



BÄSTA LIVSPLATSEN

**Region Halland**

## **Systemisk menopausal hormonbehandling**

**Webinarium i gynekologi 200911**

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
  - Om tid finns lite nytt
  - Frågor

# Klimakteriet



äggen är slut

*Källa:*

[http://rodasten.com/rs\\_events/view/aggen\\_ar\\_slut/?lang=se](http://rodasten.com/rs_events/view/aggen_ar_slut/?lang=se)

# Klimakteriet

- Tiden kring menopaus, östrogenproduktionen minskar
- Hur vet man när det är menopaus??
- Menopaus = sista blödningen
  - Blödningsfri 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**

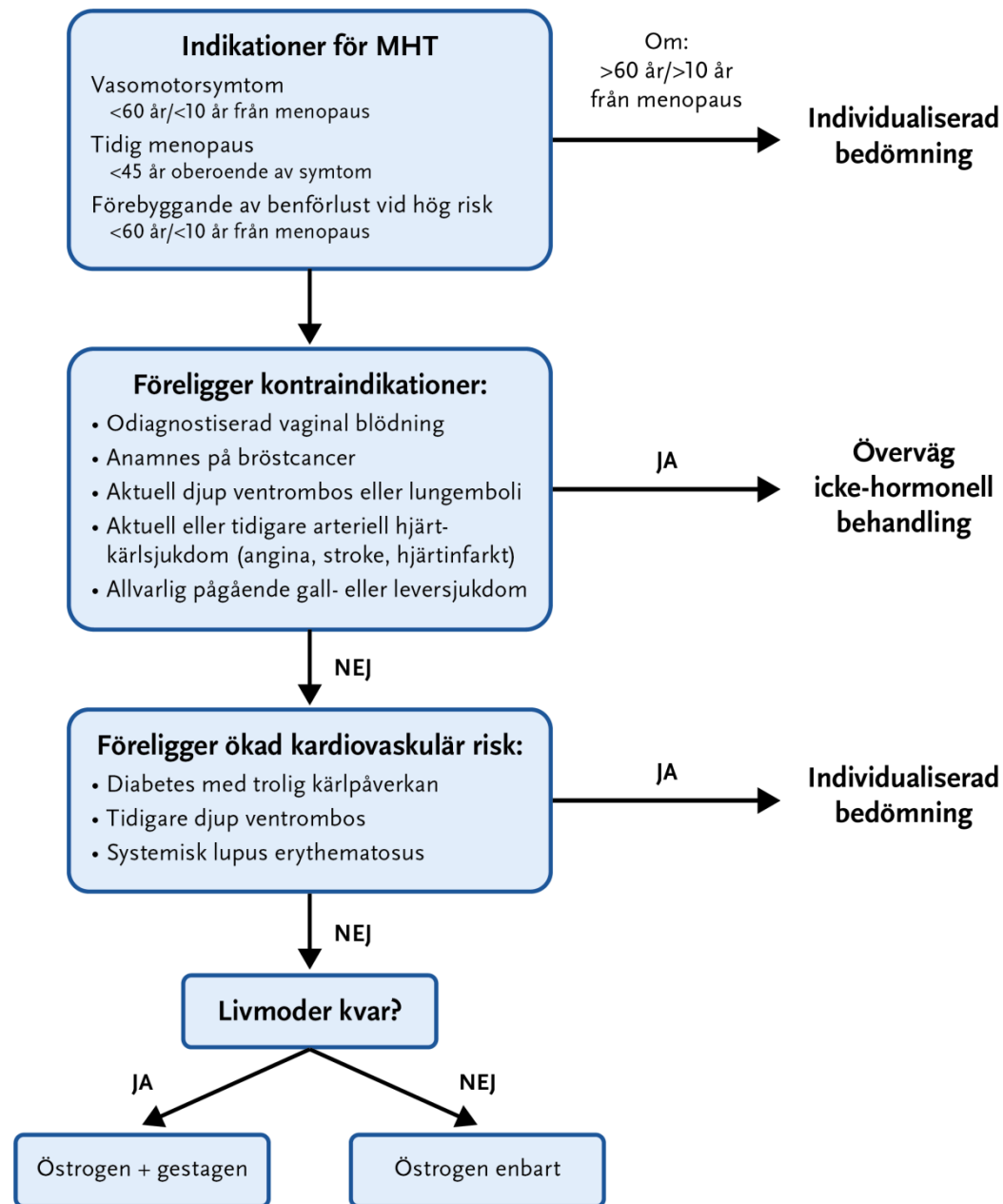
- Symtomlindring – ökad livskvalitet
- Minskad risk för arteriell hjärtkärlsjukdom
  - Om MHT påbörjas inom 10 år efter menopaus
- Minskad risk för osteoporos
- Minskad risk för död
- Tjocktarmscancer

- **Nackdelar**

- Biverkningar
  - Humör
  - Fysiska
  - Blödningstrassel
- Ökad risk arteriell hjärtkärlsjukdom
  - Om MHT påbörjas efter 10 år efter menopaus
- VTE
- Bröstcancer

# Vem skall ha MHT?

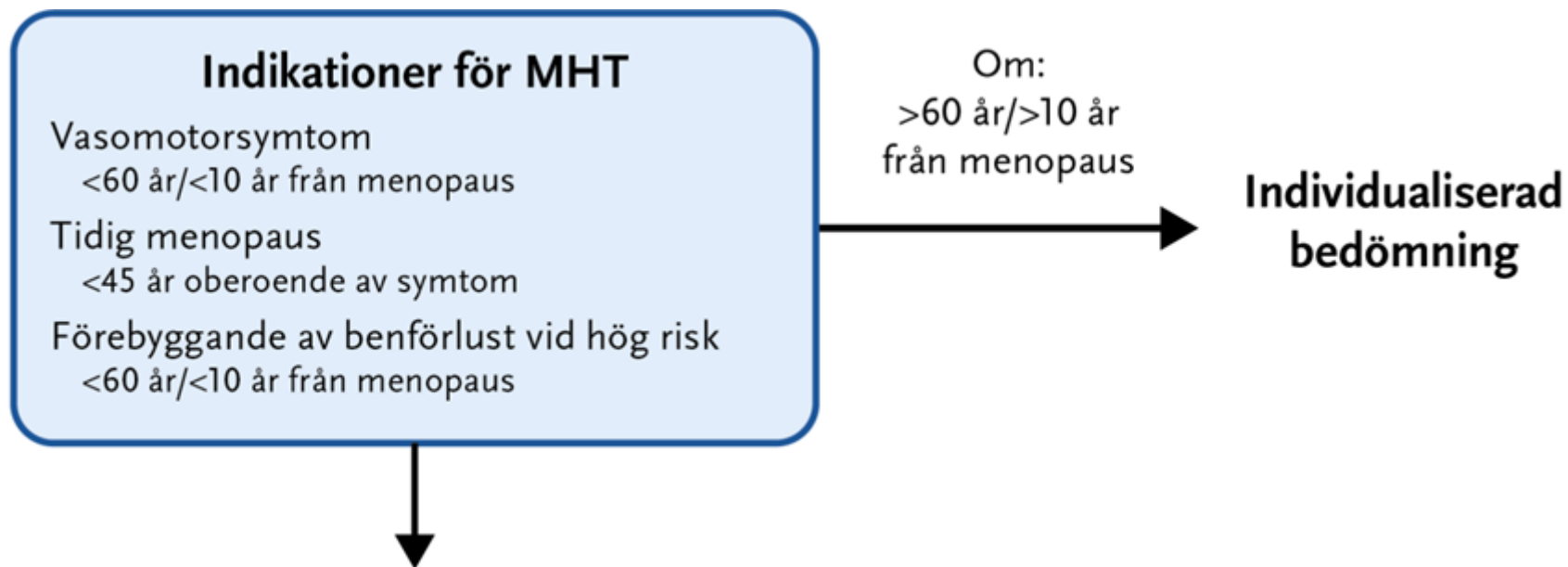
- ”Risk – nyttaförhållandet är klart fördelaktigt om MHT sätts in hos kvinna < 60 år eller inom 10 år efter menopaus”
- Förutsatt att inga kontraindikationer föreligger





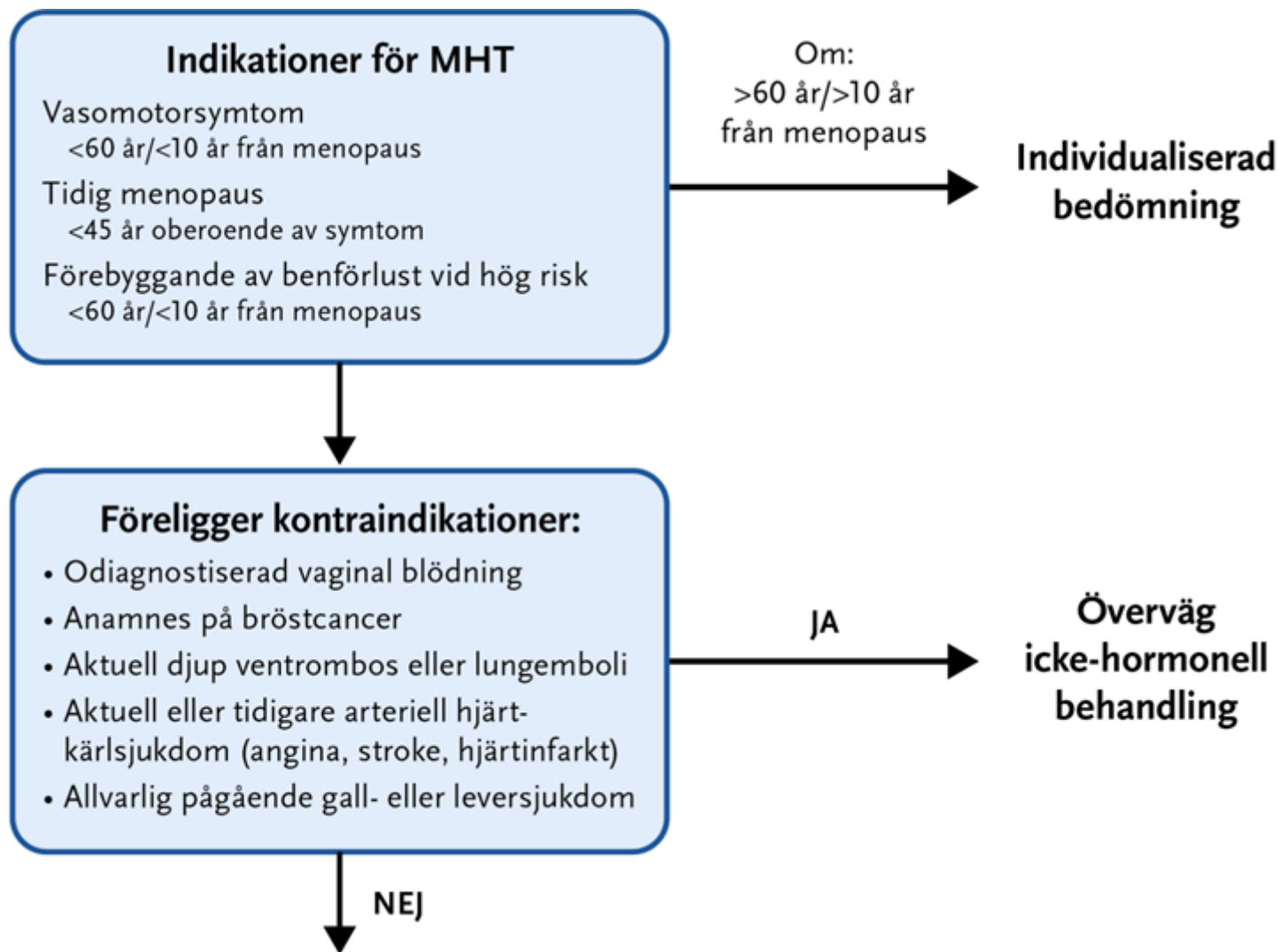
# MHT Indikationer

- 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



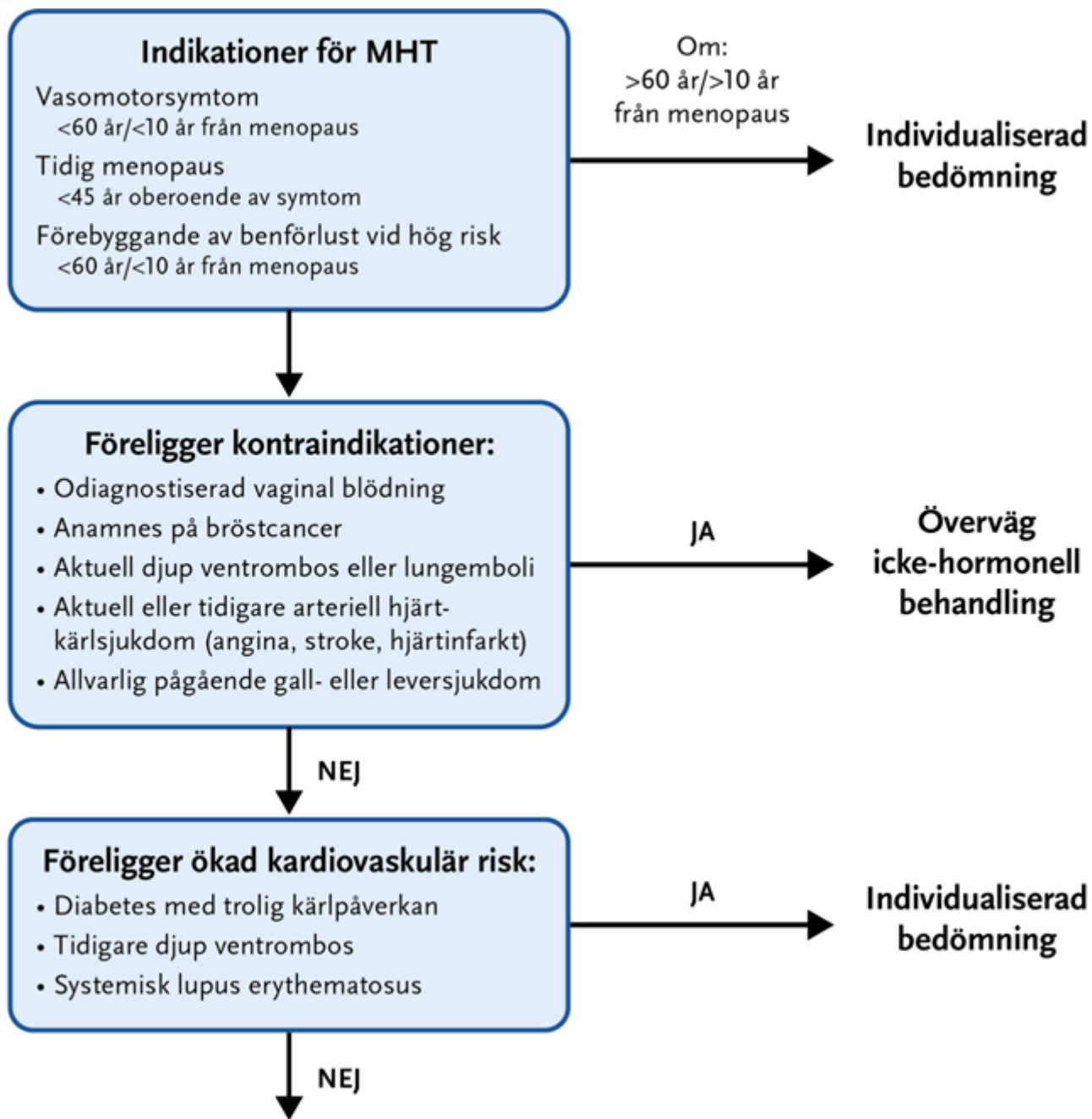
# MHT Kontraindikationer

- Odiagnostiserad vaginal blödning
  - Alltså rikliga, täta blödningar, mellanblödningar
- Egen 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



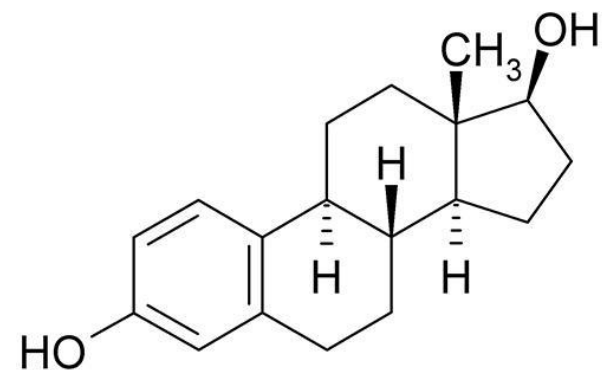
**Jajjamän här är det fint med MHT**

# Inför behandling

- Blodtryck
- Följer screening för mammografi?
- Behov av gynekologisk undersökning?
- Individuell riskfaktorprofil
- Vad önskar kvinnan?



## Ok vad har vi?



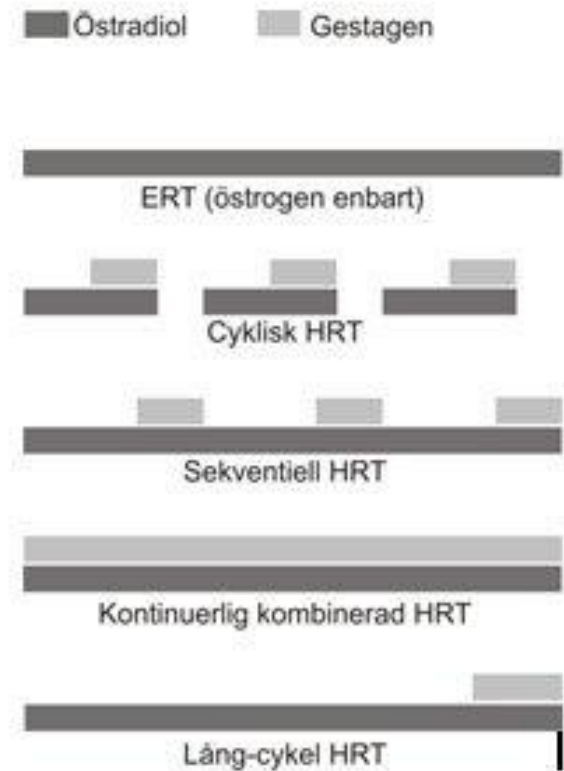
- Östrogen – mot östrogenbristen
- Gestagen – skyddar endometriet mot proliferation
  - bygger på syntetiska varianter av progesteron
- Tibolon – preparat med östrogena, gestagena och androgena egenskaper

# Hur ska man välja??

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

# Vilken regim?

- Livmodern kvar?
  - Hysterektomerad behöver ej gestagen (undantag endometrios)
- 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

# Administrationsätt?

- För symtomlindring spelar det ingen roll hur östrogenet administreras, vilket gestagen som ges eller när i anslutning till menopaus som behandlingen startas
- 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 standarddos, 2 mg/75-100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$

# 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 – data tyder på ökad 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-nyttaförhållandet
  - 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
- Alltför tidiga utsättningsförsök misslyckas ofta
- Erfarenhetsmässigt?
  - ....varierar det

# Särskilda grupper

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

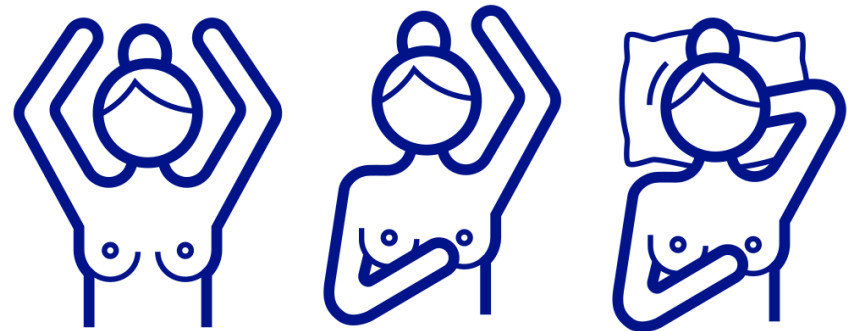
# Risk för cancer

- Endometriecancer – östrogen ökar risken, måste ha gestagen
- Ovarialcancer – inga övertygande data om ökad risk
- Tjocktarmscancer – minskad risk
- Bröstcancer - ja





# Bröstcancer



# MHT och risk för bröstcancer

- Risken beror av
  - Regim, dos, typ av östrogen/gestagen, beredningsform
  - När behandling startats i anslutning till menopaus
  - Behandlingsduration
  - Individuella faktorer hos den behandlade kvinnan

# Enbart östrogen och bröstcancer

- Liten riskökning för incidens av bröstcancer i observationsstudier (RR 1,0-1,4).
- Ingen riskökning för incidens eller snarare minskad risk i randomiserade studier (HR 0,8)
- 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)
- Möjligen lite ökad mortalitet
- Gestagenet spelar otvetydigt roll
- Mindre risk vid sekventiell behandling jämfört med kontinuerlig
- Betydelse av dos eller typ av gestagen vet vi inget om

## Forts

- BMI > 30 hos postmenopausala kvinnor fördubblar risken för bröstcancer och ökar bröstcancermortalitet (Bandera 2018)
  - Hormonbehandling östrogen/gestagen ökar incidens 1,3-1,7 utan att öka mortalitet

# Bröstcancer ärftlighet

- bröstcancer hos första- eller andrageradssläkting är ingen kontraindikation men bör beaktas som en riskfaktor i den individuella bedömningen
- BRCA1 och BRCA2
  - Framförallt ökad risk för östrogenrec-neg bröstcancer
  - MHT-behandling hos BRCA-bärare bör individualiseras

# Sammanfattningsvis

- Saknas evidens för att enbart östrogen ökar risken för bröstcancer men kunskapsläget är oklart.
- Kombinerad hormonbehandling ger en liten durationsberoende ökning av bröstcancer

**Vad pratas det om ?**



# Fytoöstrogener

- Växtföreningar med östrogenlika egenskaper
- Exempelvis isoflavoner, finns i sojaprodukter
- Vasomotorsymtom förefaller mindre vanligt i Asien

# Bioidentiskt progesteron

- Bakgrund är att det hävdas att det ger mindre risk för bröstcancer än gestagener
- Oklart evidensläge
- Mikroniserat progesteron (Utrogest/Utrogestan), ej registrerat Sverige för MHT
- Licenspreparat

# Dydrogesteron

- Snarligt naturligt progesteron
- Nyligen registrerat i Sverige som komponent i MHT
- Femoston/Femostonconti (sekventiell/kontinuerlig)
- Mer bröstsäkert? Randomiserade studier saknas
- 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>