



BÄSTA LIVSPLATSEN

**Region Halland**

## **Systemisk menopausal hormonell behandling**

**Seminarium gynekologi mars 2020**

Karolina Öhman, ST-läkare  
Kvinnokliniken Hallands sjukhus Halmstad

# Bakgrund

- Tidigare östrogen för alle
- WHI-studien 2002 (Womens Health Initiative)
  - Postmenopausala 50-79 år HRT kombinerad el östrogen/placebo
  - Ökad risk för död i hjärt-kärlsjukdom
  - Kritik
- Internationell genomgång av litteratur - svängt igen
- SFOG nya (uppdaterade) råd 2019

# Det här tänkte jag mig med tiden

- Lite om klimakteriet
- Mycket om hormonell behandling
  - Indikation/kontraindikation
  - Insättning vad, när, hur
  - Uppföljning
  - Utsättning
  - Risker – fokus bröstcancer
  - Särskilda grupper
  - Frågor
  - Om tid finns lite nytt

# Klimakteriet

- Tiden kring menopaus, östrogenproduktion minskar
- Hur vet man när det är menopaus??
- Menopaus = sista blödningen
  - Blödningfri i 1 år, diagnos menopaus ställs retrospektivt
- Medianålder för menopaus i Sverige 52 år.
- Tidig menopaus associerat med rökning, låg vikt, nulliparitet, ej använt p-piller

# Perimenopaus

- Tiden kring menopaus
- 90% upplever ändrat blödningsmönster
  - Glesare (anovulatorisk blödning)
  - Tätare (corpus luteuminsufficiens)
- Symtom

# Symtom

- 7/10 upplever vasomotorsymtom
  - Svetteningar
  - Värmevallningar
  - Dålig sömnkvalitet
- Debuterar ofta före menopaus och kvarstår ofta i mer än 5 år efter sista menstruation
- 3/10 så svåra symtom att de önskar behandling
- Torra sköra slemhinnor i underlivet

# Andra symtom

- Hjärtklappning
- Nedsatt sexuell lust
- Humörsvängningar
- Muskelvärk, ofta proximal muskulatur
- Balans – muskeltonus

# Utredning av klimakteriella besvär

- Diffdiagnoser: tyroidea, depression, alkohol, B-symtom
- Hormonprover?
  - Oftast inte om > 45 år
- Gynekologisk undersökning?
  - Oftast inte vid typiska symtom >45 år
  - Vid blödningsrubbning
    - Glesare cykel – nej
    - Täta rikliga blödningar - ja



# Behandling av symtom

- Livsstil
  - Rökning, vikt
  - Motion
  - Svalka
- Icke hormonell
  - SSRI, SNRI
  - Akupunktur

# Hormonell



# Menopausal Hormonell Terapi

HRT → MHT

# Varför eller varför inte MHT?

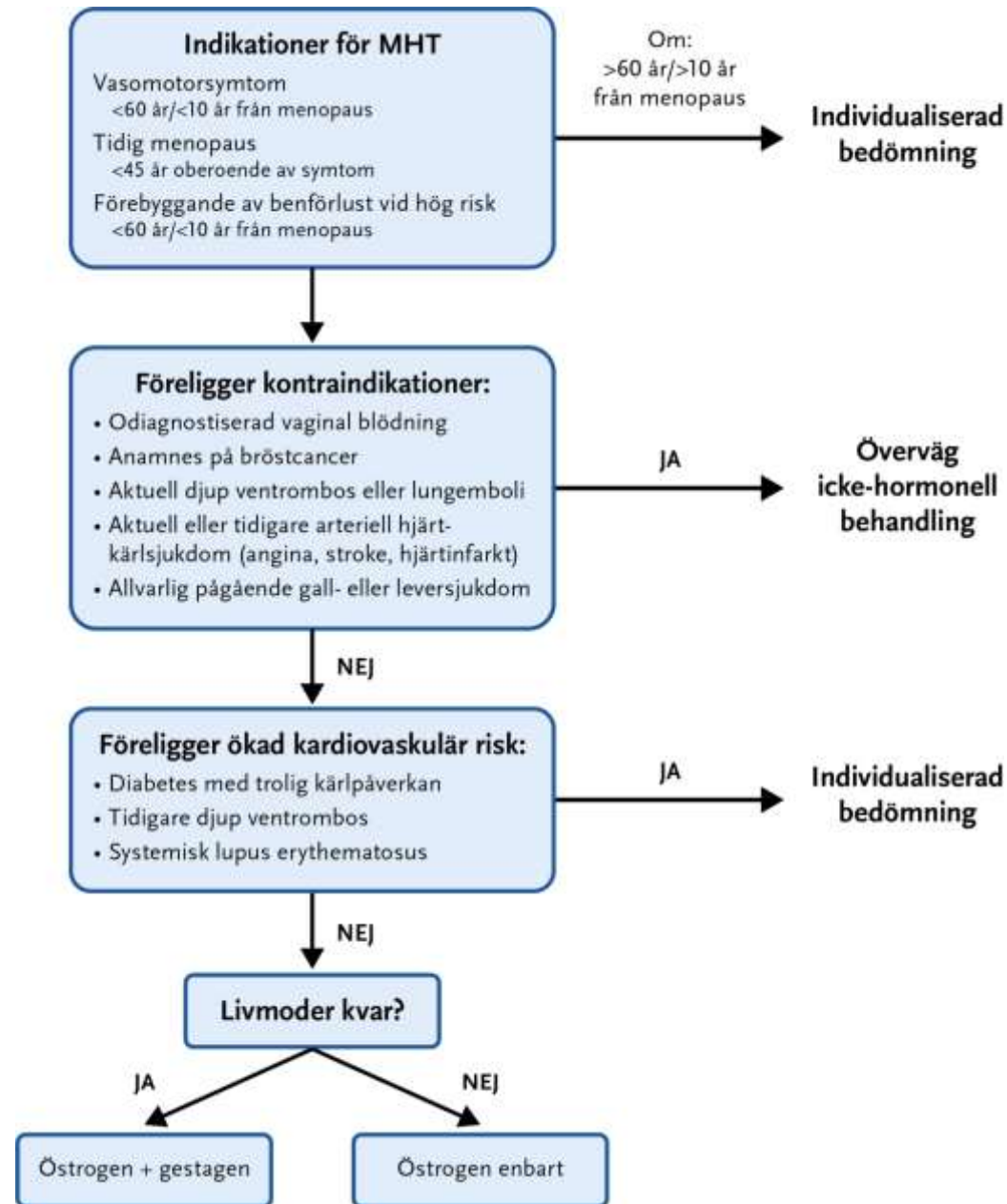


# Behandling med MHT

- **Fördelar**
  - Symtomlindring – ökad livskvalitet
  - Minskad risk för hjärtkärlsjukdom
    - Om MHT påbörjas inom 10 år efter menopaus
  - Minskad risk för osteoporos
  - Minskad risk för död
  - Tjocktarmscancer
- **Nackdelar**
  - Biverkningar
    - Humör
    - Fysiska
    - Blödningstrassel
  - Ökad risk arteriell hjärtkärlsjukdom
    - Om MHT påbörjas efter 10 år efter menopaus
  - VTE
  - Bröstcancer

## Vem skall ha MHT?

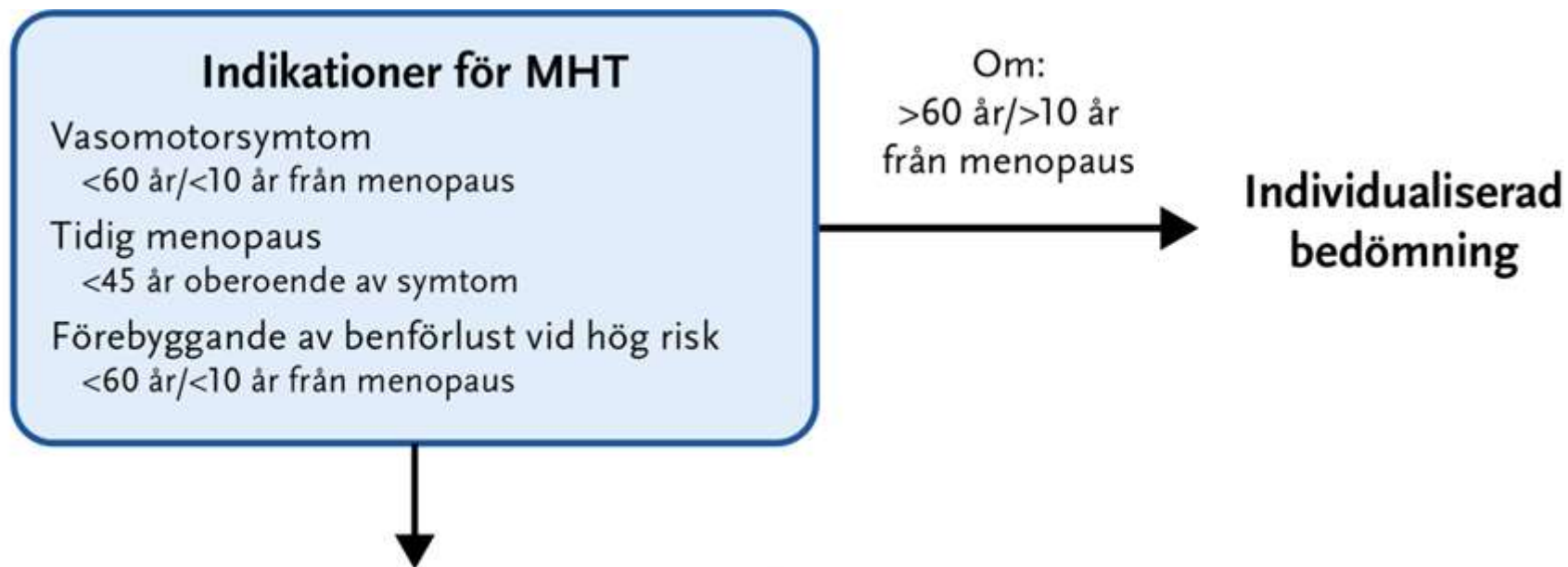
- ”Risk – nyttaförhållandet är klart fördelaktigt om MHT sätts in hos kvinna < 60 år eller inom 10 år efter menopaus”
- Förutsatt att inga kontraindikationer föreligger



# MHT Indikationer

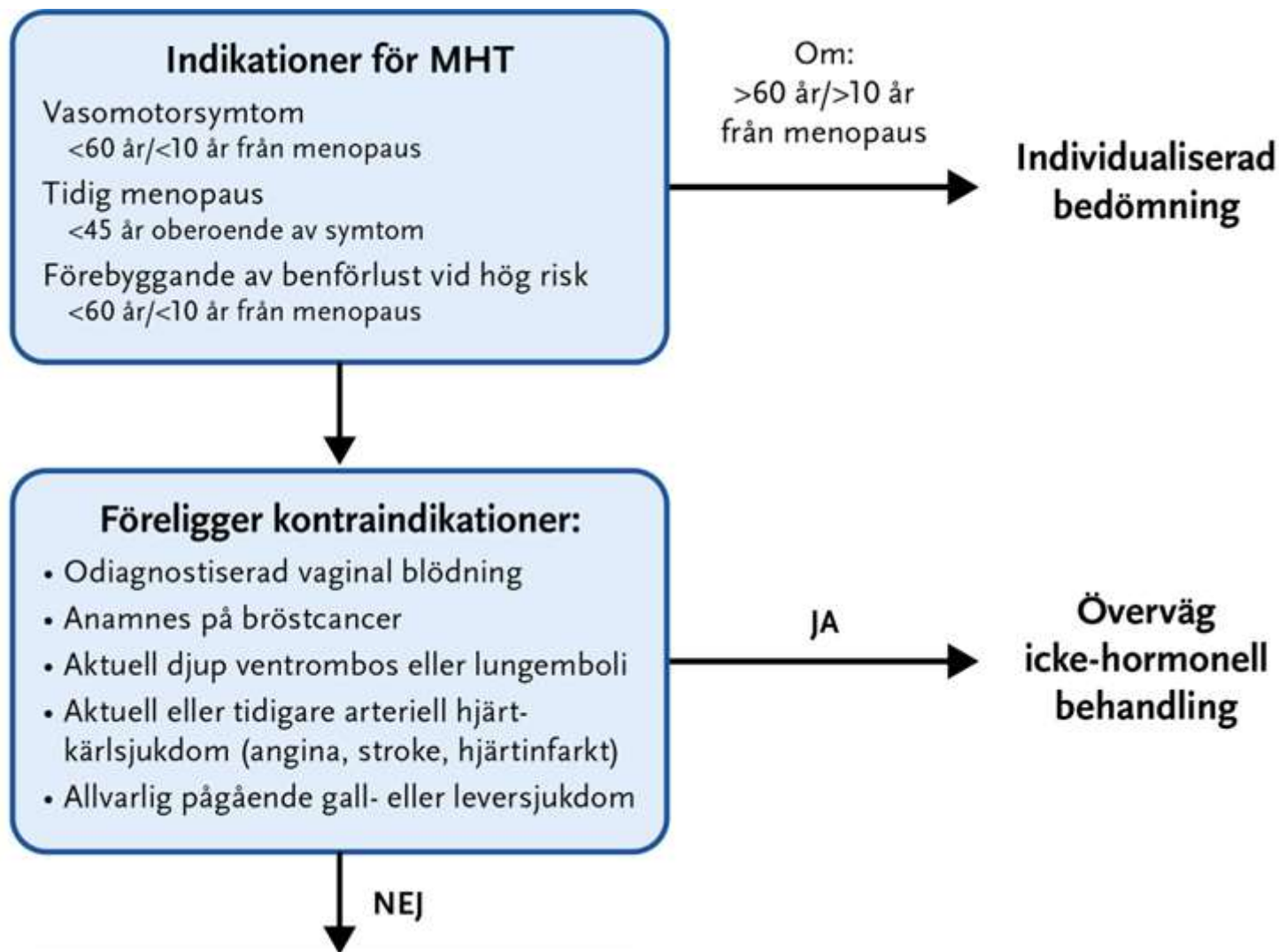
- Vasomotorsymtom hos kvinna <60 år eller <10 år efter menopaus där symtom medför sänkt livskvalitet
- Prematur ovariell insufficiens (<40 år) eller tidig spontan eller kirurgisk menopaus (<45 år)
- Förebyggande av benförlust hos kvinna < 60 år med hög risk för fraktur





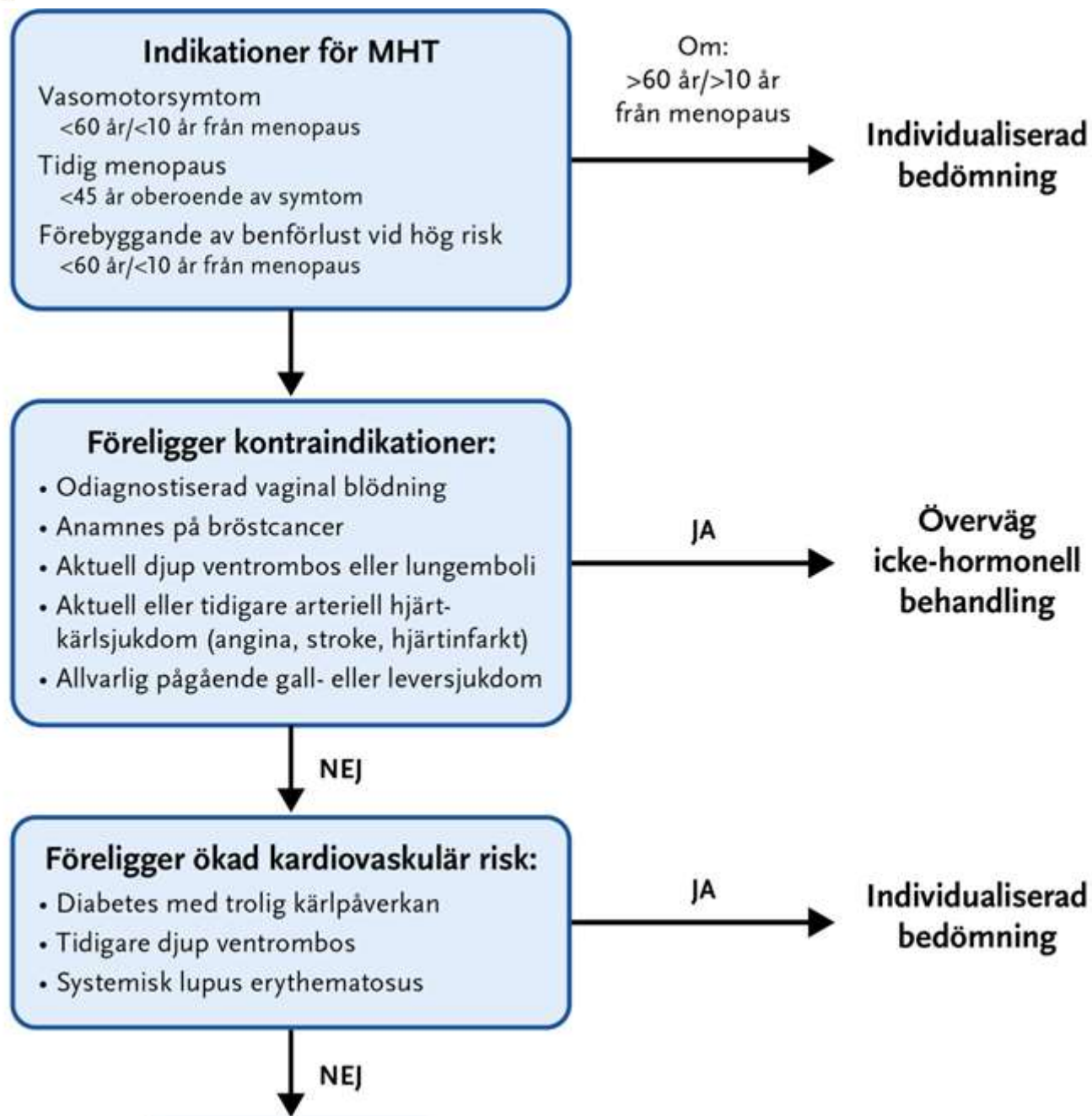
# MHT Kontraindikationer

- Odiagnostiserad vaginal blödning
- Anamnes på bröstcancer
- Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
- Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom (angina, stroke, hjärtinfarkt)
- Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom



# Försiktighet vid

- Diabetes med trolig kärlpåverkan
- Tidigare djup ventrombos eller lungemboli eller kända riskfaktorer för detta
- Gallblåsesjukdom (gäller oralt östrogen)
- Östrogenbehandling kan förvärra astma, migrän, epilepsi, SLE, akut intermittent porfyri, leverhemangiom (och demens)



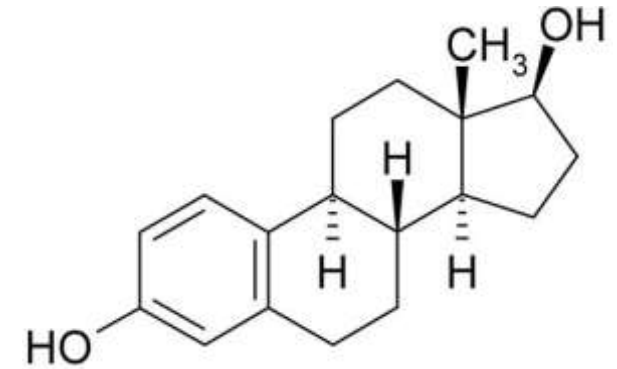
**Jajjamän här är det fint med MHT**



# Inför behandling

- Blodtryck – kan stiga av behandling
- Följer screening för mammografi?
- Behov av gynekologisk undersökning?
- Riskfaktorprofil
- Vad önskar kvinnan?

## Ok vad har vi?



- Östrogen – mot östrogenbristen
- Gestagen – skyddar endometriet mot proliferaion
  - bygger på syntetiska varianter av progesteron
- Tibolon – preparat med östrogena, gestagena och androgena egenskaper.



**Det blev ju inte bättre...**

**EN MILJARD  
ALTERNATIV!!**

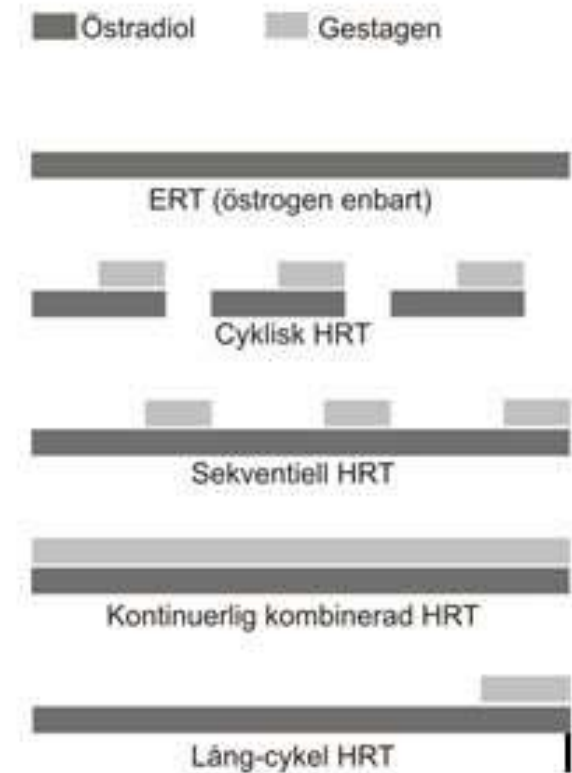


# Hur ska man välja??

- Vilken regim?
  - Kontinuerligt/sekventiellt?
- Vilket administrationsätt?
  - Peroralt, transdermalt, spiral?
- Vilken dos?
- Vilken kombination östrogen/gestagen?

# Vilken regim?

- Livmodern kvar?
  - Hysterektomerad behöver ej gestagen
- Perimenopausal?
  - Sekventiell regim för blödningskontroll
  - Blödningstrassel? – remiss KK
- Postmenopausal?
  - Kontinuerlig regim för blödningsfrihet



# Perimenopaus

- **Sekventiell behandling** rekommenderas – ger blödningskontroll
- Östrogen ges kontinuerligt
- Gestagen ges cykliskt 12 dagar/månad alternativt 14 dagar var 3e månad

# Postmenopausal

- **Kontinuerlig behandling** med östrogen och gestagen rekommenderas

# Hysterektomerad

- Behöver inte gestagen och bör behandlas med **enbart östrogen** (bröstcancer)
- OBS endometrios

# Administrationsätt?

- För symtomlindring spelar det ingen roll vilket administrationsätt, vilket gestagen eller när i anslutning till menopaus som behandlingen ges
- Transdermal administration ökar inte risken för VTE

# Dos?

- Lägsta effektiva östrogendos eftersträvas
- Per os: 0,5-1 mg per dag
- Transdermalt: 25-37,5  $\mu\text{g}/24\text{ h}$
- OBS tidig menopaus – skall ha 2 mg/75-100  $\mu\text{g}$



# Vilket preparat?

- Färdiga kombinationsbehandlingar
  - Plåster
  - Peroralt
- Individuella behandlingar
  - Östrogen: peroralt, plåster, gel, spray
  - Gestagen: peroralt, hormonspiral (högsta dosen)

# Olika gestagen

- För symtomlindring spelar det ingen roll
- Olika upplevelse av biverkningar
  - NETA – humör
  - MPA – visst stöd för större VTE-risk
- Kan vara värt att byta

Behandlingsalternativ vid klimakteriell substitution			
Behandling	Ultralåg dos	Låg dos	Medelhög dos
Peroral cyklisk		Novofem	Trivina Femasekvens Divina Plus
Peroral kontinuerlig kombinerad	Eviana 0,5 mg/ 0,1 mg*	Cliovelle Indivina 1 mg/ 2,5 mg	Indivina 2 mg/5 mg Tibolon
Transdermal sekventiell			Sequidot
Transdermal kontinuerlig			Estalis
Enbart östrogen, peroralt		Femanest 1 mg	Femanest 2 mg
Enbart östrogen, transdermalt		Estradot 25 µg/ 37,5 µg Divigel transdermal gel 0,5-1 mg/dos Lenzetto transdermal spray 1,53 mg/spray	Estradot 50 µg
* Ingår inte i högkostnadsskyddet			

# Insättning

- Sätt in lägsta dos
- Om blödning – blödningens första dag
- Snabb effekt
- Om ingen effekt dubbla efter 4-6 v (OBS nytt recept)
- Bröstspänningar, huvudvärk, illamående, svullnad, humörsvängningar (viktuppgång är ingen påvisad biverkan)
  - Ofta övergående 4-8 v

# Uppföljning

- Följ upp efter 3 månader (telefon)
- Följ upp 1-2 år
  - Värdera risk-nytta
  - Dosjustera nedåt?
  - Överväg byte till transdermal behandling om tillkomst av metabola risker och eller risker för arteriell hjärt-kärlsjukdom
  - Blödningstrassel – undersökning

# Utsättning

**5-årsgränsen är borta!!**



# Utsättning

- Ingen evidens för att det är skillnad i uttrappning eller att sluta tvärt
- För tidiga utsättningsförsök misslyckas ofta
- Erfarenhetsmässigt?
  - ....varierar det

# Särskilda grupper

- Prematur ovariell insufficiens/tidig menopaus
  - Skall ha högre dos östrogen
  - Minst till medianålder för menopaus (52)
- Endometrios
  - Kan behöva gestagen även om hysterektomerad
- Cancersjukdomar



# Risk för cancer

- Endometriecancer – östrogen ökar risken, måste ha gestagen
- Ovarialcancer – inga övertygande data att det påverkar
- Tjocktarmscancer – observationsdata talar för minskad risk
- Bröstcancer - ja

# Bröstcancer



# Enbart östrogen och bröstcancer

- Liten riskökning i observationsstudier (RR 1,0-1,4).
- Ingen riskökning eller snarare minskad risk i randomiserade studier (HR 0,8)
- Motsvarar bla bla fler per år
- Minskad mortalitet i bröstcancer
- Lokalt östrogen – ingen ökad risk

# Kombination östrogen och gestagen och bröstcancer

- Durationsberoende ökad risk för incidens i bröstcancer
  - (RR 1,3-1,7 observationsstudier, HR 1,2-1,3 randomiserade studier)
  - Motsvarar bla bla bla fler per år
- Möjligen lite ökad mortalitet
- Gestagenet spelar otvetydigt roll
- Dos vet vi inget om
- Mindre risk vid sekventiell behandling jämfört med kontinuerlig

## Forts

- BMI > 30 ökar risken för bröstcancer 2 gånger
- BRCA 1 och 2 inget hinder – ej hormonberoende cancer
  - P-piller skyddar mot ovarialcancer

**Vad pratas det om ?**

# Fytoöstrogener

- Sojaprodukter
- Kvinnor i Sydostasien har i mindre utsträckning klimakteriebesvär

# Bioidentiskt progesteron

- Mikroniserat progesteron (Utrogest/Utrogestan)
- Licenspreparat



# Dydrogesteron

- Strukturlikt progesteron
- Selektiv progesteronreceptoragonist
- Femoston/Femostonconti (sekventiell/kontinuerlig)
- Mer bröstsäkert?
- Otillräcklig evidens för endometriesäkerhet
- Kontroller – hur ofta?

# Så alltså, inte så svårt

- Indikation?
- Kontraindikation?
  - Riskfaktorprofil
- Livmoder kvar?
- Postmenopausal eller ej?
  
- Sätt in
- Följ upp efter 3 månader
- Kontroll 1-2 år, värdera risk-nytta
- Sätt ut?

**Tack för uppmärksamheten**



## **SFOGs råd 2019 Menopausal hormonell behandling**

Länk råd

<https://www.sfog.se/media/336736/mht-sfog-raad.pdf>

Länk bakgrund

<https://www.sfog.se/media/336737/bakgrund-mht-raad.pdf>

