



BÄSTA LIVSPLATSEN

**Region Halland**

Läkemedelskommitténs fortbildningsdag våren 2015

## **Klimakteriesubstitution**

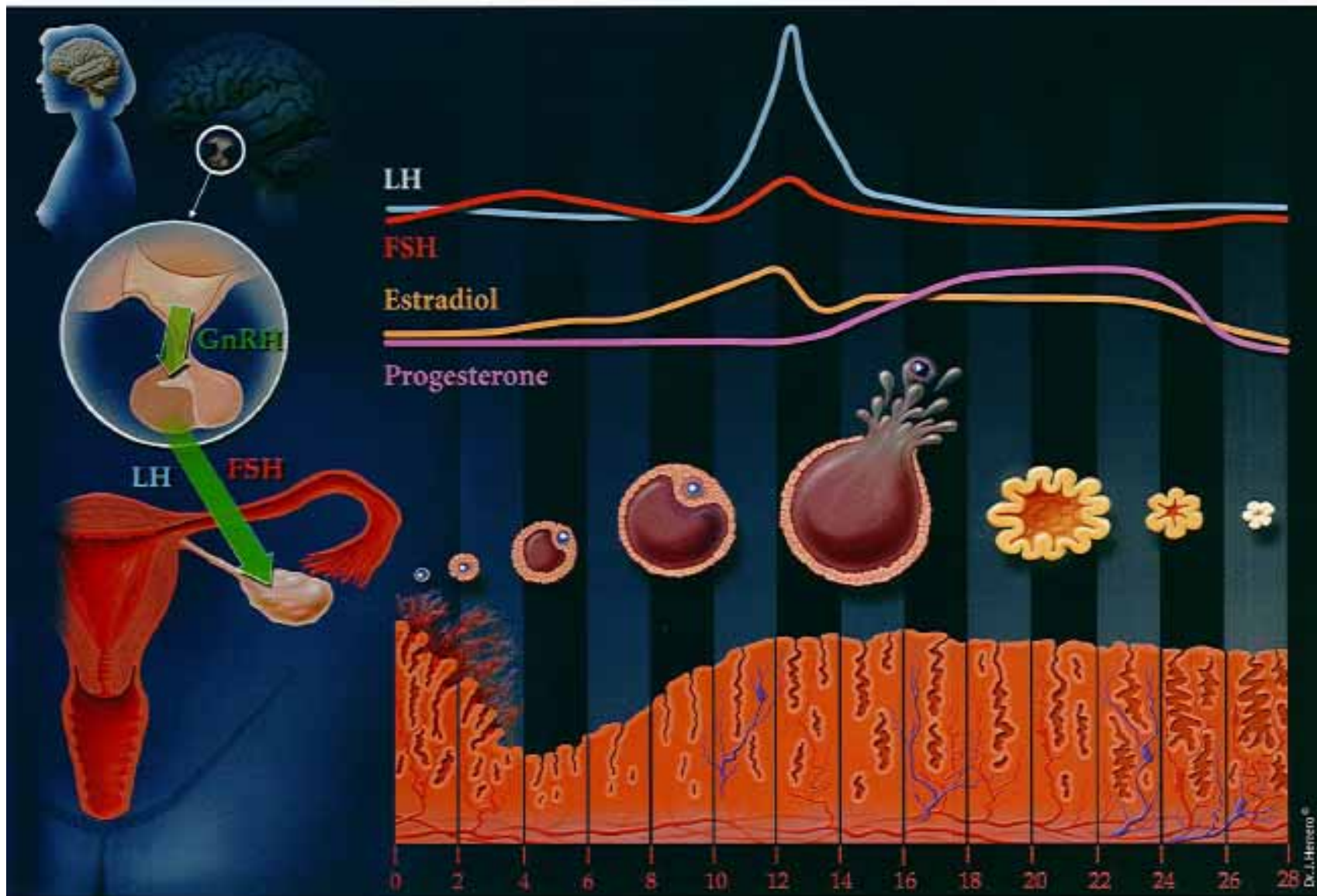
Överläkare Katarina von Bothmer Östling,  
KK Halmstad

- Ålder 40-58 år
- Median 52 år
- väs oförändrat genom åren.
- Faktorer m risk för tidig menopaus: rökning (-2år), låg vikt, nulliparitet, ej ha använt p-piller, låg socioekonomiskt status, etnicitet ( latinskt ursprung tidigare än kaukasier, japanskt senare)

# Blödningsrubbingar

- Corpus luteum insufficiens

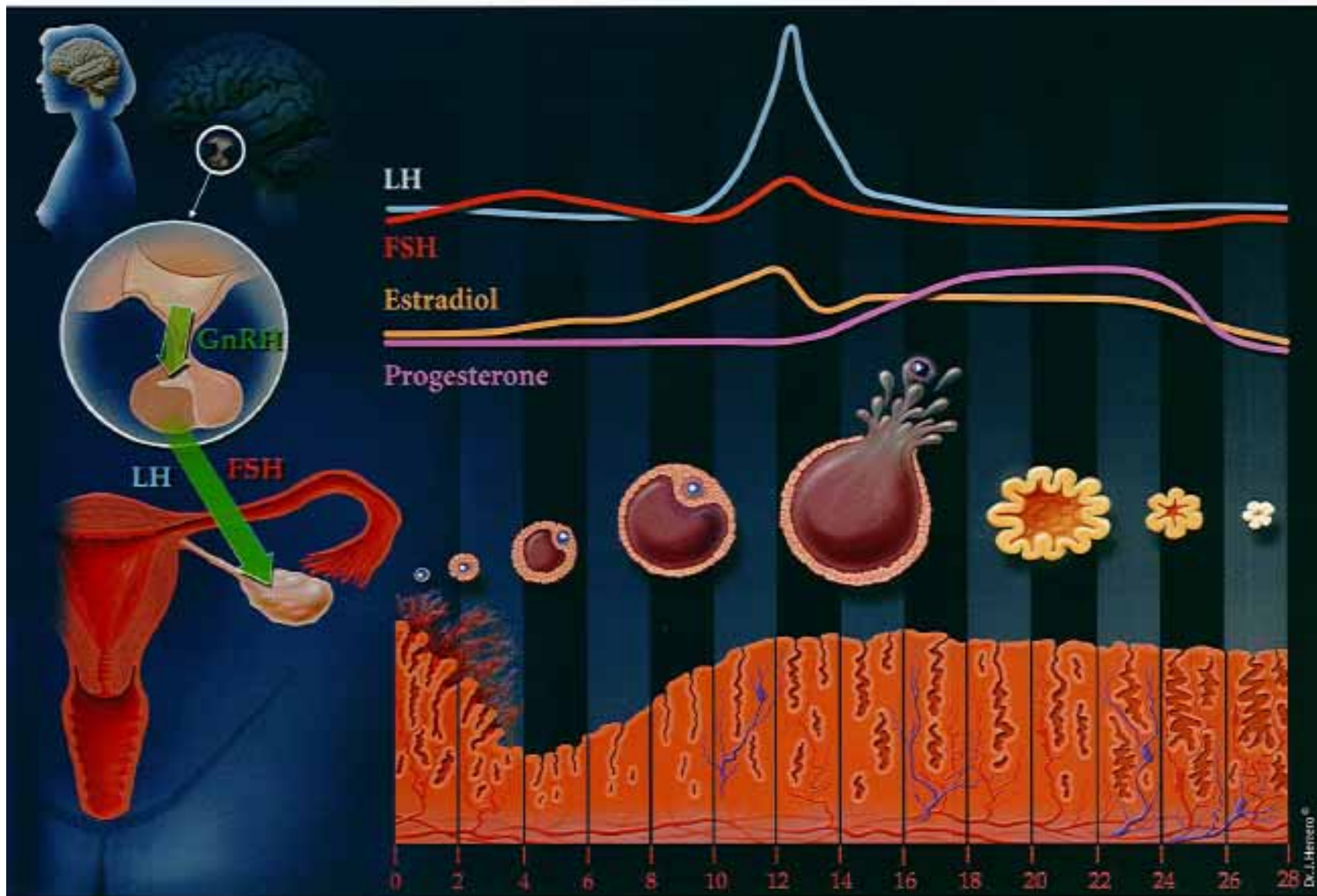
# Menstrual Cycle



# Blödningssrubbnings

- Corpus luteum insufficiens
- Anovulatoriska blödningar

# Menstrual Cycle



## Behandling blödningsrubbingar:

- **Metrorragi?**
  - Utredning bör göras
  - Cellprov taget? Infektion?
  - Endometriediagnostik?
  - Risk för ovarialtumör?
  - Beh: cykliskt gestagen eller HRT om andra symtom.
- **Menorragi?**
  - Cyklokapron
  - Mirena
  - Om inte nytillkommet- finns blödnings- koagrubbing? Myom?

# symtom

- Vasomotorsymtom: Värmevallningar, nattliga svettningar, hjärtklappning 53-75%
- Sömnstörningar
- Torra sköra slemhinnor



- Depression- inga evidence
- Muskelvärk och stelhet- vanlig biverkan av aromatashämmare

# Vad beror det på?

Temperaturregleringen i hypothalamus blir mindre stabil. Den termoneutrala zonen blir smalare

Vallningarna styrs neurogent, kan i studieförm blockeras ensidigt med ganglionblockad.

- positiv korrelation p-Östradiol --betaendorfin
- Blockering av opioidrec med t e x Naloxon minskar kroppstemp. Endogena opioider är generellt involverade vid muskelarbete o bastubad för tempreglering.

# Hur länge ska det hålla på så här?

- Medeltal 5,2 år
- MEN- ca10% upp till 70 års ålder och ännu längre..
- Vanligare om snabbt i menopaus, t e x kastrerande ingrepp medicinskt eller kirurgiskt.

# Hur gör man?

- **Alla är överens!!** Lägsta effektiva dos i 5 år till pat med vasomotoriska besvär. Nyttan överväger riskerna!

## Perimenopausalt dvs upp till 1 år post MP

- **Sekvenspreparat** för att undvika blödningstrassel. T e x **Femasekvens** eller **Novofem** ( motsv  $\frac{1}{2}$  Femasekvens). 80-90 % får bortfallsblödning. Gestagenet behövs som endometrieskydd, varför det inte behövs om man är hysterektomerad.
- Biverkningar, noteras ofta första veckorna, ge det 8-12 veckor. Oftast gestagent. Stark evidens att HRT INTE ger viktuppgång.

## Och så de där gestagenerna...

- Tabletter ges 12-14 dagar cykliskt, eller kontinuerlig beh.
- **Mirena** räcker som gestagenskydd, dock inte äldre än 5 år. Kommer mindre hormonspiral med denna indikation.
- Gestagenerna kan glesas ut till 4 ggr per år, ge då fler dagar. Risk för bortfallsblödning tidigare
- **Tibolon**- mindre risk för brösttätthetsökning, ingen skillnad DVT, stroke, hjärtinfarkt. (östrogenera, gestagena o androgena effekter)

## 1-2 år efter menopaus

- Kontinuerlig behandling. Lågdos: **Activelle, Indivina** 1mg/2,5mg. Mellandos **Tibolon, Indivina** 2mg/5mg
- Ompröva varje till vartannat år i samråd med pat. Kan man gå ner i dos?



# Jag säger det igen...

- Gestagener behövs INTE om inte har någon uterus!



# Vågar jag starta beh själv?

- Individualisera! Informera om risker och förväntade vinster.
- Blodtryck före och efter en månads beh.
- Svettningar: thyreoidea, andra tecken på malignitet? lymfom, blodsjd?  
ångest?
- Sömnbesvär: Depr/ ångest? Obstruktiv sömnapné? Restless legs?  
Fibromyalgi?
- Gynundersökning vid symtom( barnmorskekontroll VS räknas inte)
- Uppmana att gå på sina mammografikontroller



## Kontraindikationer

- Pågående eller tidigare östrogenberoende cancer bröst- eller endometrie
- Vaginal blödning okänd etiologi
- DVT i anamnes
- Pågående/ tidigare hjärtinfarkt/ stroke
- Koronarkärlssjukdom
- Svår leversjukdom

# Behövs remiss då? Och vaginalt ultraljud?

- Nej, inte om symtomen är typiska ( och inga kontraindikationer såklart)
- Spottings är vanliga första 4-6 månaderna, men om förnyade blödningar efter långvarig amenorré skall endometriediagnostik utföras.

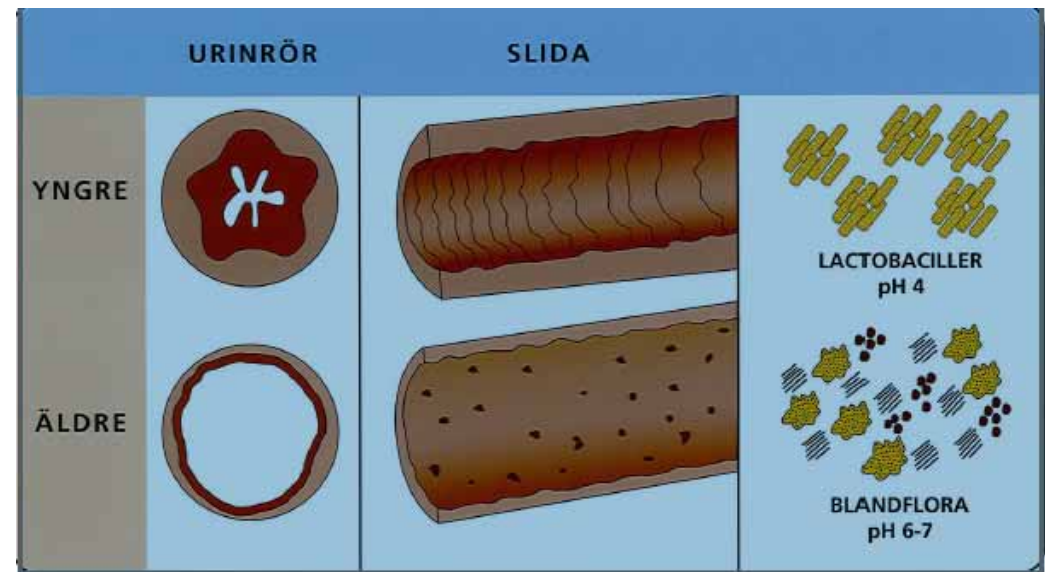
# ingen bättring av beh?

- Effekten kommer ofta snabbt, inom en månad.
- Utsättning kan ske direkt eller trappa ut.

# Urogenitala symtom

- Torrhet, dyspareuni, ytliga blödningar
- Flytningar pga infektioner
- Dysuri, urgency, inkontinens
  
- Uvi
- Ca 50% drabbas

# Urogenitala symtom



- Östrogenreceptorer finns bl a i vaginalvägg, vulva, blåsbotten, bäckenbottens muskulatur och bindväv och i uretra
- Östrogenet ger uppbyggnad och utmognad av epitelet samt glykogeninlagring i ytepitelet.

Wet smear:  
en droppe NaCl,  
Täckglas  
10-40ggrX10

**Östrogenpåverkat  
vaginalsekret,  
follikelfas:**

polygonala  
Ytepitelceller,  
Laktobaciller finns,  
ger lågt pH

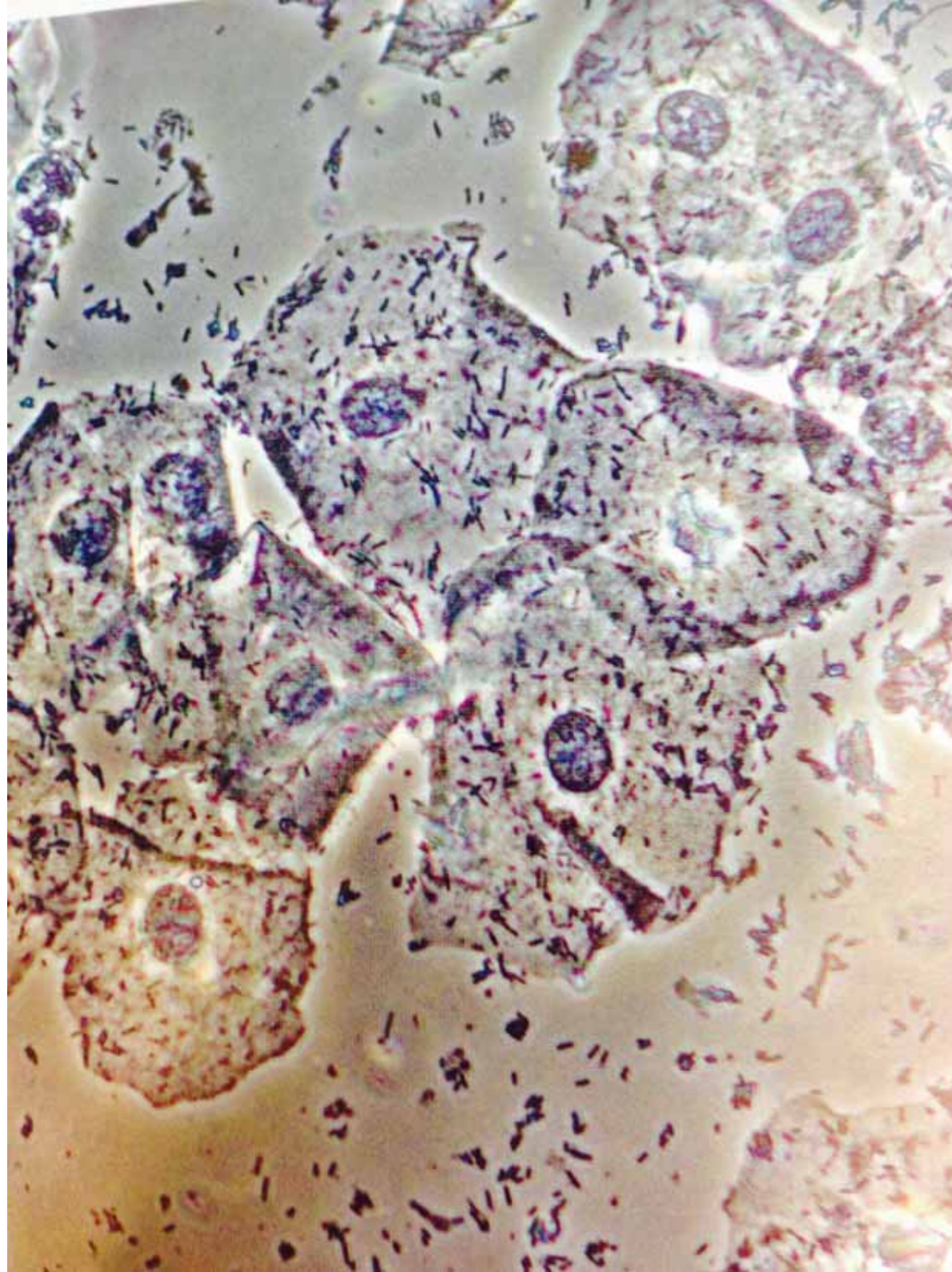


Bild: Prof. Emeritus  
Eva Rylander



# Gestagenpåverkan

lutealfas,  
p-piller,  
under graviditet

Intermediärceller,  
veckade  
långsmala  
färre laktobaciller

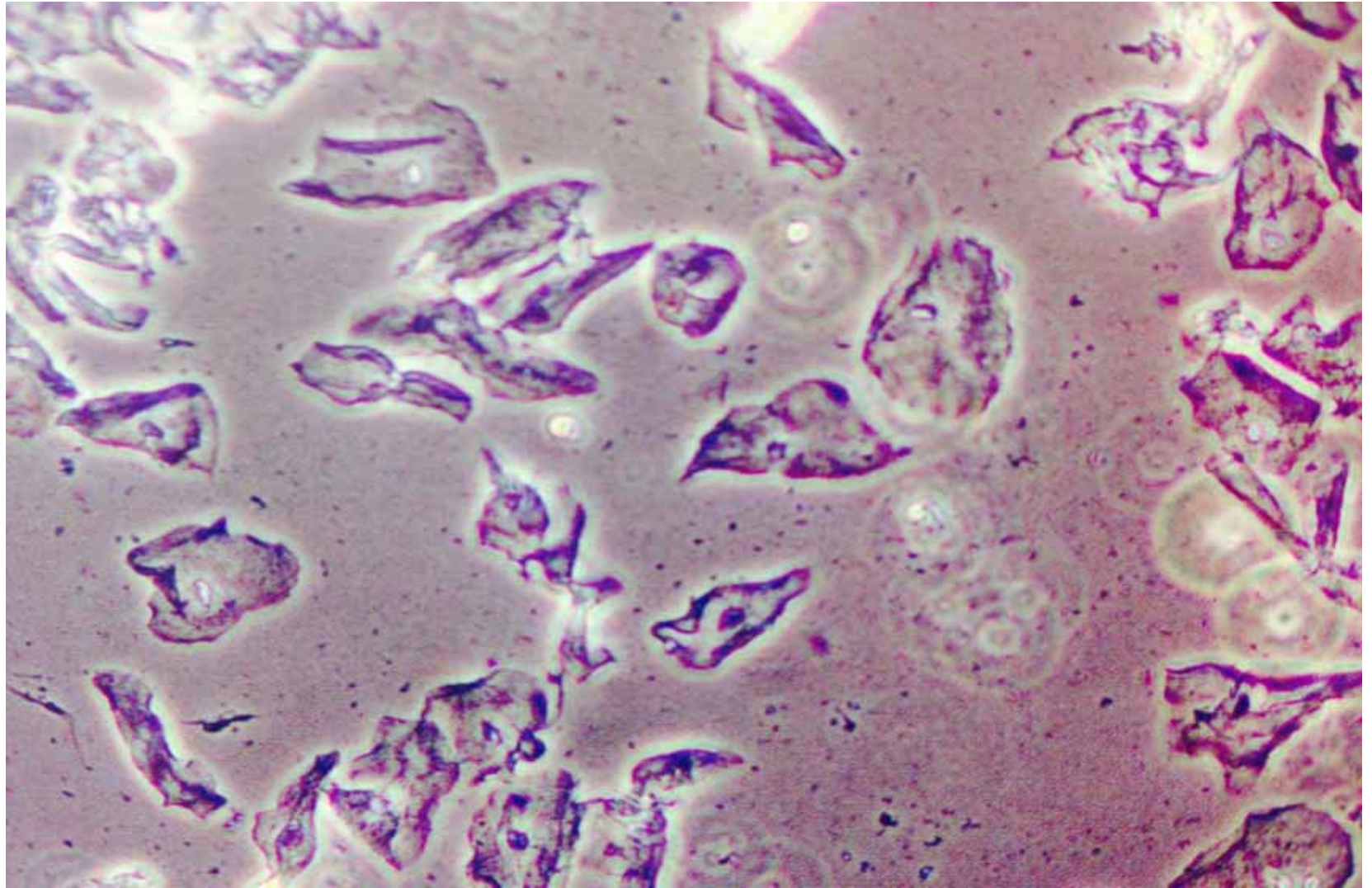


Bild: Prof. Emeritus  
Eva Rylander

# Postmenopaus

Parabasalceller  
mindre än ytceller,  
stor kärna

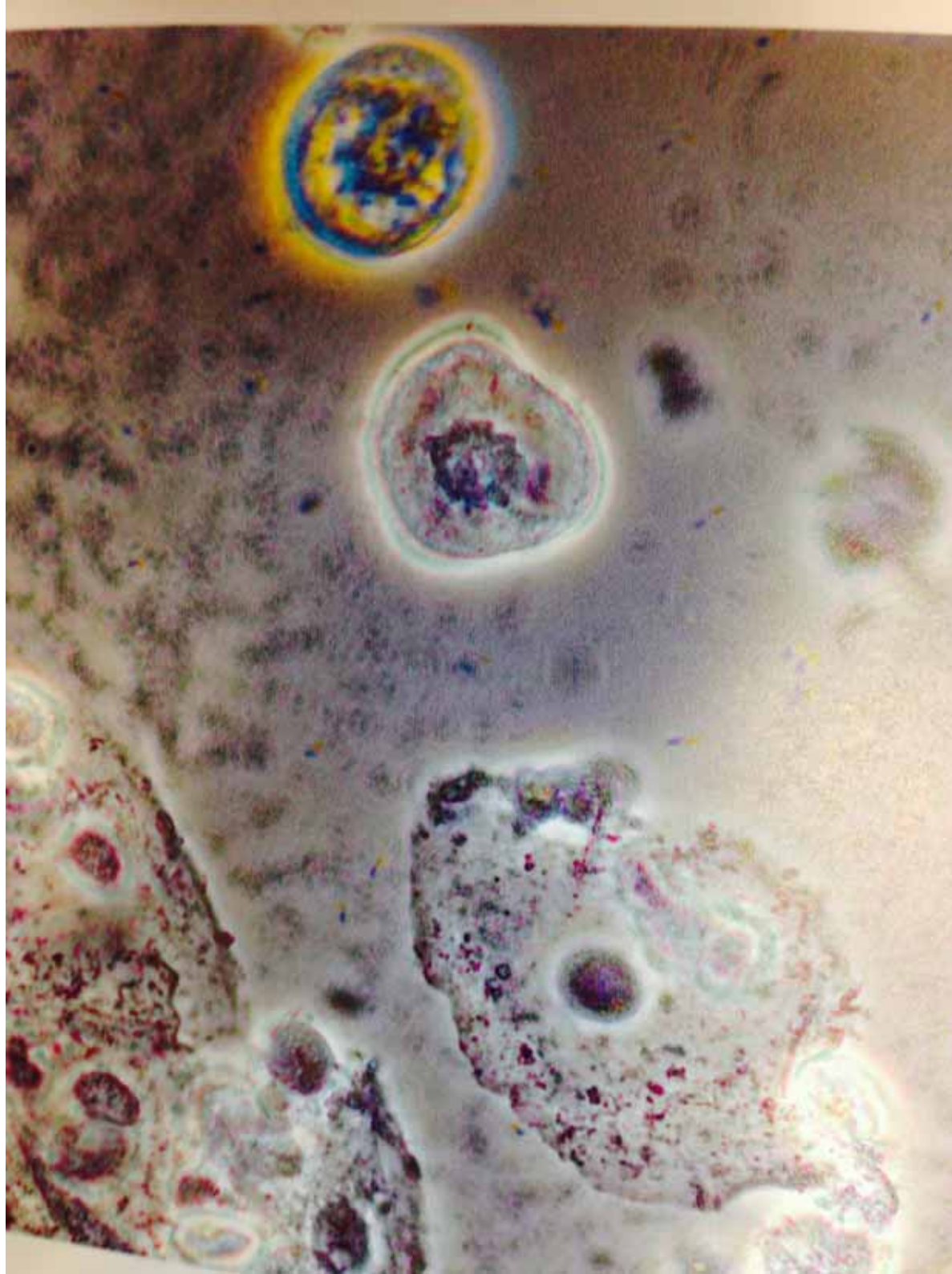


Bild: Prof. Emeritus  
Eva Rylander

Parabasalcell,  
leukocyter  
och ytepitel

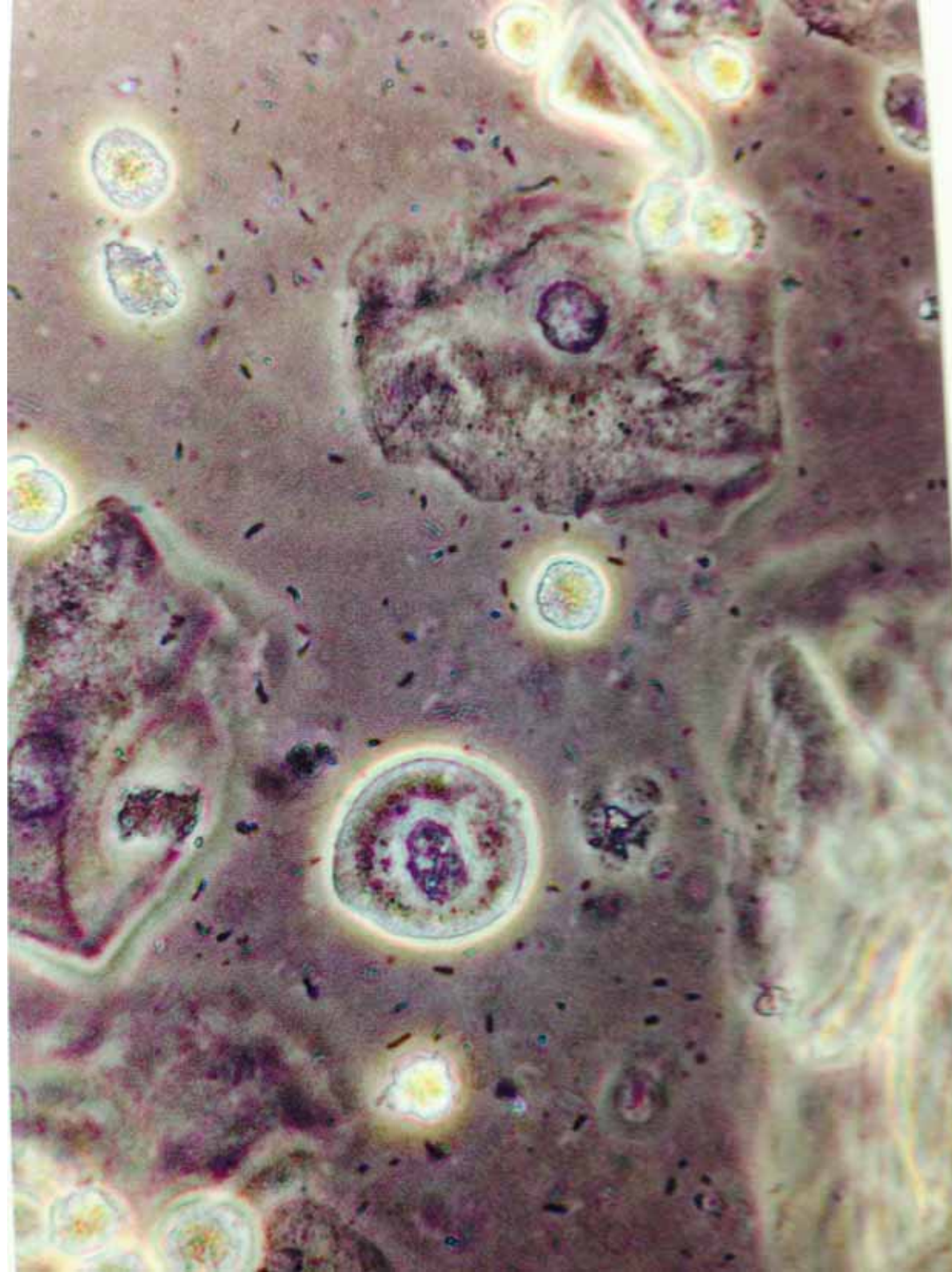


Bild: Prof. Emeritus  
Eva Rylander

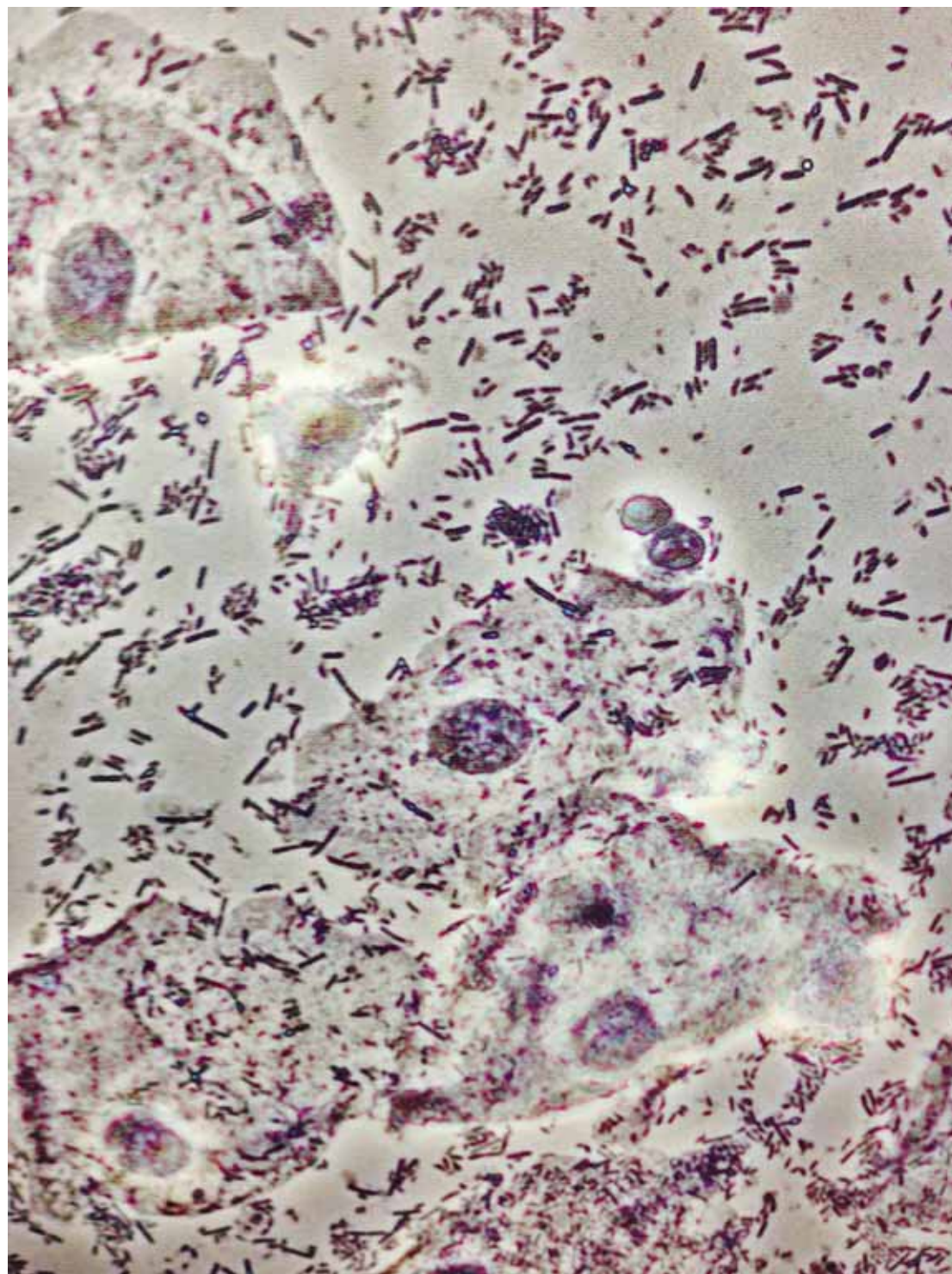
# Lokal östrogenbehandling

- **Ovesterin** . Receptfritt, men ingår i högkostnadsskydd. bra dos. 2 ggr per vecka
- **Vagifem** kladdfri. 2ggr /v. ingår inte i högkostnadsskydd= dyrare.
- **Oestring-** bra dos, kladdfri, sitter 3 månader, ingår i högkostnadsskydd
- **Blissel** vaginalgel, receptfri,

# Hormonfritt?

- Kontraindikationer: pågående beh med aromatashämmare mot bröstcancer. Pågående endometriecancer
- **Replens**- fuktgivare, ingår i högkostnadsskydd om ovanstående är uppfyllt
- Repadina plus-hyaluronsyra o mandelolja. receptfritt

# Östrogenbehandlad postmenopaus



# HRT som profylax?

- **Hjärt-kärlsjukdomar:**
- Nja. infarkt +7 /10 000. Åldern! Men: Östrogen only-5/10 000 och total mortalitet hjärta-kärl OR 0,73 (ålder 50-59år)
- **Osteoporos?**
- Ja men...Preventivt mot höftfraktur (OR 0,66).
- Men: Bara under behandlingstiden.

## Farmakologisk behandling

För patienter med hög frakturrisik och låg bentäthet kan farmakologisk behandling vara nödvändig. Personer som har ett T-score på -2 SD eller lägre och ett FRAX-värde (uppskattad total 10-års frakturrisik) som överstiger 30 %, eller som har haft en fraktur i höft eller ryggkota, har mycket hög risk att drabbas av nya allvarliga frakturer och bör behandlas (Socialstyrelsens riktlinjer 2012).

## Läkemedel vid osteoporos

Patientkategori	Förstahandsval	Andrahandsval (ej rangordnade)	Kommentar
Kvinnor med hög frakturrisik	Bisfosfonat	Denosumab Raloxifen Östrogen Teriparatid	Vid uttalad risk för kotkompression kan teriparatid övervägas som förstahandsval.
Män med hög frakturrisik	Bisfosfonat	Teriparatid Denosumab	Som ovan.

## Insättning

**Obs!** Vid all behandling med skelettspecifika läkemedel ska kalcium + D-vitamin ges som basbehandling om inga kontraindikationer finns.

Kalcium- och D-vitaminsubstitution bör påbörjas minst två veckor innan benspecifik behandling för att förebygga hypokalcaemiutveckling när skelettet remineraliseras. Dessutom ges då möjlighet att avgöra vilket preparat som ger eventuella gastrointestinala biverkningar.



- **Demens?**
- Östrogen har många positiva effekter i CNS experimentellt, gestagener möjligen negativa på kognition och utv av demens.
- Ja, om beh start vid MP (Skyddar inte hos kvinnor >60år)
- **Diabetes?**
- Ja, skyddande effekt mot typ 2

## **Coloncancer- MINSKAD risk!**



## Bröstcancerrisk ( epidemiologiskt)

- 51 studier > 160 000 kvinnor  
50-70 år
- incidens/1000kvinnor:  
nonusers: 45/1000kvinnor  
HT- 5år 47(+2)  
HT-10 år 51(+6)  
HT-15år 57(+12)
- Lägre risk än t ex  
obesitas, alkoholbruk

## Konklusion bröstcancerrisk

- Ökad risk succ med signifikans efter 5 års behandling(starkt underlag)
- 5 års efter utsättning är risken återställd till sin ursprungliga nivå
- Högre risk med HRT jfr m ERT (östrogen only) (måttligt underlag)
- Absolut risk vid HRT 5år : 9% jfr m 7% 50-70 åå
- Åldern viktigaste faktorn!

## Rekommendationer SBU, läkemedelsverket, ARG-rapport från SFOG 2010

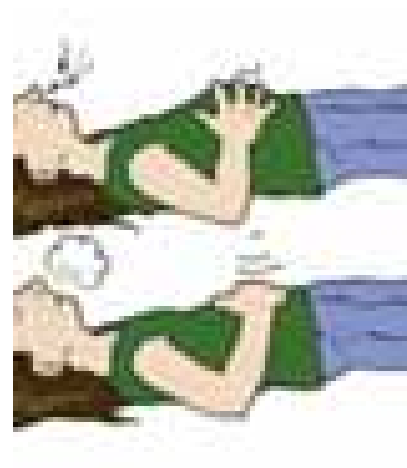
- Behandling till kvinnor med vasomotorsymtom i nära anslutning till menopaus
- Lägsta effektiva dos skall väljas t e x 0,5-1mg peroralt östrogen
- Utvärdera behov av behandlingen årligen och avsluta helst inom 5 år.
- OBS kvinnor med POF (prematur ovarian failure) rekommenderas HRT fram till 50åå. Ersättning för en biologisk brist!

## Farmakologiska alternativ till östrogen då?

- **SSRI, SNRI** Biv- svettningar! Flusher minskar med ca 50% (jfr 90% med östrogen). Venlafaxin bäst dokumentation men många dropouts pga biv. Jämförande studier saknas.
- **Gabapentin(Neurontin)**ca 1/3 av epilepsidoser, god effekt av 900mg, hög frekv biv.
- **Gestagener** studier hög dos MPA inj, peroralt10mg. Finns ingen rekommendation idag

# Alternativa behandlingar

- Akupunktur? Nja
- Avslappning? Nja
- Yoga? Nja



# Kosttillskott/ hälsokost

- Pollenextrakt Femal  
balans, sign effekt jfr med placebo ( en studie)
- Silverax Remifemin,  
Cochrane vasomotoriska symtom förbättrades till 26%, säkerhet?
- Fytoöstrogener soja  
rödklöver. Cochrane-ingen effekt
- Kan påverka endometriet.  
Kontakt vid blödning,  
begränsa  
behandlingstiden.



## Framtiden?

- Calcitonin gene-related peptide CGRP. Givet iv till män gav värmekänsla och hudrodnad övre delen av bröstet, armar och hals. Reguleras av centrala betaendorfinaktiviteten, stiger i serum under pågående vallning. Akupunktur till kvinnor m vallningar gav lägre dygnsutsöndring av CGRP i urin parallellt m symtomminskning.

# Ännu inte visat att östradiol och »naturligt« progesteron är säkert

## Evidens saknas för bröst- och endometrieskydd



**MARIE BIXO**, professor, Umeå universitet  
marie.bixo@umu.se



**ANGELICA LINDÉN HIRSCHBERG**, professor, Karolinska Institutet, Stockholm; båda för Endokrin-ARG (arbets- och referensgrupp inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi)

Användningen av hormonell substitutionsterapi mot vasomotoriska besvär i klimakteriet började minska dramatiskt efter det att de första resultaten från studien Women's health initiative publicerades för drygt 10 år sedan [1].

Studien är den hittills största randomiserade, placebokontrollerade behandlingsstudien, och resultaten visade bl.a. att hormonell substitutionsterapi som påbörjas efter 60-årsåldern ger ökad risk för hjärt-kärlsjukdom efter 5 år. Även en tidsberoende risk för bröstcancer, vilken man tidigare noterat i observationsstudier, kunde verifieras.

En viss överförskrivning till symptomfria kvinnor hade visserligen skett före publiceringen, men i efterdyningarna blev många kvinnor med svåra besvär lämnade i sticket utan behandling.

Senare forskning har visat att hormonell substitutionsterapi sätts in i nära anslutning till menopaus och begränsas i tid, överväger fördelarna riskerna. Såväl total mortalitet som morbiditet är lägre hos dessa kvinnor än hos obehandlade [2].

**Syntetiskt progesteron utvecklades**  
Syntetiskt progesteron (dvs gestagen) utvecklades, eftersom man eftersträvade en potent proliferationshämmande effekt på endometriet. Alla i Sverige tillgängliga gestagenpreparat (medroxiprogesteron, noretisteron och drospirenon) har i djurmodeller visat bättre förmåga än bioidentiskt progesteron att omvandla ett prolifererande endometrium till ett sekretoriskt [3].

Tyvärr kan gestagener ha effekt också på andra steroidreceptorer, vilket inte alltid är önskvärt. Särskilt bindning till glukokortikoidreceptorn kan vara ett problem och har diskuterats som en möjlig genes till den ökade bröstcancer-risken av kombinationer innehållande medroxiprogesteron [4].

### Studier har gett motstridiga resultat

På senare tid har intresset för hormonbehandling med kombinationer av bioidentiskt (=naturligt) progesteron eller dydrogesteron (ett racemat till progesteron) ökat bland både patienter och gynekologer. Det pågår också en intensiv marknadsföring, bl.a. på internet, av diverse preparat med bioidentiska hormoner, som anses både vara effektivare och ha mindre biverkningar än godkända hormonbehandlingspreparat.

För icke-registrerade preparat finns ingen dokumentation av vare sig effektivitet eller eventuella risker. Dessutom är farmakokinetiken oftast i stort sett okänd.

Som exempel kan nämnas krämer innehållande bioidentiskt progesteron, där man i tidigare studier noterat att serumnivåerna av progesteron inte höjs vid användning och av detta dragit slutsatsen att krämerna i alla fall inte är riskabla att använda. Dock har senare studier visat att penetreringen till vissa vävnader är extremt hög [5].

Ett mindre antal studier har gjorts av kombinationer med mikroniserat (ett slags naturligt) progesteron eller dydrogesteron med delvis motstridiga resultat vad gäller säkerhet. Dessa studier redovisas nedan.

### Diskrepans om endometrie-cancer

I den amerikanska PEPI-studien (Postmenopausal estrogen/progestin interventions trial) av 596 kvinnor med 3 års uppföljning sågs ingen ökad risk för endometrie-cancer av kombinationen mikroniserat progesteron och östrogen [6]. En senare randomiserad klinisk prövning med 221 kvinnor och 1,5 års uppföljning gav samma resultat [7].



Hormonell substitutionsterapi med kombinationer av bioidentiskt progesteron efterfrågas av såväl patienter som gynekologer. Bilden visar progesteronkristaller.

I en finsk registerstudie av 221 000 kvinnor sågs inte heller någon ökad risk för endometrie-cancer efter >5 år vare sig med östrogen i sekventiell kombination med dydrogesteron eller med medroxiprogesteron, däremot med noretisteronkombinationer [8]. Författarna drog slutsatsen att det inte var någon skillnad i endometriesäkerhet mellan olika kombinationer med gestagen respektive dydrogesteron. Gruppen som behandlats med dydrogesteron var dock betydligt mindre än de andra behandlingsgrupperna, och det totala antalet cancerfall var lågt [8].

Den europeiska EPIC-studien (European prospective investigation into cancer and nutrition) omfattande 115 474 kvinnor med uppföljningstid 9 år visade däremot att hormonbehandling med mikroniserat progesteron ökar risken för endometrie-cancer, hazard-kvot 2,42 (95 procents konfidensintervall [KI] 1,53–3,85), medan behandling med kontinuerligt gestagentillägg minskar ris-

### SAMMANFATTAT

**Bioidentiskt (=naturligt) progesteron** som tillägg till östrogensubstitution vid klimakteriesbesvär efterfrågas som ett alternativ till syntetiskt gestagen. **Evidens saknas** för att kombinationer med bioidentiskt progesteron ger mindre risk för bröstcancer och tillräckligt endometrieskydd jämfört med kombinationer med gestagen. **Bioidentiskt progesteron** kan förskrivas på licens, men kontroller av endometriet bör göras regelbundet.

Ej evidens för mindre bröstcancer-risk för sämre endometrieskydd

