kontroller av disse pasientene. Dette gjenspeiles i de siste tallene fra Nasjonalt folkehelseinstitutt som viser at salget av systemiske hormonpreparater i 2002 falt med 11.2% sammenliknet med 2001. I de fem siste månedene i 2003 gikk salget ned med 28.9% sammenlinket med samme periode i 2002²⁷. Det gjenstår nå å se om dagens leger vil fortsette og vise aktsomhet, og om salgsstatistikken av hormoner vil reduseres ytterligere med tilsvarende økning av alternative preparater.

5. Tabell 1-12

Tabell 1

Aldersjustert relativ risiko (RR) (95% KI) for å bruke hormonsubstitusjon når en har ulike sykdommer. Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft)

<i>Sykdommer:</i>	<i>RR (m/missing)* (95% KI)</i>	<i>RR (missing =friske)**(95% KI)</i>
Høyt blodtrykk	0,96 (0,85-1,08)	0,92 (0,82-1,02)
Hjertesvikt/ krampe	1,22 (0,91-1,64)	1,15 (0,86-1,54)
Årebetennelse	1,05 (0,86-1,29)	1,00 (0,82-1,22)
Blodpropp i legg/lår	0,86 (0,62-1,20)	0,82 (0,59-1,14)
Hjerteinfarkt	0,71 (0,43-1,17)	0,65 (0,39-1,08)
Slag	0,46 (0,21-0,99)	0,44 (0,20-0,94)
Migrene	1,15 (1,04-1,28)	1,07 (0,98-1,18)
Epilepsi	0,96 (0,63-1,48)	0,90 (0,59-1,38)
Diabetes	0,71 (0,48-1,04)	0,66 (0,45-0,98)
Osteoporose	1,83 (1,55-2,15)	1,77 (1,51-2,06)
Depresjon***	1,39 (,26-1,53)	1,31 (1,20-1,43)

* De som har svart verken ja eller nei på spørsmål om sykdom er ikke tatt med i analysene.

** Regner de som verken svarte ja eller nei på spørsmål om sykdom som friske.

*** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

Tabell 2
 Fordeling av ulike sykdommer i ulike aldersgrupper.
 Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft)

Sykdommer	Alle aldersgrupper % (N=5933)	46-50 år %	51-55 år %	56-60 år %	61-65 år %	66-70 år %
Høyt blodtrykk	17,1 (1017)	9,3	15,7	18,5	23,4	28,6
Hjertesvikt/-krampe	2,0 (121)	0,3	0,9	1,8	4,5	5,8
Blodpropp i legg/lår	2,0 (121)	1,5	1,9	1,9	3,5	2,1
Hjerteinfarkt	1,4 (80)	0,2	0,8	1,2	2,0	4,5
Slag	0,9 (54)	0,2	0,5	1,1	1,9	2,1
Diabetes	2,1 (123)	0,6	1,7	2,0	3,7	4,4
Osteoporose	4,2 (251)	1,5	1,3	3,9	9,3	11,1
Depresjon*	18,7 (1112)	20,1	19,4	20,1	17,6	13,6
Brystkreft	2,0 (120)	1,1	2,1	1,9	3,5	2,5
"Sykdoms- indeks"***	7,7 (455)	3,3	5,8	7,2	14,0	14,8

* Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Tabell 3
Fordeling av ulike bakgrunnsvariabler.
Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24)

Variabler:	Frekvens (%)	N	Variabler:	Frekvens (%)	N
<i>Tablettbruk nå:</i>			<i>Antall års skolegang:</i>		
Ja	29,0	5705	0-9 år	34,3	5288
Nei	71,0		10-12 år	35,1	
<i>Aldersgrupper :</i>			>12 år	30,6	
46-50 år	28,8	5933	<i>Husholdningens bruttoinntekt:</i>		
51-55 år	25,3		< 150 000 kr	15,7	5319
56-60 år	18,7		151 000-450 000 kr	62,5	
61-65 år	14,6		>451 000 kr	21,8	
66-70 år	12,7		<i>BMI:</i>		
<i>Røyker nå:</i>			<18,5	1,4	5815
Ja	24,1	18,5-25	57,8		
Nei/festrøyking	76,0	25-30	31,4		
<i>Røykt noen gang:</i>			>30	9,4	
Ja	58,1	5795	<i>Egenvurdering av fysisk helse:**</i>		
Nei/festrøyking	41,9		God	89,7	5761
<i>Brukt p-piller:</i>			Dårlig	10,3	
Ja	39,6	5594	<i>Egenvurdering av psykisk helse:**</i>		
Nei	60,4		God	89,7	5703
<i>Sivil status:</i>			Dårlig	10,3	
Gift/samboer	78,8	5787	<i>Brystkreft hos mor:</i>		
Annet*	21,2		Ja	5,6	5893
			Nei	94,4	

* Annet her er de som har svart skilt/separert, ugift eller enke.

** God her er de som har svart meget god eller god på spørreskjemaet og dårlig de som har svart meget dårlig eller dårlig.

Tabell 4
 Fordeling av ulike bakgrunnsvariabler. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT.
 Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft).

Variabler:	Frekvens (%)	N	Variabler:	Frekvens (%)	N
<i>Tablettbruk nå:</i>			<i>Antall års skolegang:</i>		
Ja	34,5	4141	0-9 år	36,4	3801
Nei	65,5		10-12 år	34,5	
<i>Aldersgrupper :</i>			>12 år	26,2	
46-50 år	12,4	4289	<i>Husholdningens bruttoinntekt:</i>		
51-55 år	27,7		< 150 000 kr	18,9	3806
56-60 år	24,1		151 000-450 000 kr	63,3	
61-65 år	19,1		>451 000 kr	17,8	
66-70 år	16,8		<i>BMI:</i>		
<i>Røyker nå:</i>			<18,5	1,6	4201
Ja	23,7	18,5-25	55,7		
Nei/festroyking	76,3	25-30	32,8		
<i>Røykt noen gang:</i>			>30	9,8	
Ja	57,2	4190	<i>Egen vurdering av fysisk helse:**</i>		
Nei/festroyking	42,8		God	89,1	4161
<i>Brukt p-piller:</i>			Dårlig	10,9	
Ja	33,1	4016	<i>Egen vurdering av psykisk helse:**</i>		
Nei	66,9		God	93,6	4113
<i>Sivil status:</i>			Dårlig	6,4	
Gift/samboer	77,4	4195			
Annet*	22,6				
<i>Brystkreft hos mor:</i>					
Ja	5,4	4261			
Nei	94,6				

* Annet her er de som har svart skilt/separert, ugift eller enke.

** God her er de som har svart meget god eller god på spørreskjemaet og dårlig de som har svart meget dårlig eller dårlig.

Tabell 5

Aldersjustert relativ risiko (RR) (95% KI) for hormonsubstitusjon når en har ulike sykdommer. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft).

Sykdommer:	N: 4289	RR* (95% KI)	RR* skolegang (95% KI)	RR* røyking i dag (95% KI)	RR* røyking noen gang (95% KI)
Høyt blodtrykk	809	0,90 (0,80-1,02)	0,93 (0,83-1,06)	0,91 (0,80-1,02)	0,91 (0,80-1,03)
Hjertesvikt/ krampe	104	1,12 (0,81-1,56)	1,17 (0,82-1,67)	1,09 (0,78-1,53)	1,08 (0,77-1,51)
Blodpropp i legg/lår	97	0,76 (0,54-1,07)	0,70 (0,48-1,02)	0,77 (0,55-1,08)	0,75 (0,53-1,06)
Hjerteinfarkt	74	0,59 (0,34-1,02)	0,53 (0,29-0,97)	0,59 (0,34-1,02)	0,58 (0,34-1,01)
Slag	51	0,46 (0,22-0,98)	0,50 (0,22-1,13)	0,47 (0,22-1,01)	0,46 (0,22-0,98)
Diabetes	106	0,72 (0,49-1,06)	0,79 (0,53-1,16)	0,73 (0,49-1,08)	0,74 (0,50-1,10)
Osteoporose	229	1,71 (1,46-2,01)	1,72 (1,45-2,03)	1,72 (1,46-2,01)	1,72 (1,46-2,01)
Depresjon**	784	1,28 (1,17-1,40)	1,29 (1,17-1,41)	1,29 (1,17-1,41)	1,27 (1,16-1,40)
Brystkreft	104	0,21 (0,10-0,43)	0,17 (0,07-0,39)	0,21 (0,10-0,43)	0,21 (0,10-0,43)
Sykdoms- indeks**	394	0,63 (0,51-0,78)	0,60 (0,48-0,76)	0,62 (0,51-0,77)	0,61 (0,49-0,76)

Forts. Tabell 5

Sykdommer:	N:	RR* BMI (95% KI)	RR* brutto (95% KI)	RR* fysisk helse (95% KI)	RR* psykisk helse (95% KI)
Høyt blodtrykk	809	0,95 (0,84-1,07)	0,97 (0,86-1,09)	0,89 (0,79-1,01)	0,90 (0,80-1,02)
Hjertesvikt/-krampe	104	1,10 (0,79-1,53)	1,10 (0,77-1,57)	1,07 (0,77-1,49)	1,15 (0,83-1,59)
Blodpropp i legg/lår	97	0,78 (0,55-1,09)	0,75 (0,53-1,08)	0,77 (0,55-1,08)	0,78 (0,56-1,09)
Hjerteinfarkt	74	0,57 (0,32-1,02)	0,65 (0,38-1,13)	0,52 (0,29-0,94)	0,55 (0,31-0,99)
Slag	51	0,46 (0,22-0,99)	0,49 (0,23-1,05)	0,48 (0,23-1,01)	0,47 (0,22-1,00)
Diabetes	106	0,77 (0,52-1,14)	0,79 (0,53-1,17)	0,70 (0,47-1,03)	0,73 (0,49-1,07)
Osteoporose	229	1,67 (1,43-1,97)	1,83 (1,57-2,15)	1,70 (1,44-2,00)	1,75 (1,49-2,05)
Depresjon**	784	1,29 (1,18-1,42)	1,29 (1,17-1,42)	1,26 (1,15-1,39)	1,28 (1,16-1,41)
Brystkreft	104	0,21 (0,10-0,42)	0,24 (0,12-0,49)	0,22 (0,11-0,44)	0,22 (0,11-0,44)
"Sykdoms- indeks"****	394	0,62 (0,50-0,77)	0,64 (0,51-0,80)	0,62 (0,50-0,77)	0,64 (0,52-0,79)

Forts.Tabell 5

Sykdommer:	N: 4289	RR* sivil status (95% KI)	RR* brystkreft hos mor (95% KI)	RR* p-pille (95% KI)
Høyt blodtrykk	809	0,92 (0,82-1,04)	0,90 (0,80-1,02)	0,89 (0,79-1,00)
Hjertesvikt/-krampe	104	1,15 (0,83-1,59)	1,13 (0,81-1,57)	1,08 (0,77-1,52)
Blodpropp i legg/lår	97	0,79 (0,56-1,10)	0,78 (0,55-1,09)	0,77 (0,54-1,10)
Hjerteinfarkt	74	0,60 (0,35-1,04)	0,60 (0,35-1,04)	0,61 (0,35-1,06)
Slag	51	0,47 (0,22-1,00)	0,47 (0,22-1,00)	0,49 (0,23-1,04)
Diabetes	106	0,73 (0,49-1,07)	0,68 (0,46-1,02)	0,67 (0,44-1,02)
Osteoporose	229	1,75 (1,49-2,05)	1,71 (1,46-2,01)	1,73 (1,48-2,03)
Depresjon**	784	1,26 (1,15-1,38)	1,27 (1,16-1,39)	1,24 (1,13-1,36)
Brystkreft	104	0,21 (0,10-0,43)	0,22 (0,10-0,44)	0,19 (0,09-0,40)
"Sykdomsindeks"***	394	0,62 (0,50-0,77)	0,64 (0,52-0,79)	0,62 (0,50-0,77)

*Justert for alder og den enkelte variabel.

** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

*** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Tabell 6

Andelen HRT-brukere blant de syke kvinnene fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft).

Sykdommer	Andel HRT-brukere (%)		RR for tablettbruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
Hypertensjon	80/230 (34,8)	104/396 (26,3)	1,17 (0,92-1,49)
Sykdomsindeks*	35/139 (25,2)	22/147 (15,0)	1,64 (1,02-2,64)
Depresjon**	69/130 (53,1)	137/324 (42,3)	1,16 (0,95-1,42)
Osteoporose	35/78 (44,9)	8/23 (34,8)	1,13 (0,63-2,03)
Diabetes	6/26 (23,1)	7/39 (17,9)	1,19 (0,48-2,95)

* "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

øll 7

dersjusterte relative risikoer (RR) (95% KI) for å være HRT-bruker i dag (1996) hvis en fikk ulike sykdommer for 0-5 år siden i forhold til for >5 år siden. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Helseundersøkningsundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft).

<i>Sykdom fått for 0-5 år siden:</i>	<i>RR* (95% KI)</i>	<i>RR* røyking i dag (95% KI)</i>	<i>RR* sivil status (95% KI)</i>	<i>RR* brystkreft hos mor (95% KI)</i>	<i>RR* p-pille (95% KI)</i>
Sykdoms- indeks***	1,64 (1,02-2,64)	1,50 (0,94-2,38)	1,56 (0,96-2,53)	1,61 (1,00-2,60)	1,71 (1,03-2,84)
osteoporose	1,13 (0,63-2,03)	1,15 (0,62-2,10)	1,14 (0,64-2,03)	1,03 (0,59-1,80)	1,20 (0,66-2,20)
depresjon***	1,16 (0,95-1,42)	1,16 (0,95-1,42)	1,22 (1,00-1,51)	1,15 (0,94-1,42)	1,18 (0,96-1,43)
Øyøst blodtrykk	1,17 (0,92-1,49)	1,16 (0,91-1,48)	1,17 (0,93-1,49)	1,14 (0,90-1,45)	1,17 (0,91-1,49)
diabetes	1,19 (0,48-2,95)	1,49 (0,58-3,79)	1,46 (0,54-3,91)	1,23 (0,49-3,10)	0,77 (0,30-1,99)

<i>Sykdom fått for 0-5 år siden:</i>	<i>RR* BMI (95% KI)</i>	<i>RR* brutto (95% KI)</i>	<i>RR* fysisk helse (95% KI)</i>	<i>RR* psykisk helse (95% KI)</i>
Sykdoms- indeks***	1,65 (1,02-2,66)	1,68 (1,02-2,76)	1,56 (0,96-2,56)	1,68 (1,03-2,75)
osteoporose	1,10 (0,63-1,93)	1,03 (0,58-1,82)	0,99 (0,54-1,79)	1,00 (0,58-1,72)
depresjon***	1,19 (0,97-1,46)	1,17 (0,96-1,43)	1,12 (0,91-1,38)	1,14 (0,93-1,40)
Øyøst blodtrykk	1,10 (0,86-1,40)	1,25 (0,98-1,59)	1,15 (0,90-1,47)	1,15 (0,90-1,47)
diabetes	1,26 (0,51-3,11)	1,30 (0,43-3,92)	1,33 (0,47-3,71)	1,63 (0,66-4,00)

Justert for alder og den enkelte variabel.

***Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, diabetes og brystkreft.

** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

Tabell 8

Fordeling av tablettbrukere i ulike aldersgrupper. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon.
Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	HRT-brukere (%)	Ikke HRT-brukere (%)
45-50 år	653 (46,6)	748 (53,4)
51-55 år	1394 (39,7)	2114 (60,3)
56-60 år	1126 (32,5)	2337 (67,5)
61-65 år	545 (19,9)	2200 (80,2)
66-70 år	311 (14,2)	1880 (85,8)
Alle	4029 (30,3)	9279 (69,7)

Tabell 9

Aldersjusterte relative risikoer (RR) (95% KI) for hormonsubstitusjon når en har ulike sykdommer. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19,22 og 24 i Kvinner og Kreft).

<i>Sykdommer:</i>	<i>N:</i>	<i>RR* (95% KI)</i>	<i>RR* røyking i dag (95% KI)</i>	<i>RR* brystkreft hos mor (95% KI)</i>	<i>RR* p-pille (95% KI)</i>
Høyt blodtrykk	2647	0,87 (0,81-0,93)	0,86 (0,80-0,93)	0,86 (0,80-0,93)	0,87 (0,81-0,94)
Hjertesvikt/-krampe	313	0,94 (0,76-1,16)	0,92 (0,74-1,14)	0,93 (0,75-1,16)	0,93 (0,74-1,15)
Blodpropp i legg/lår	283	0,84 (0,67-1,03)	0,83 (0,67-1,03)	0,83 (0,67-1,04)	0,88 (0,70-1,09)
Hjerteinfarkt	227	0,65 (0,48-0,89)	0,64 (0,47-0,88)	0,64 (0,47-0,89)	0,67 (0,49-0,93)
Slag	145	0,64 (0,44-0,93)	0,65 (0,45-0,95)	0,63 (0,43-0,93)	0,68 (0,47-0,98)
Diabetes	360	0,71 (0,56-0,88)	0,71 (0,57-0,89)	0,70 (0,56-0,88)	0,73 (0,59-0,92)
Osteoporose	388	1,74 (1,55-1,96)	1,74 (1,54-1,95)	1,75 (1,55-1,97)	1,71 (1,52-1,93)
Depresjon**	1498	1,27 (1,19-1,36)	1,27 (1,19-1,36)	1,27 (1,18-1,35)	1,24 (1,16-1,33)
Brystkreft	254	0,20 (0,12-0,34)	0,20 (0,12-0,34)	0,21 (0,13-0,35)	0,19 (0,12-0,33)
"Sykdoms-indeks"***	1082	0,64 (0,56-0,73)	0,64 (0,55-0,73)	0,64 (0,56-0,73)	0,65 (0,56-0,74)

Forts. Tabell 9

<i>Sykdommer:</i>	<i>N:</i>	<i>RR* BMI (95% KI)</i>	<i>RR* brutto (95% KI)</i>	<i>RR* sivil status (95% KI)</i>
Høyt blodtrykk	2647	0,93 (0,86-1,00)	0,91 (0,84-0,98)	0,87 (0,81-0,94)
Hjertesvikt/-krampe	313	0,96 (0,77-1,19)	0,98 (0,78-1,22)	0,94 (0,76-1,16)
Blodpropp i legg/lår	283	0,86 (0,69-1,06)	0,89 (0,72-1,11)	0,85 (0,68-1,05)
Hjerteinfarkt	227	0,66 (0,48-0,92)	0,71 (0,51-0,99)	0,67 (0,49-0,92)
Slag	145	0,65 (0,45-0,94)	0,62 (0,41-0,94)	0,65 (0,45-0,94)
Diabetes	360	0,77 (0,61-0,96)	0,75 (0,60-0,95)	0,71 (0,57-0,89)
Osteoporose	388	1,71 (1,52-1,93)	1,81 (1,60-2,04)	1,77 (1,57-1,99)
Depresjon**	1498	1,29 (1,21-1,38)	1,31 (1,22-1,40)	1,27 (1,19-1,36)
Brystkreft	254	0,21 (0,12-0,34)	0,21 (0,12-0,35)	0,21 (0,12-0,34)
"Sykdoms-indeks"***	1082	0,64 (0,56-0,74)	0,66 (0,57-0,76)	0,64 (0,56-0,74)

* Justert for alder og den enkelte variabel.

** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

*** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Tabell 10

Andelen HRT-brukere blant de syke kvinnene fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittsundersøkelsen (Serie 19,22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Sykdommer	Andel HRT-brukere (%)		RR for tablettbruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
Hypertensjon	236/760 (31,1)	276/1324 (20,8)	1,30 (1,12-1,51)
Sykdomsindeks*	71/351 (20,2)	68/461 (14,8)	1,35 (1,00-1,81)
Depresjon**	120/228 (52,6)	253/624 (40,5)	1,18 (1,02-1,37)
Osteoporose	66/142 (46,5)	16/48 (33,3)	1,30 (0,86-1,95)
Diabetes	18/116 (15,5)	32/136 (23,5)	0,64 (0,39-1,07)

* "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

Tabell 11

Aldersjusterte relative risikoer (RR) (95% KI) for å være HRT-bruker i dag hvis en fikk ulike sykdommer for 0-5 år siden i forhold til for >5 år siden. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

<i>Sykdom fått for 0-5 år siden:</i>	<i>RR* (95% KI)</i>	<i>RR* røyking i dag (95% KI)</i>	<i>RR* brystkreft hos mor (95% KI)</i>	<i>RR* p-pille (95% KI)</i>
“Sykdoms-indeks”***	1,35 (1,00-1,81)	1,28 (0,96-1,72)	1,34 (0,99-1,81)	1,33 (0,98-1,80)
Osteoporose	1,30 (0,86-1,95)	1,35 (0,88-2,08)	1,28 (0,86-1,90)	1,21 (0,80-1,84)
Depresjon***	1,18 (1,02-1,37)	1,18 (1,01-1,37)	1,17 (1,01-1,37)	1,21 (1,04-1,41)
Høyt blodtrykk	1,30 (1,12-1,51)	1,30 (1,12-1,51)	1,29 (1,11-1,50)	1,29 (1,11-1,50)
Diabetes	0,64 (0,39-1,07)	0,64 (0,38-1,09)	0,60 (0,35-1,01)	0,59 (0,34-0,99)

<i>Sykdom fått for 0-5 år siden:</i>	<i>RR* BMI (95% KI)</i>	<i>RR* brutto (95% KI)</i>	<i>RR* sivil status (95% KI)</i>
“Sykdoms-indeks”***	1,37 (1,01-1,87)	1,31 (0,96-1,78)	1,31 (0,97-1,76)
Osteoporose	1,27 (0,84-1,90)	1,31 (0,85-2,03)	1,27 (0,84-1,90)
Depresjon***	1,21 (1,04-1,41)	1,15 (0,98-1,34)	1,21 (1,04-1,41)
Høyt blodtrykk	1,27 (1,10-1,47)	1,30 (1,12-1,51)	1,30 (1,12-1,50)
Diabetes	0,64 (0,38-1,06)	0,56 (0,33-0,97)	0,65 (0,39-1,08)

* Justert for alder og den enkelte variabel.

** “Sykdomsindeks” består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

*** Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

Tabell 12

Aldersjusterte relative risikoer (RR) (95% KI) for hormonsubstitusjon når en har ulike sykdommer. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Den utvidede tverrsnittsundersøkelsen (Serie 19,22 og 24 i Kvinner og Kreft).

<i>Sykdommer:</i>	<i>RR inkludert alle aldersgrupper (95% KI)</i>	<i>RR uten aldersgruppe 66-70 år (95% KI)</i>
Høyt blodtrykk	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,81-0,94)
Hjertesvikt/ krampe	0,94 (0,76-1,16)	0,98 (0,78-1,23)
Blodpropp i legg/lår	0,84 (0,67-1,03)	0,83 (0,66-1,04)
Hjerteinfarkt	0,65 (0,48-0,89)	0,72 (0,51-1,00)
Slag	0,64 (0,44-0,93)	0,53 (0,34-0,82)
Diabetes	0,71 (0,56-0,88)	0,73 (0,57-0,92)
Osteoporose	1,74 (1,55-1,96)	1,66 (1,46-1,88)
Depresjon*	1,27 (1,19-1,36)	1,25 (1,17-1,34)
Brystkreft	0,20 (0,12-0,34)	0,21 (0,12-0,35)
Sykdoms- indeks*	0,64 (0,56-0,73)	0,63 (0,55-0,73)

* Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

6. Appendix, tabell 1-5

Appendix, tabell 1

Fordeling av ulike sykdommer i ulike aldersgrupper. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Tverrsnittundersøkelsen (Serie 24 i Kvinner og Kreft).

Sykdommer	Alle aldersgrupper % (N=4289)	46-50 år %	51-55 år %	56-60 år %	61-65 år %	66-70 år %
Høyt blodtrykk	18,9 (809)	8,3	14,6	18,9	23,5	28,6
Hjertesvikt/-krampe	2,4 (104)	0,2	0,8	1,7	4,3	5,8
Blodpropp i legg/lår	2,3 (97)	2,3	1,9	1,9	3,3	2,1
Hjerteinfarkt	1,7 (74)	0,6	0,8	1,3	1,8	4,7
Slag	1,2 (51)	0,2	0,6	1,1	2,0	2,2
Diabetes	2,5 (106)	0,2	1,8	2,1	3,7	4,4
Osteoporose	5,3 (229)	2,5	1,4	4,1	9,3	11,3
Depresjon*	18,3 (784)	22,3	19,3	19,5	17,3	13,1
Brystkreft	2,4 (104)	1,9	2,4	2,0	3,4	2,2
"Sykdoms- indeks"***	9,2 (394)	5,1	6,3	7,3	13,6	14,7

* Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Appendix, tabell 2

Fordeling av ulike variabler. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT.

Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19,22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Variabler:	Frekvens (%)	N	Variabler:	Frekvens (%)	N
<i>Tablettbruk nå:</i>			<i>Brystkreft hos mor:</i>		
Ja	30,3		Ja	5,2	
Nei	69,7	13308	Nei	94,8	13726
<i>Aldersgrupper :</i>			<i>Husholdningens bruttoinntekt:</i>		
46-50 år	10,3		< 150 000 kr	19,2	
51-55 år	25,8		151 000-450 000 kr	65,0	
56-60 år	25,9		>451 000 kr	15,8	12624
61-65 år	21,0				
66-70 år	17,0	13887	<i>BMI:</i>		
<i>Røyker nå:</i>			<18,5	1,6	
Ja	25,8		18,5-25	56,7	
Nei/festrøyking	74,2	13745	25-30	32,4	
<i>Brukt p-piller:</i>			>30	9,3	13577
Ja	30,0				
Nei	70,0	13017			
<i>Sivil status:</i>					
Gift/samboer	77,0				
Annet*	23,0	13687			

* Annet her er de som har svart skilt/separert, ugift eller enke.

Appendix, tabell 3

Fordeling av ulike sykdommer i ulike aldersgrupper. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Sykdommer	Alle aldersgrupper % (N=13887)	46-50 år %	51-55 år %	56-60 år %	61-65 år %	66-70 år %
Høyt blodtrykk	19,1 (2647)	4,7	19,6	24,1	26,0	25,7
Hjertesvikt/-krampe	2,3 (313)	2,9	11,8	18,9	29,7	36,7
Blodpropp i legg/lår	2,0 (283)	7,4	21,2	21,6	25,4	24,4
Hjerteinfarkt	1,6 (227)	1,8	12,3	18,1	29,1	38,8
Slag	1,0 (145)	4,1	15,9	22,8	28,3	29,0
Diabetes	2,6 (360)	3,1	18,3	18,6	31,9	28,1
Osteoporose	4,9 (388)	5,9	9,8	16,8	30,9	36,6
Depresjon*	18,9 (1498)	14,7	28,8	25,4	17,2	13,9
Brystkreft	1,8 (254)	7,9	23,2	23,2	26,4	19,3
"Sykdoms- indeks."**	7,8 (1082)	5,6	17,7	21,3	27,2	28,3

* Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

** "Sykdomsindeks" består av sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i legg/lår, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Appendix, tabell 4

Fordeling av hvor lenge siden det er HRT-brukerne med sykdom fikk sykdommen ved svartidspunkt. Kun kvinner med mulig indikasjon for HRT. Den utvidede tverrsnittsundersøkelsen (Serie 19,22 og 24).

Hvor lenge siden start av sykdom:	Total (%)	N
<i>Høyt blodtrykk</i>		
0-5 år siden sykd	46,1	512
> 5 år siden sykd	53,9	
<i>Hjertesvikt/-krampe</i>		
0-5 år siden sykd	58,7	46
> 5 år siden sykd	41,3	
<i>Blodpropp i lår/legg</i>		
0-5 år siden sykd	38,8	49
> 5 år siden sykd	61,2	
<i>Hjerteinfarkt</i>		
0-5 år siden sykd	52,0	25
> 5 år siden sykd	48,0	
<i>Slag</i>		
0-5 år siden sykd	47,6	21
> 5 år siden sykd	52,4	
<i>Diabetes</i>		
0-5 år siden sykd	36,0	50
> 5 år siden sykd	64,0	
<i>Osteoporose</i>		
0-5 år siden sykd	80,5	82
> 5 år siden sykd	19,5	
<i>Depresjon*</i>		
0-5 år siden sykd	32,2	373
> 5 år siden sykd	67,8	
<i>Brystkreft</i>		
0-5 år siden sykd	64,3	14
> 5 år siden sykd	35,7	
<i>"Sykdomsindeks"***</i>		
0-5 år siden sykd	48,8	129
> 5 år siden sykd	51,2	

* Kun de som har oppsøkt lege pga. depresjon.

*** "Sykdomsindeks" består av kvinnene med sykdommene hjertesvikt/-krampe, blodpropp i lår/legg, hjerteinfarkt, slag og brystkreft.

Appendix, tabell 5A-E

Tabell 5A

Andelen HRT-brukere blant de med *høyt blodtrykk* fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	Andel HRT-brukere (%)		RR for HRT-bruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
45-50 år	18/46 (39,1)	20/57 (35,1)	1,12 (0,67-1,85)
51-55 år	90/204 (44,1)	78/229 (34,1)	1,30 (1,02-1,64)
56-60 år	68/207 (32,9)	81/298 (27,2)	1,21 (0,92-1,58)
61-65 år	41/179 (23,0)	50/357 (14,0)	1,68 (1,16-2,42)
66-70 år	18/124 (14,5)	47/383 (12,3)	1,18 (0,71-1,96)
Alle	236/760 (31,1)	276/1324 (20,8)	1,30 (1,12-1,51)

Tabell 5B

Andelen HRT-brukere blant *diabetikere* fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	Andel HRT-brukere (%)		RR for HRT-bruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
45-50 år	1/2 (50,0)	4/7 (57,1)	0,88 (0,19-4,03)
51-55 år	6/27 (22,2)	11/24 (45,8)	0,48 (0,21-1,11)
56-60 år	5/23 (21,7)	7/24 (29,2)	0,75 (0,28-2,02)
61-65 år	5/38 (13,2)	5/41 (12,2)	1,08 (0,34-3,44)
66-70 år	1/26 (3,8)	5/40 (12,5)	0,31 (0,04-2,49)
Alle	18/116 (15,5)	32/136 (23,5)	0,64 (0,39-1,07)

Tabell 5C

Andelen HRT-brukere blant de med **osteoporose** fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	Andel HRT-brukere (%)		RR for HRT-bruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
45-50 år	7/11 (63,6)	4/5 (80,0)	0,80 (0,43-1,49)
51-55 år	16/19 (84,2)	2/3 (66,7)	1,26 (0,55-2,88)
56-60 år	11/26 (42,3)	6/8 (75,0)	0,56 (0,31-1,03)
61-65 år	19/42 (45,2)	4/15 (26,7)	1,70 (0,69-4,18)
66-70 år	13/44 (29,5)	0/17 (0)	-
Alle	66/142 (46,5)	16/48 (33,3)	1,30 (0,86-1,95)

Tabell 5D

Andelen HRT-brukere blant de med **depresjon** fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	Andel HRT-brukere (%)		RR for HRT-bruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
45-50 år	38/56 (67,9)	55/86 (64,0)	1,06 (0,83-1,35)
51-55 år	42/72 (58,3)	93/185 (50,3)	1,16 (0,91-1,48)
56-60 år	23/54 (42,6)	58/163 (35,6)	1,20 (0,83-1,74)
61-65 år	9/28 (32,1)	27/101 (26,7)	1,20 (0,64-2,25)
66-70 år	8/18 (44,4)	20/89 (22,5)	1,98 (1,04-3,77)
Alle	120/228 (52,6)	253/624 (40,5)	1,18 (1,02-1,37)

Tabell 5E

Andelen HRT-brukere blant de i ”*Sykdomsindeks*” fordelt på sykdomsdebut. Kun kvinner med mulig HRT-indikasjon. Den utvidede tverrsnittundersøkelsen (Serie 19, 22 og 24 i Kvinner og Kreft).

Aldersgrupper	Andel HRT-brukere (%)		RR for HRT-bruk ved sykdomstart for 0-5 år siden
	0-5 år siden syk	> 5 år siden syk	
45-50 år	5/25 (20,0)	12/27 (44,4)	0,45 (0,18-1,10)
51-55 år	17/75 (22,7)	17/90 (18,9)	1,20 (0,66-2,18)
56-60 år	20/65 (30,8)	13/108 (12,0)	2,56 (1,37-4,78)
61-65 år	17/109 (15,6)	15/112 (13,4)	1,16 (0,61-2,21)
66-70 år	12/77 (15,6)	11/124 (8,9)	1,76 (0,82-3,78)
Alle	71/351 (20,2)	68/461 (14,8)	1,35 (1,00-1,81)

7. Referanser

- ¹ Felleskatalog 1980, 1991, 1995/96, 1997/98, 2000
- ² Myhre E. Klimakteriet og dets behandling, 1977
- ³ Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Diseases. 10 Year Follow-up from the Nurses Health Study, *N Engl J Med* 1991, 12; 325 (11): 756-762
- ⁴ Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy, *JAMA* 2002; 288: 49-57
- ⁵ Writing Group for the WHI Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, *JAMA* 2002; 288: 321-333
- ⁶ www.legemiddelforbruk.no
- ⁷ Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease, *N Engl J Med* 2003, 6; 349: 523-534
- ⁸ Banks E, Beral V, Bull D, Reeves G. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet* 2003; 362: 419-427
- ⁹ Lagro-Janssen T, Rosser WW, van Weel C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces, *Lancet* 2003; 362: 414-415
- ¹⁰ Statens Legemiddelverk. Hormonbehandling hos kvinner som har plager i overgangsalderen, www.legemiddelverket.no
- ¹¹ Statens Legemiddelverk. Terapi anbefaling: Hormonbehandling av kvinner med menopausale symptomer, www.legemiddelverket.no
- ¹² Lund E, The Norwegian Women and Cancer Study, www.ism.uit.no/kk/e/matrial.htm
- ¹³ Kumle M. Aspects of women's health in relation to use of hormonal contraceptives and pattern of child bearing, Univeristetet i Tromsø, ISM.
- ¹⁴ Lund E, Gram I. Response Rate according to Title and Length of Questionnaire, *Scand J Soc Med* 1998; 26: 154-160
- ¹⁵ Brøgger J, Bakke P, Eide GE, Gulsvik A. Contribution of follow-up of Nonresponders to Prevalence and Risk Estimates: A Norwegian Respiratory Health Survey, *Am J Epidemiol* 2003; 157: 558-566
- ¹⁶ Lund E, Kumle M, Braaten T, et al. External validity in a population based national prospective study – the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC)
- ¹⁷ Bakken K, Eggen AE, Lund E. Hormone Replacement Therapy in Norwegian Women, 1996-1997, *Maturitas* 2001; 40: 131-141
- ¹⁸ www.ssb.no
- ¹⁹ Kirkwood BR. *Essential Medical Statistics*, 1999
- ²⁰ Gerstman BB. *Epidemiology Kept Simple*, 1998
- ²¹ Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2001, L3.10.1 Østrogener
- ²² Osteoporose Dansk knoglemedicinsk Selskab Nr 10. 2000, www.dadlnet.dk/klaringsrapporter/2000-10.htm#1578
- ²³ Brincat MP. Helpful Hormone Therapies, www.womenlab.com/english/menopause/info/Hormones.htm, review 17/10/2002
- ²⁴ Archives of Internal medicine. Vol 163 No.7 April 14th 2003, Alendronate Prevents Loss of Bone Density Associated with Discontinuation of HRT
- ²⁵ Leonetti HB, Longo S, Anastasi JN. Transdermal Progesterone Cream for Vasomotor Symptoms and Postmenopausal Bone Loss: *Obstet Gynecol* 1999; 94: 225-228
- ²⁶ Albertazzi P., Panzini F., Bonaccorsi G., Zanotti L., Aloisio D. The Effect of Dietary Soy Supplementation on Hot Flashes, *Obstet. Gynecol.* 1998; 1: 6-10
- ²⁷ www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa_lt.visnyhet?vp_id=1909