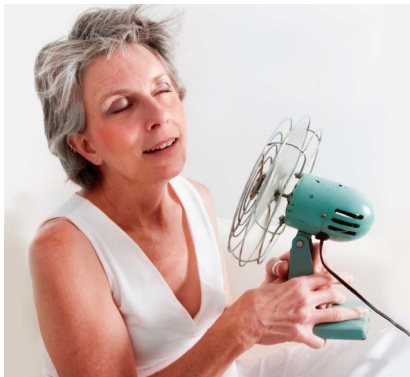


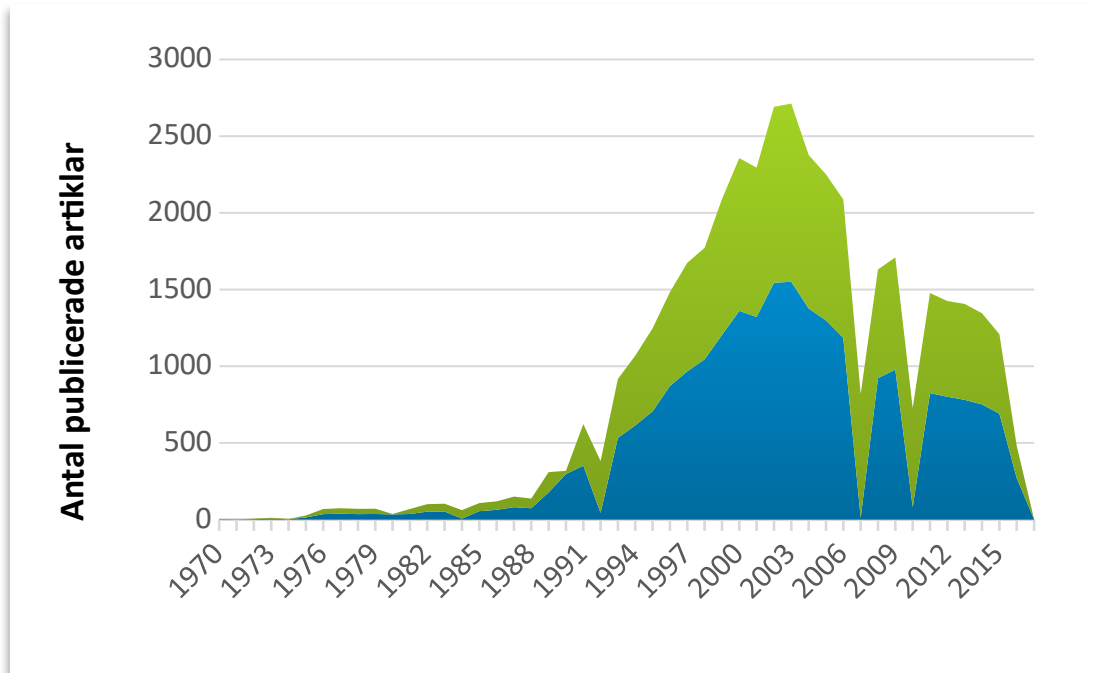
Klimakteriebesvär- Värdet att behandla.

Ann-Christine Nilsson
MHÖL och ÖL kk USÖ

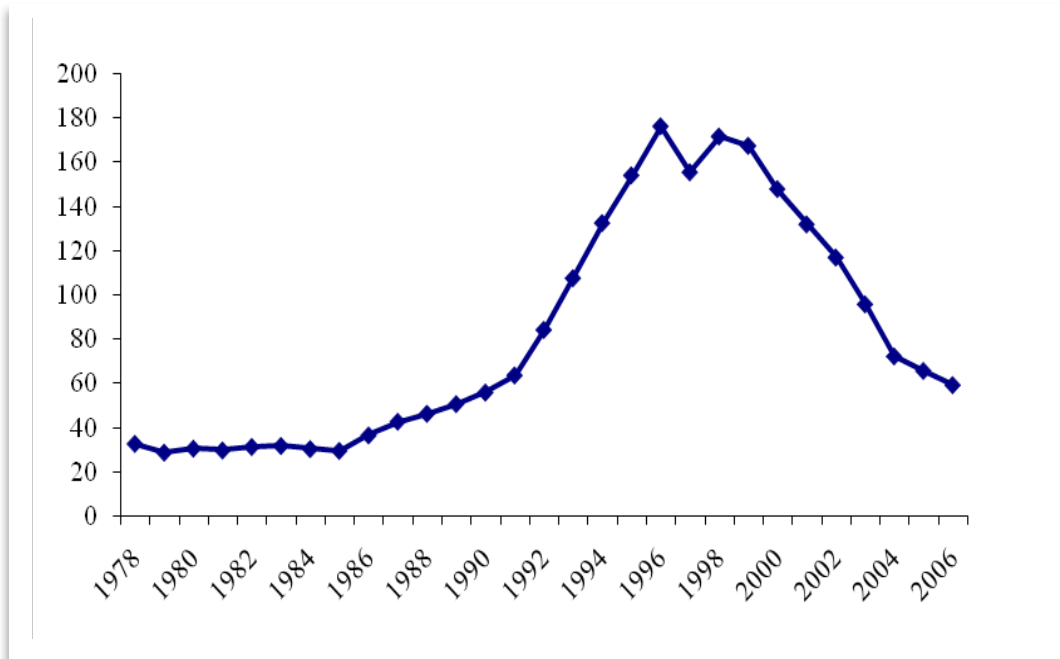
Den postmenopausala kvinnan



Forskning kring östrogenbehandling



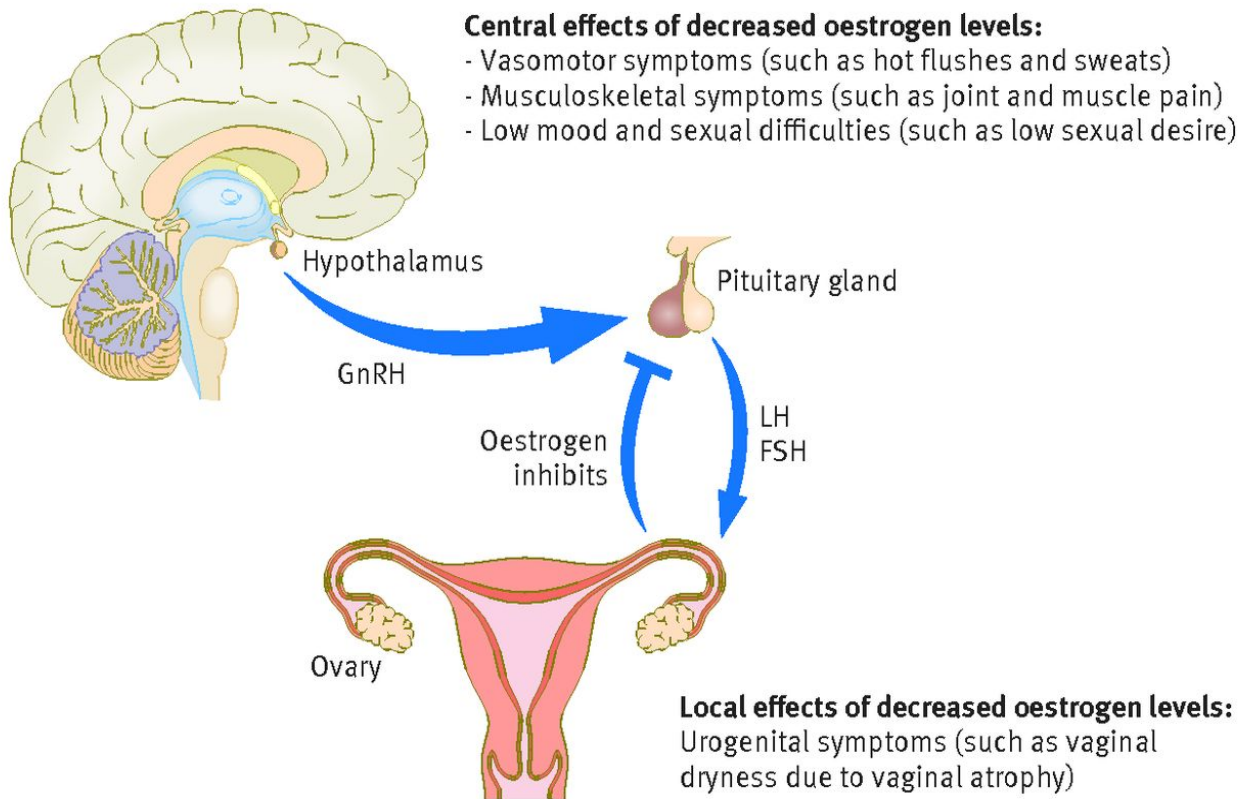
Förskrivning av östrogenpreparat



Lite fakta om klimakteriet

- Menopaus vid 51,4 års ålder
- 70% besväras av svettningar och vallningar, 76% vid 55 års ålder.
- 25% har uttalade besvär som påverkar livskvalitet
- Besvären varar i snitt i 4 år
- Östrogen är den i särklass mest effektiva behandlingen
- År 2015 använder 6,5% av kvinnor mellan 45 – 70 år systemiskt östrogen
- År 2015 använder 9,4% av kvinnor mellan 45 – 70 år lokalt östrogen

Östrogenbristsymtom



Menopause rating scale

Menopause rating scale (MRS). Ett exempel på instrument för att mäta klimakteriebesvär

I MRS ingår följande symtom:

1. Hot flushes, sweating (episodes of sweating)
2. Heart discomfort (unusual awareness of heart beat, heart skipping, heart racing, tightness)
3. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early)
4. Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, lack of drive, mood swings)
5. Irritability (feeling nervous, inner tension)
6. Anxiety (inner restlessness, feeling panicky)
7. Physical and mental exhaustion (general decrease in performance, impaired memory, decrease in concentration, forgetfulness)
8. Sexual problems (change in sexual desire, in sexual activity and satisfaction)
9. Bladder problems (difficulty in urinating, increased need to urinate, bladder incontinence)
10. Dryness of vagina (sensation of dryness or burning in the vagina, difficulty with sexual intercourse)
11. Joint and muscular discomfort (pain in the joints, rheumatoid complaints)

De främsta symptomen

- Oregelbundna blödningar
- Värmevallningar-svettningar
- Torra sköra slemhinnor i underlivet
- Urinvägsbesvär.

- Perimenopaus-tiden före menopaus
- Menopaus-när menssen upphör helt.
- Postmenopaus-1 år efter sista mens
- 45-58 års ålder

Differential diagnoser

- Sköldkörtelsjukdomar
- Depression
- Vissa tumörsjukdomar

Historik

- 1800-talet-sjuklighet ökade efter menopaus
- 1889-pulveriserade äggstockar från kor.
- 1930- preparat från dräktiga ston.
- 1942 Premarina
- 1960-70 talet- risk för endometriecancer-lägga till progesteron/gestagen
- 1970-80 utökad förskrivning av preparat-HRT
- 1990-talet östrogen eran
- 2004-farligt med östrogen behandling
- 2016 omvärdering-nya riktlinjer-2019

Expressen 2004:

Det farliga östrogenet

Publicerad 22 feb 2004 kl 09.01

Uppdaterad 9 feb 2007 kl 04.42

 [Rekommendera](#)

 [Tweeta](#)

 [Dela](#)

 [Mejla](#)

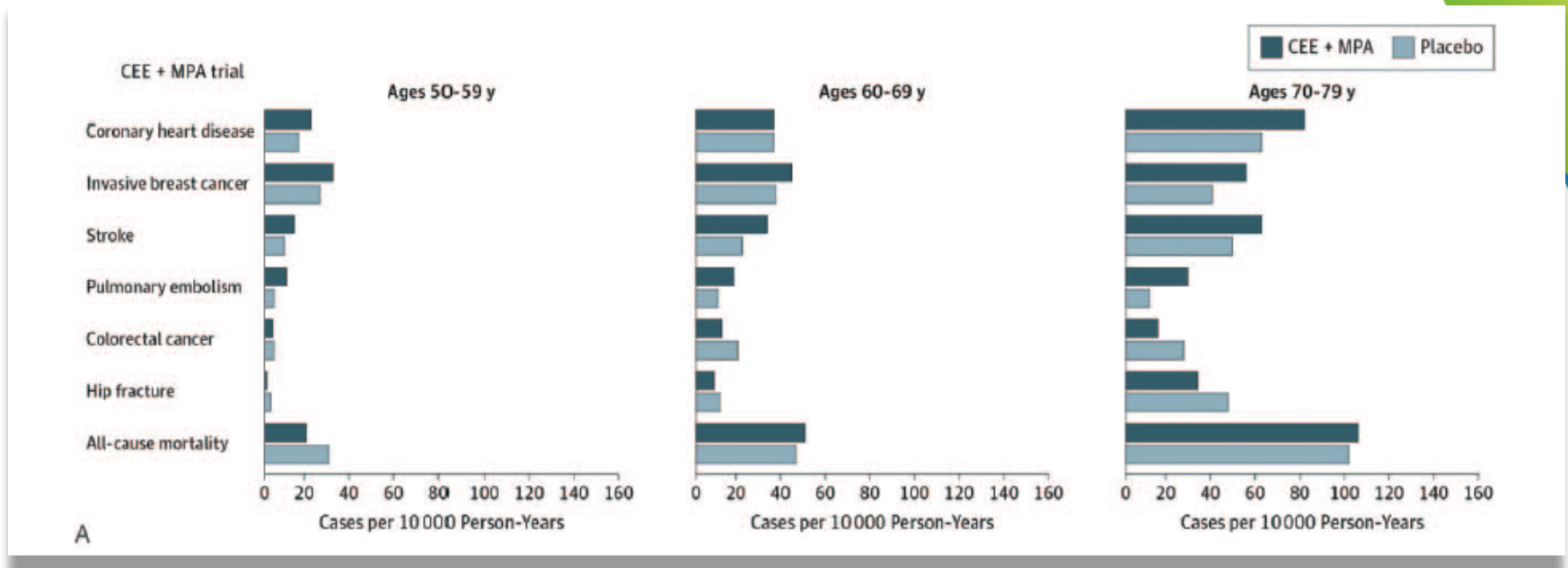
Svenska läkare skrev ut hormoner till friska kvinnor för att skydda dem mot hjärt- och kärlsjukdomar. Nu misstänks behandlingen öka risken för hjärtinfarkt och slaganfall.

- Kvinnorna har blivit förda bakom ljuset, säger forskaren Cecilia Magnusson.

WHI studien-Women Healthy Initiative study.

- RCT där konjugerat östrogen i kombination med medroxyprogesteron jämfördes med placebo.
- Kvinnor som var hysterektomerade fick enbart konjugerat östrogen.
- Drygt 16 000 kvinnor randomiserades
- Medelåldern vid studiestart var 64 år
- Studien avbröts i förtid 2002

Kombinerad östrogenbehandling - WHI



Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. *Jama*. 2013;310(13):1353-68.

- Bytt namn från HRT-hormone replacement therapy till MHT-Menopausal hormon behandling

Risk-nytta

- Tidpunkt
- Ålder
- Duration
- Skapa ohälsa eller förbygga?

Indikationer

- Vasomotoriska symptom yngre än 60 år , gått mindre än 10 år från menopaus.
- Tidig menopaus <45 års ålder beh till normal menopaus ca 52 års ålder.
- Förebygga benförlust vid hög risk för frakturer hos yngre kvinnor <60 år eller mindre än 10 år från menopaus

Kontraindikationer

- Odiagnostiserade olaga blödningar/misstanke om endometriecancer.
- Anamnes på bröstcancer
- Aktuell DVT eller lungemboli
- Aktuell hjärtinfarkt, angina eller stroke.
- Allvarlig pågående lever- gall- sjukdom.

Östrogenbehandling

- Systemisk
 - Tabletter/plåster/gel/spray
 - Kombination med syntetiskt gestagen hos kvinnor som har kvar livmodern
 - Enbart östrogen hos kvinnor som har opererat bort livmodern
- Lokal
 - Vaginaltablett/vaginalring/vaginalkräm

Vinster med **systemisk** östrogenbehandling

- Minskade svettningar och vallningar
- Minskade muskuloskeletala besvär
- Förbättrad livskvalitet
- Förbättrad sexuell function
 - Förbättrad lubrikation, ingen smärta vid samlag
- Minskad risk för osteoporosfrakturer
 - Absolut risk icke-användare 69/1000
 - Riskreduktion hos användare 23/1000

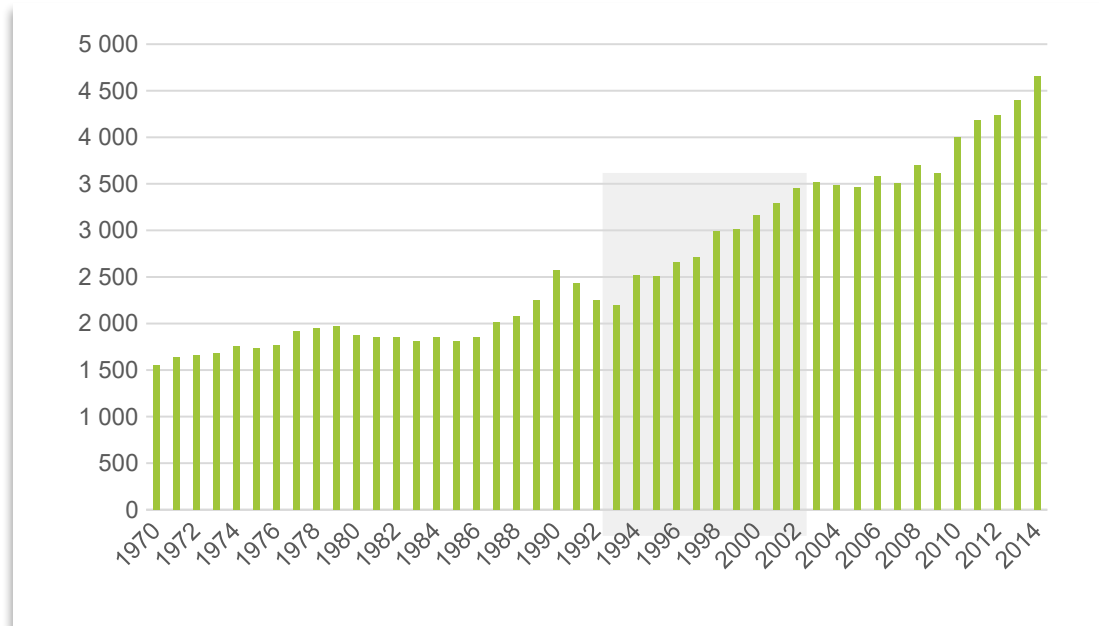
Risker med **systemisk** östrogenanvändning

- Blodpropp
 - Risk hos icke-användare 12,5/1000
 - Absolut riskökning 4/1000 ,RR 1,74
 - Ingen riskökning med plåster/kräm
- Bröstcancer
 - Risk hos icke-användare 18/10000 kvinnor och år
 - Absolut riskökning 9/10000 5,6 års användning ej korrigerat för andra riskfaktorer
 - Absolut riskökning i WHI studien 1/1000
 - Riskökning försvinner när man slutar med östrogenbehandling

- Colo-rectalcancerrisk minskar med 38%
- Hjärtinfarkt 19/10000 minskad död i hjärtinfarkt. Minskade risken för hjärtinfarkt-RR 0,52.

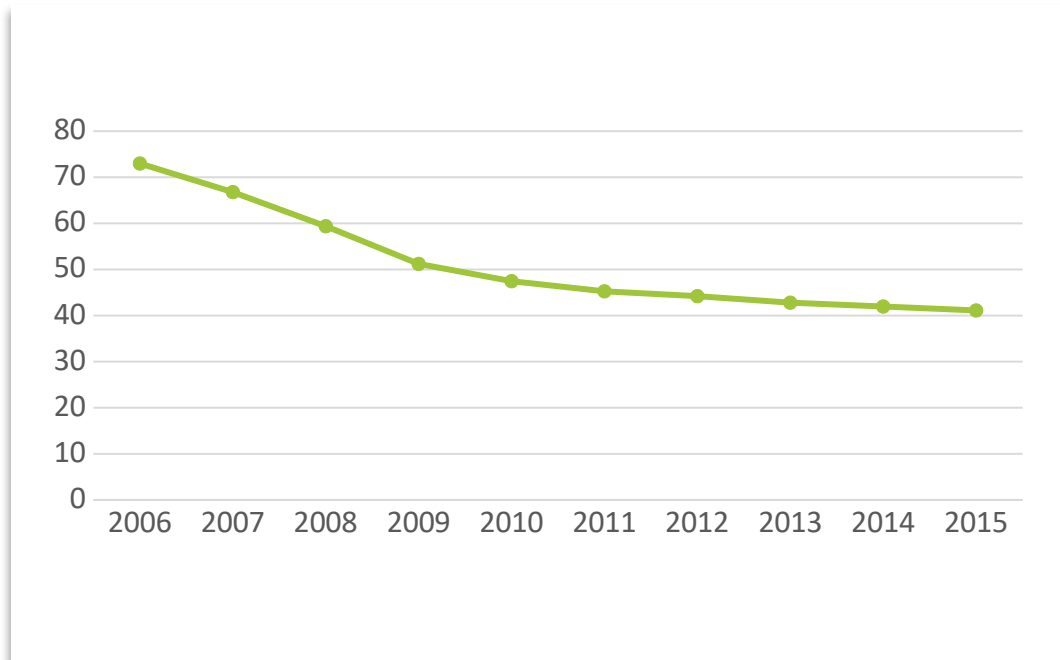
- Demens oklart

Bröstcancer kvinnor 50 – 70 år



Socialstyrelsens statistikdatabas

Förskrivning av östrogenpreparat



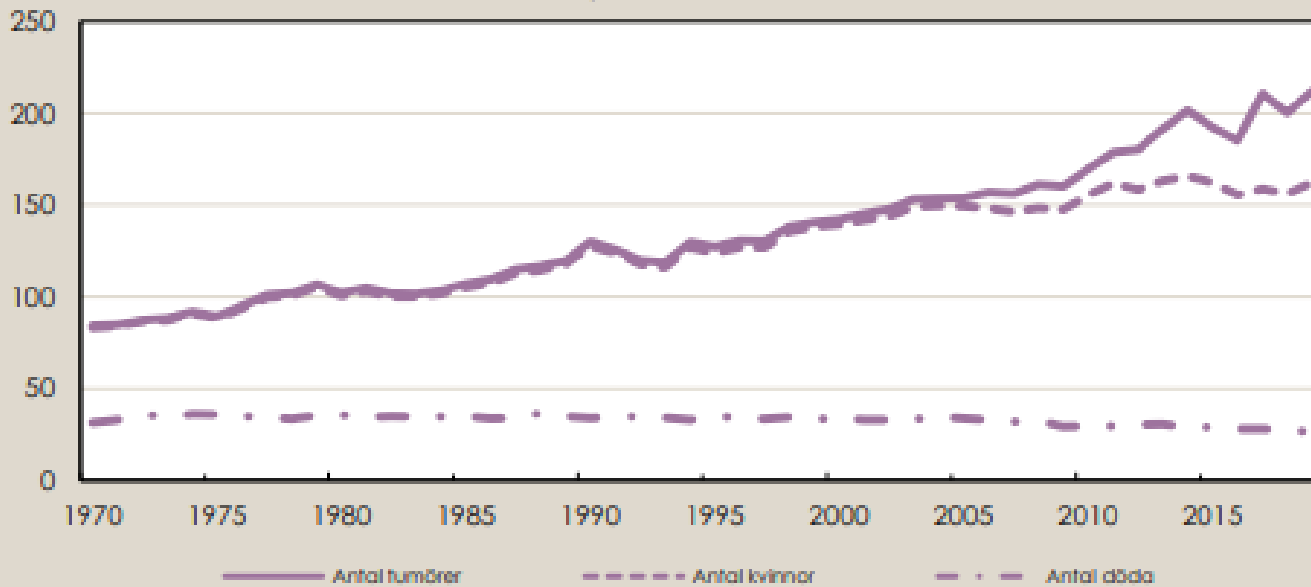
Socialstyrelsens statistikdatabas

Figur 2. Bröstcancer

Antal tumörer, antal kvinnor och antal döda per 100 000

Per 100 000

Kvinnor, 1970–2019



Källa: Cancerregistret och Dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen

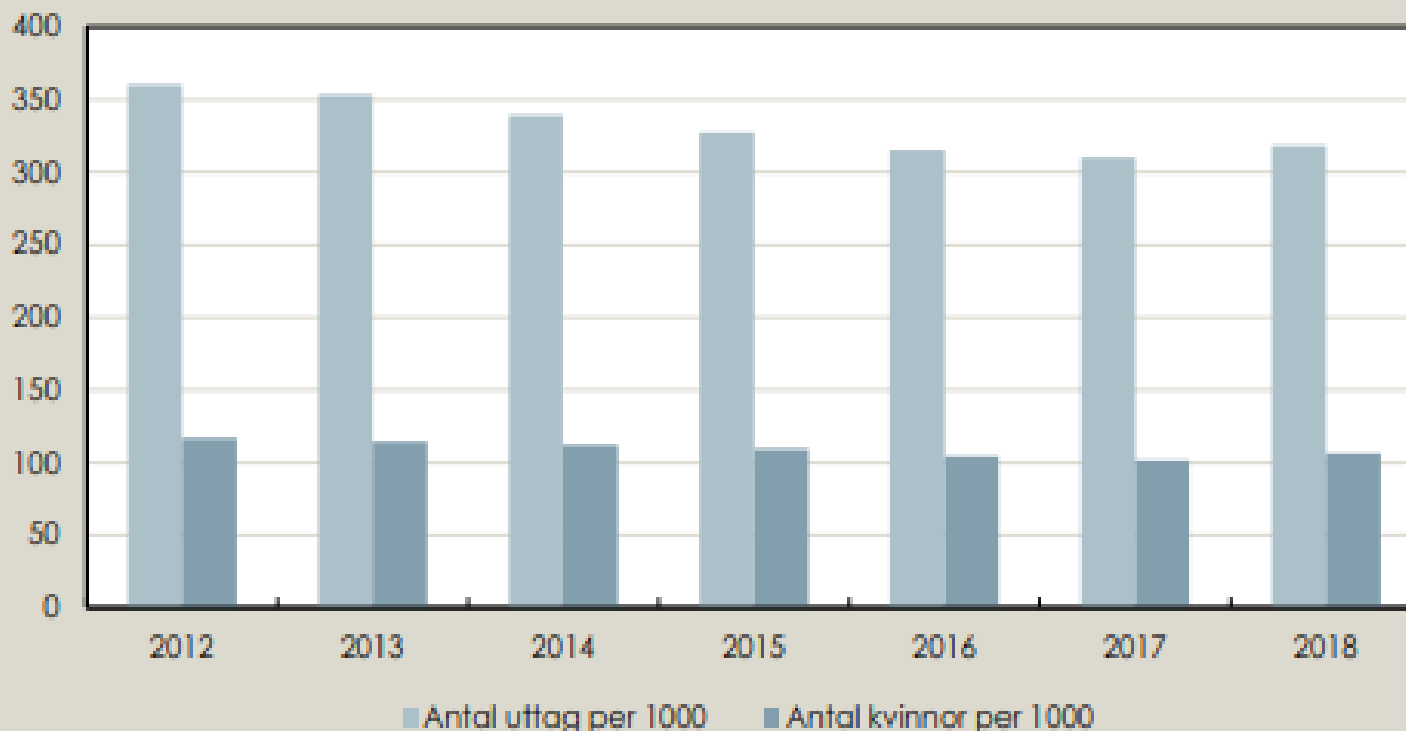
Varför denna bröstcancerepidemi?

- Mammografi
- Senarelagt barnafödande
 - Brösten mognar först vid amning
 - Omogen bröstvävnad har ökad risk för mutationer som leder till cancer
- Alkohol
 - Ett glas vin om dagen leder till absolut risk 11/1000
 - Alkohol ökar receptorns östrogenkänslighet, men inte -nivåer
- Övervikt
 - 7% av all bröstcancer anses bero på övervikt
 - Fettväv producerar östrogen

Figur 5. Läkemedelsuttag vid klimakteriebesvär 2012–2018

Antal uttag av hormonläkemedel samt antal kvinnor 45–60 år per 1000 med uttagna hormonläkemedel vid klimakteriebesvär 2012–2018.

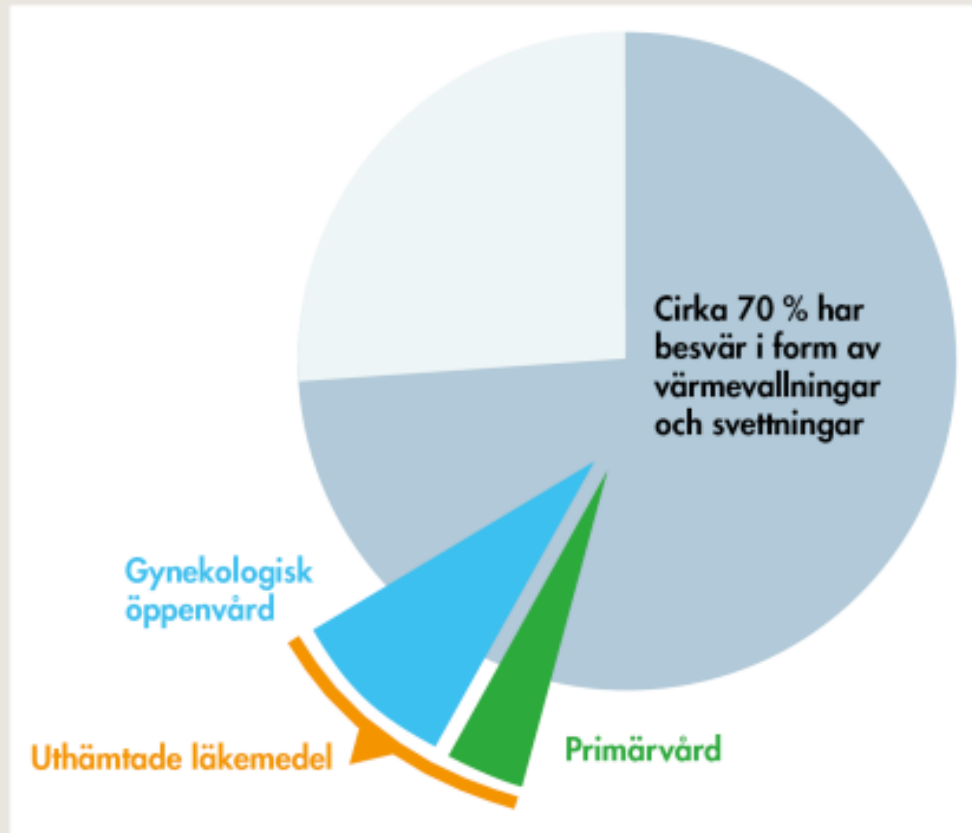
Antal per 1 000



Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen

Figur 7 – Andel kvinnor som får läkemedel förskrivna inom gynekologisk öppenvård respektive primärvård

Läkarens förskrivning av hormonläkemedel för klimakteriebesvär.



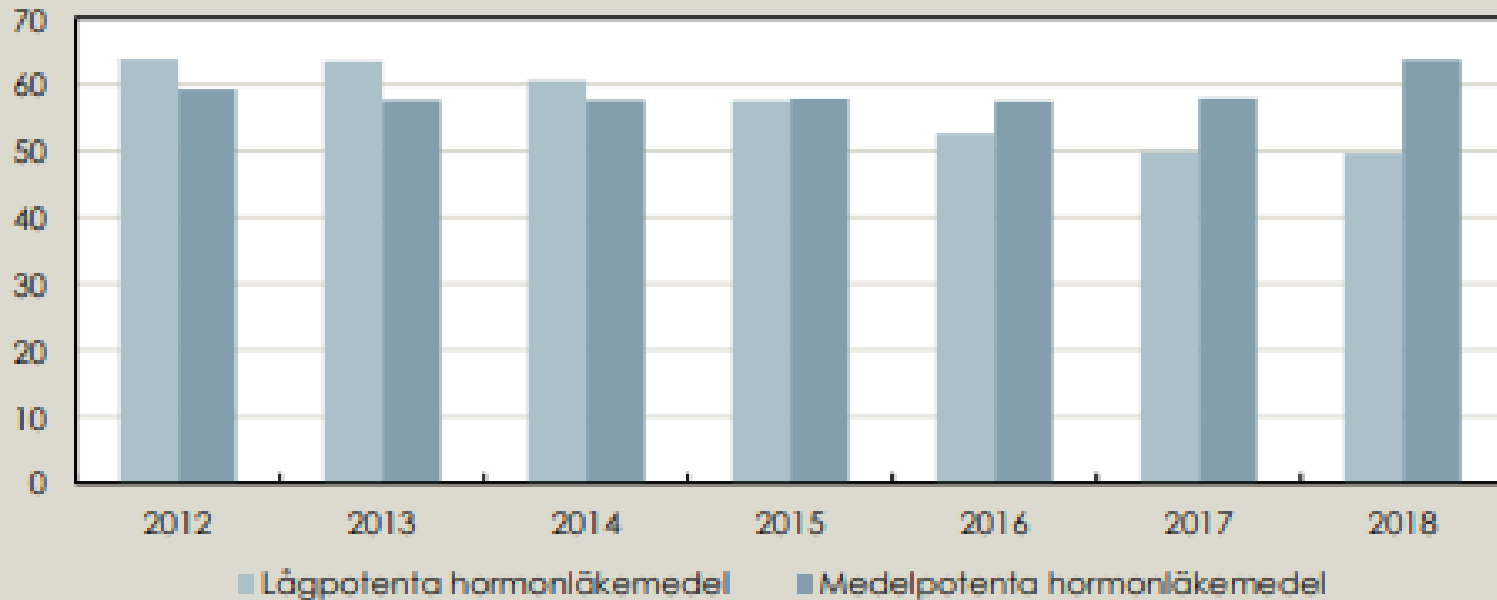
Illustrationen har tagits fram av Socialstyrelsen, 2019.

Figur 6. Läkemedelsuttag per 1 000 kvinnor 2012–2018

Antal kvinnor 45–60 år med läkemedelsuttag vid klimakteriebesvär per 1 000 kvinnor.

Lågpotenta hormonläkemedel och medelpotenta hormonläkemedel 2012–2018.

Antal per 1 000

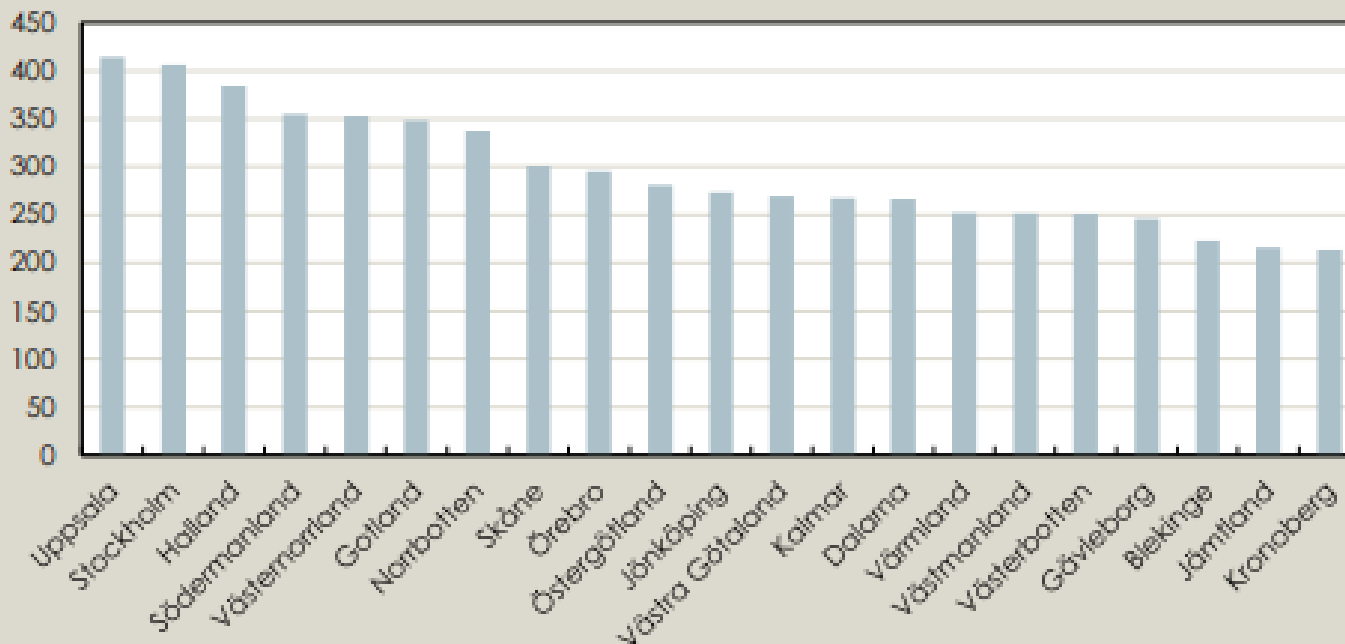


Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen

Figur 8. Antal läkemedelsuttag vid klimakteriebesvär per 1 000 kvinnor per län 2018

Antal läkemedelsuttag vid klimakteriebesvär per 1 000 kvinnor i ålderna 45–60 år uppdelat på län år 2018.

Antal per 1 000

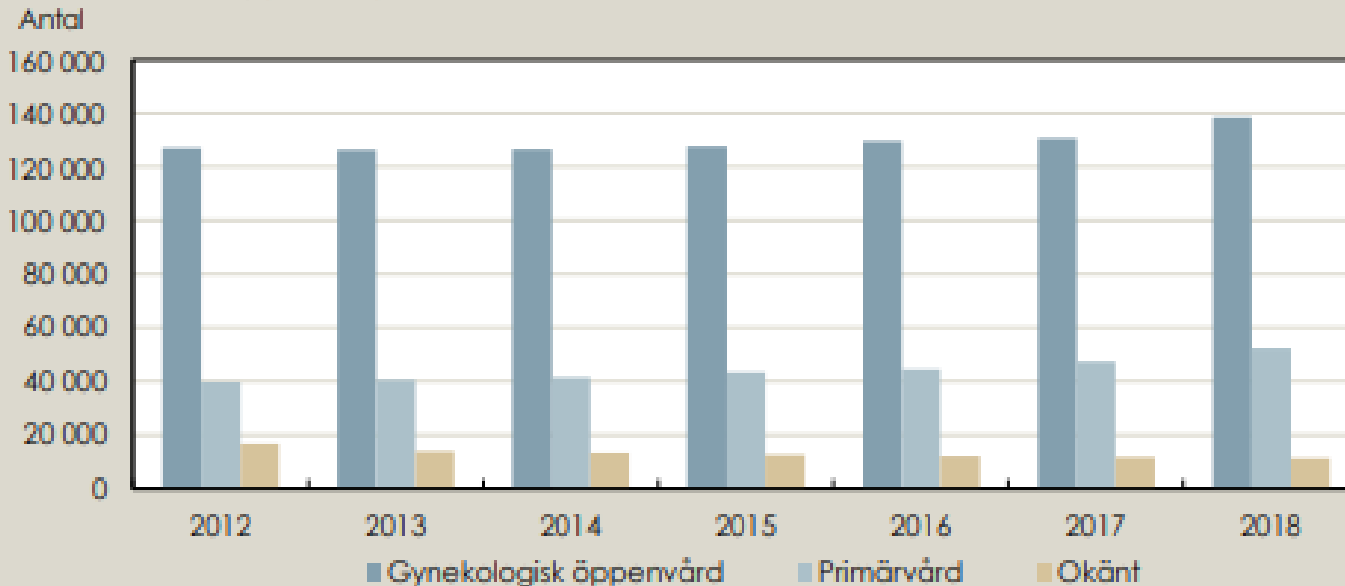


* 739 saknar uppgift om län

Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen

Figur 11. Medelpotenta hormonläkemedel uppdelat på verksamhetsområde 2012–2018

Antal uttag av medelpotenta hormonläkemedel vid klimakteriebesvär för kvinnor 45–60 år 2012–2018 uppdelat på verksamhetsområde.



Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen

Risk nytta systemisk HRT

- NICE 2015: För de flesta postmenopausala kvinnor som har besvär överväger nyttan risken
- NAMS 2017: Störst nytta för kvinnor under 60 år som har vasomotor symptom eller risk för osteoporos. Ingen/liten nytta för äldre kvinnor

JAMA

- CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among postmenopausal women, hormone therapy with CEE plus MPA for a median of 5.6 years or with CEE alone for a median of 7.2 years was not associated with risk of all-cause, cardiovascular, or cancer mortality during a cumulative follow-up of 18 years.

Risk nytta systemisk HRT

- SFOG 2010: Stark evidens för att hormonbehandling i samband med klimakteriet är effektiv för behandling av vasomotorsymtom och andra östrogenbristrelaterade symtom samt att risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till ca 5 år.
- SFOG riktlinjer revidering 2019 och 2021



Kolorektalcancer

- Det finns klar evidens för en minskad risk för kolorektalcancer hos kvinnor som använt MHT.

Endometriecancer

- Behandling med kontinuerlig kombinerad regim av MHT innehållande gestagen minskar risken för endometriecancer jämfört med ingen behandling.

Frakturrisik

- MHT minskar effektivt förlusten av benmassa och kan till och med ge en viss ökning.
- MHT minskar risken för icke-vertebrala frakturer; 55 procent lägre risk jämfört med placebo.
- Efter avslutad behandling ökar förlusten av benmassa igen och enstaka studier har påvisat en ökning i frakturrisik.

- Cervix cancer
- Ovarialcancer
- Diabetes-bättre blodskr kontroll
- SLE-blodpropps risk.
- Anamnes på DVT- transdermalt.



Positiva långtidseffekter med MHT

(påbörjat före 60 års ålder alternativt inom 10 år efter menopaus)

För referenser, var god se Bakgrundsdocumentet

Total dödlighet

- Lägre total dödlighet oavsett orsak jämfört med placebo i meta-analyser under behandling samt avtagande effekt efter avslutad behandling.

Kranskärslsjukdom

- Ca 50 procent lägre risk att drabbas av kranskärslsjukdom eller relaterad mortalitet.

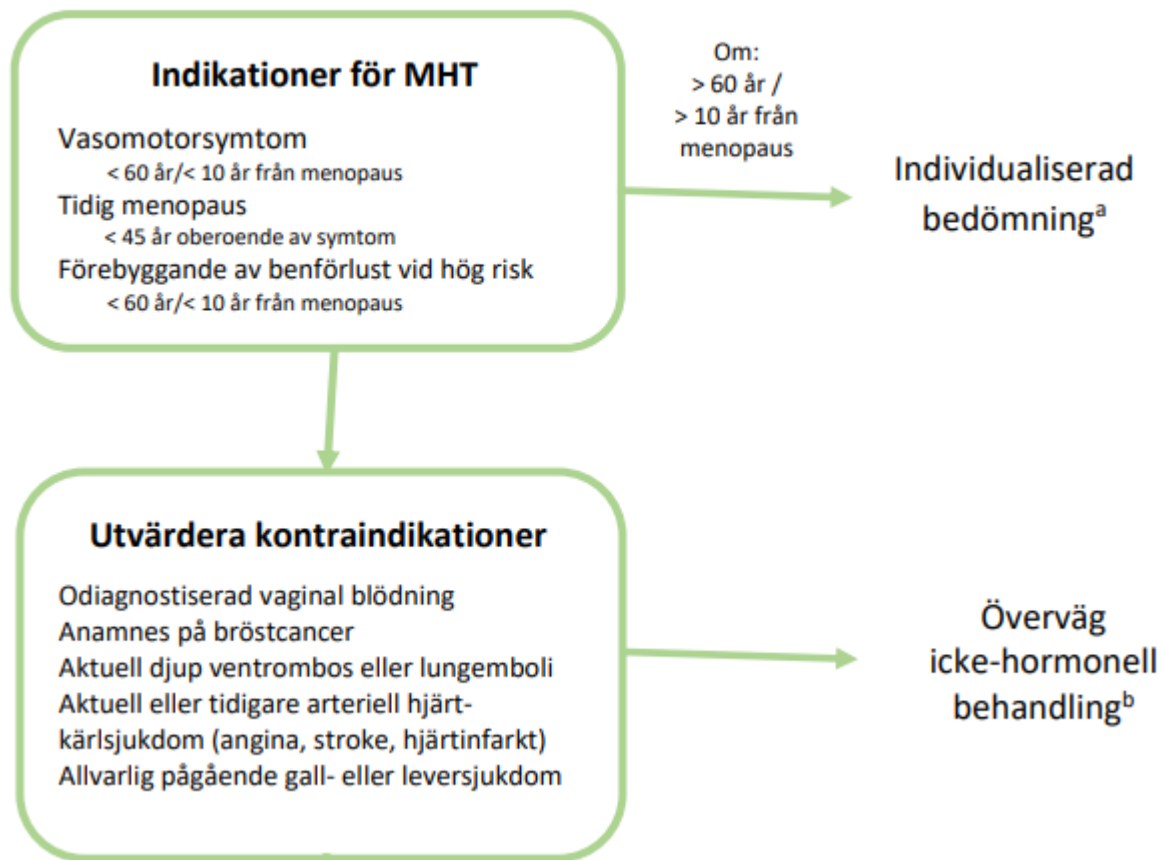
Stroke

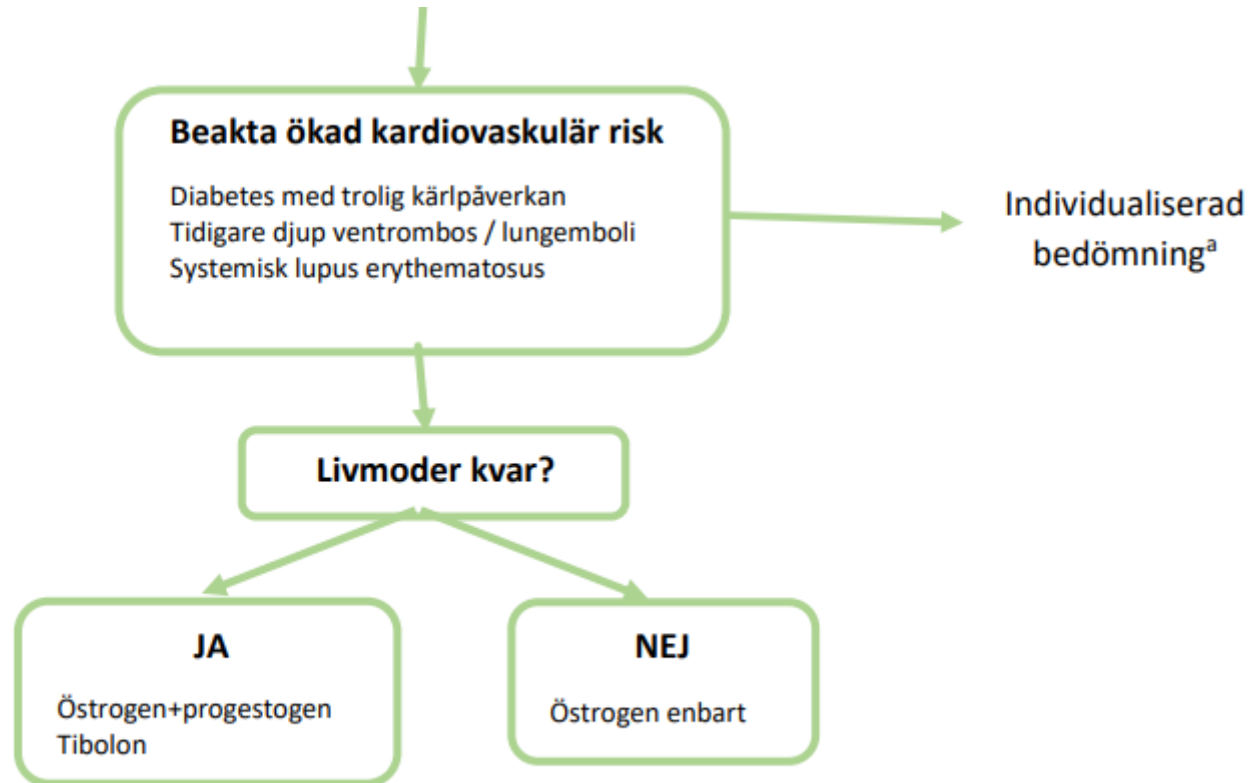
- I skandinaviska studier, där huvudsakligen östradiolpreparat används, ses ingen ökad risk.

Demens

- Bland kvinnor som påbörjar behandlingen före 60 års ålder har man inte sett någon ökad risk för demens och vid tidig menopaus har man snarare sett en skyddseffekt.

Figur 1. Flödesschema för systemisk MHT





^a För individualiserad bedömning, se särskilt Bakgrundsdocumentet. ^b För icke-hormonell behandling, se Bakgrundsdocumentet

Progestogener

- Progestogener samlat namn
- Progesteron-kroppseget
- Progestiner-syntetiskt progesteron-gestagen.(noretisteron ex vis)
- Kroppseget finns ej som läkemedel.
- Dosering 200mg dagl 12 dagar varje månad eller 100mg dagl vi kontinuerligt-Ultraljud efter 5 års behandling.

Kroppseget progesteron och HRT

- E3N studien i Frankrike; prospektiv kohort studie av 98 000 kvinnor, följda sedan 1990
- Ingen riskökning för bröstcancer med mikroniserat progesteron i kombination med östrogen, relativ risk 1,00 (95 % KI 0,83–1,22)
- Senare studier har modifierat bilden
 - 5–10 års medicinering: relativ risk 1,47 [95 % KI 1,11–1,95]
 - >10 års medicinering: relativ risk 1,92 [95 % KI 1,34–2,74])
- Tillräcklig dos behövs för att skydda mot endometriecancer

- Dydrogesteron- mellan syntetiskt och mikroniserat progesteron.

Lokal behandling

Indikationer

Vid följande symtom finns det evidens för behandling med lokalt östrogen:

- Torrhetskänsla, sveda, irritation och klåda i underlivet
- Dyspareuni, minskad lubrikation
- Överaktiv blåsa, dysuri och samtidig förekomst av urogenital atrofi
- Recidiverande urinvägsinfektioner

Kontraindikationer

Tidigare har lokalt östrogen varit en absolut kontraindikation för bröstcancerpatienter som får adjuvant behandling med aromatashämmare. Detta har nu ändrats med nya publicerade data som visar god effekt vid vulvovaginal atrofi hos denna patientgrupp utan systemisk påverkan på FSH-nivåer med lågdos estriol (Blissel 50 µg/dos). Det Nationella vårdprogrammet för bröstcancer 2020 rekommenderar nu lokala östriolpreparat (i första hand Blissel) vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar till bröstcancerpatienter med aromatashämmare och symtom på vulvovaginal atrofi. Medicineringen bör dock ske i samförstånd med patientens onkolog.

Vinster med **lokal** östrogenbehandling

- Förbättrad sexuell funktion
 - Förbättrad lubrikation, ingen smärta vid samlag
- Minskade besvär med träningsinkontinens

Risker med **lokal** östrogenanvändning

- Inga

Preparat

Preparatnamn	Läkemedelsform	Östrogensubstans	Dos
Oestring	Vaginalinlägg	Östradiol	7,5 µg/24 timmar
Vagifem/Vagidonna	Vaginaltablett	Östradiol	10 µg
Ovesterin	Vaginalkräm, vagitorium	Östriol	500 µg
Blissel	Vaginalgel	Östriol	50 µg
Estrokad	Vagitorium	Östriol	30 µg

Tabell 1. Aktuella registrerade preparat för MHT i Sverige

Preparatnamn	Form	Substans	Dosering/dag
Östrogen			
<i>Oral</i>			
Femanest	Tablett	Östradiol	1 - 2 mg
Progynon	Tablett	Östradiol	1 - 2 mg
<i>Transdermal</i>			
Divigel	Gel	Östradiol	0,5 - 1 mg
Estradot	Plåster ^a	Östradiol	25 - 100 µg /24t ^a
Estrogel	Gel	Östradiol	0,75 - 1,5 mg
Lenzetto	Spray	Östradiol	1-3 spraydoser (1,53mg/d)
Kombinationspreparat, sekventiell			
<i>Oral</i>			
Divina plus	Tablett	Östradiol/MPA	2 mg/10 mg
Femasekvens	Tablett	Östradiol/NETA	2 mg/1 mg
Femoston	Tablett	Östradiol/Dydrogesteron	1 mg/10 mg, 2 mg/10 mg
Novofem	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/1 mg
Trivina	Tablett	Östradiol/MPA	2 mg/20 mg
<i>Transdermal</i>			
Sequidot	Plåster ^a	Östradiol/NETA	50 µg/250 µg
Kombinationspreparat, kontinuerlig			
<i>Oral</i>			
Activelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Angemin	Tablett	Östradiol/DRSP	1 mg/2 mg
Cliovelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Duavive	Tablett	Konj. Östrogen/Bazedoxifene	0,45 mg/20 mg
Eviana	Tablett	Östradiol/NETA	0,5 mg/0,1 mg
Femanor	Tablett	Östradiol/NETA	2 mg/1 mg
Femostonconti	Tablett	Östradiol/Dydrogesteron	0,5 mg/2,5mg, 1 mg/5mg

<i>Oral</i>			
Activelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Angemin	Tablett	Östradiol/DRSP	1 mg/2 mg
Cliovelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Duavive	Tablett	Konj. Östrogen/Bazedoxifene	0,45 mg/20 mg
Eviana	Tablett	Östradiol/NETA	0,5 mg/0,1 mg
Femanor	Tablett	Östradiol/NETA	2 mg/1 mg
Femostonconti	Tablett	Östradiol/Dydrogesteron	0,5 mg/2,5mg, 1 mg/5mg
Indivina	Tablett	Östradiol/MPA	1 mg/2 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg
Noresmea	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
<i>Transdermal</i>			
Estalis	Plåster ^a	Östradiol/NETA	50 µg/250 µg
Livial	Tablett	Tibolon	2,5 mg
Gestagener/Progesteron			
Duphaston ^b	Tablett	Dydrogesteron	2,5-5 mg/10 mg/d ^c
Primolut Nor	Tablett	NETA	0,35-2,5 mg/5 mg/d ^d
Provera	Tablett	MPA	2,5-5 mg/10 mg/d ^e
Utrogestan	Kapsel	Mikroniserat progesteron	100 mg ^b /200 mg/d ^f
Mirena	Spiral	LNG	20 µg/24tim

Alternativ behandling

- Fytoöstrogener- soja, linfrön
- Fysisk aktivitet
- Akupunktur
- SSRI eller SNRI preparat såsom Escitalopram och Venlafaxin, Sertralin. Fluoxetin och paroxetin kan interagera med Tamoxifen.

TACK!

