

# Menopausal hormonterapi (MHT)

Hedvig Engberg, Specialistläkare inom Gynekologi, Med. Dr.

ME Gynekologi och Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Adj adjunkt. Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Karolinska Institutet

Ledamot, Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för kvinnosjukdomar och förlossning



**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
UNIVERSITETSSJUKHUSET

# Jävsdeklaration

- Inget att deklarerera



# Dagens föreläsning



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY](#)

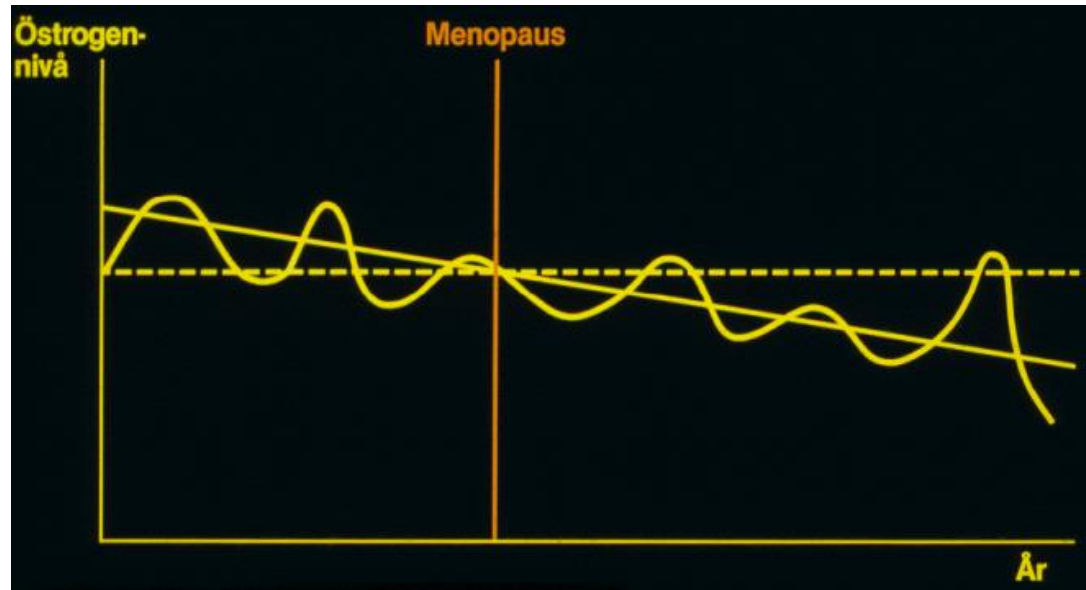
- Vad är klimakteriet?
- Hormonell behandling
- Viktigaste punkterna

# Vad är klimakteriet?

- Övergångsåldern
- Etymologiskt från grekiskans klimakterikos (klimaktērikós) = kritisk tidsperiod.
- Begreppet giltigt även i frukternas värld, ett äpples klimakterium ”sammanfaller med den tid då den mogna fruktens konsistens och arom utvecklas”.



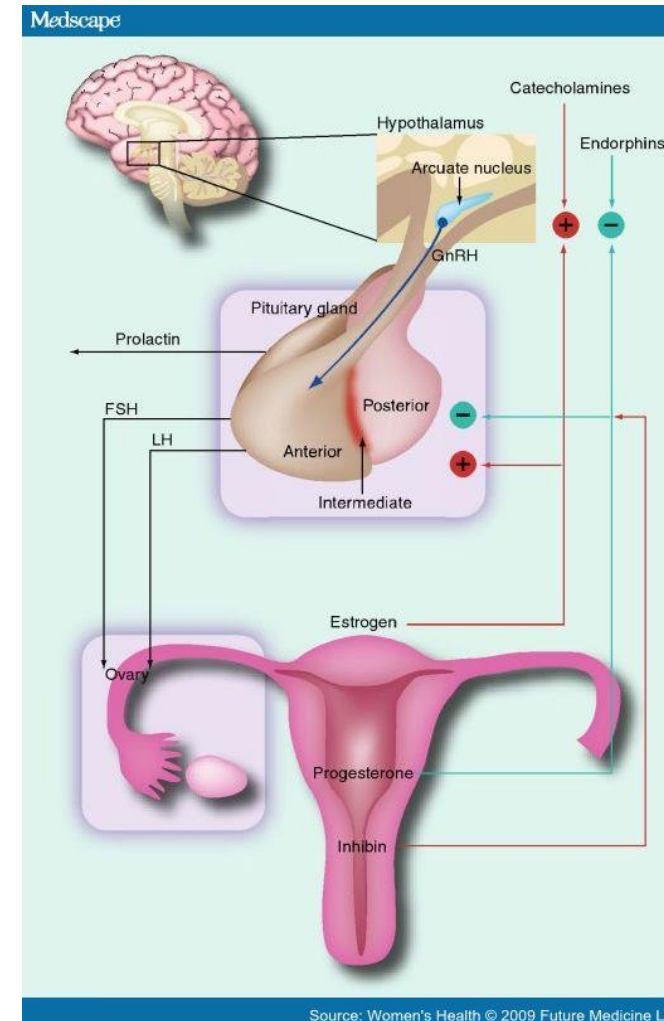
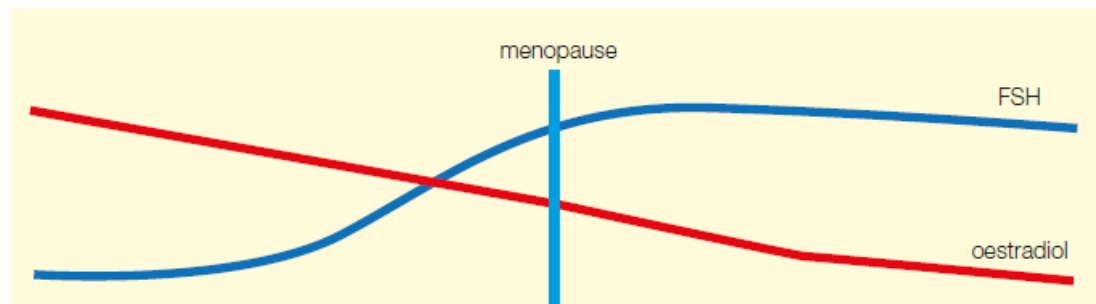
# Vad är klimakteriet?



- Den period när östrogenproduktionen från äggstockarna avtar benämns klimakteriet
- Klimakteriet kan pågå under några månader upp till flera år
- Den allra sista menstruationen benämns menopaus och fastställs 12 månader i efterhand
- Inträffar i genomsnitt vid 51 års ålder i Sverige.
- Menopaus innan 40 års ålder benämns prematur ovariell insufficiens och mellan 40 till 45 års ålder som tidig menopaus
- Ref. Hirschberg

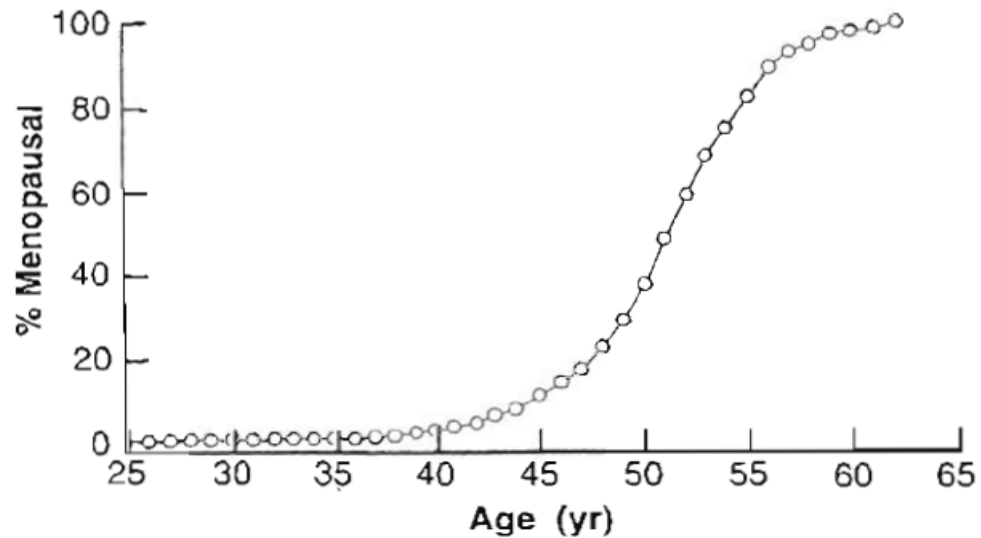
# Vad händer hormonellt?

- Ovariernas östrogenproduktion minskar gradvis, vilket leder till ökad utsöndring av FSH från hypofysen.
- Förhöjd nivå av FSH i blodet fastställer menopausalt status.



# Vad händer hormonellt? Forts.

- Den minskade östrogenproduktionen resulterar ofta i förändrat blödningsmönster flera år innan menopaus
- I medeltal varar besvären i drygt 5 år men variationen är stor



# Vilka är symtomen?



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

## Relaterade till östrogenbrist:

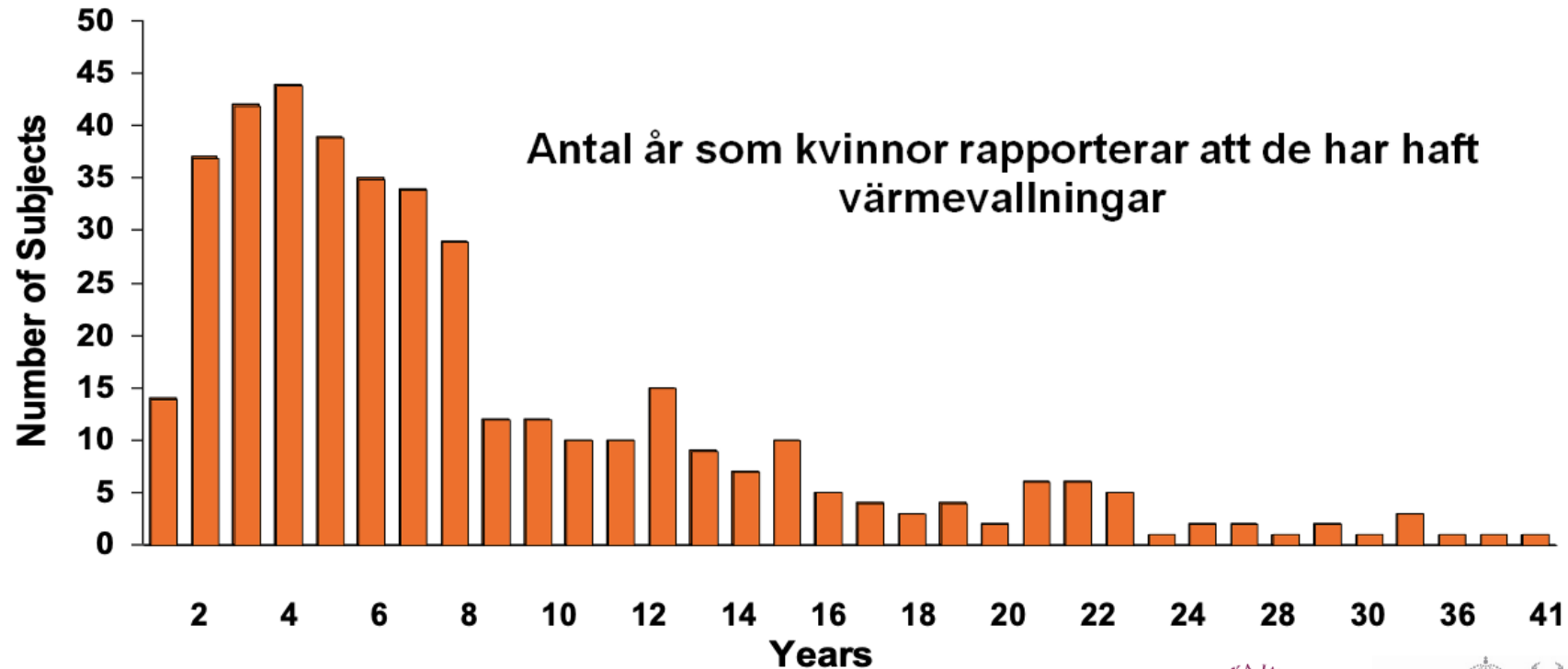
- Värmevallningar och svettningar
- Sömnstörning
- Torra slemhinnor i underlivet, samlagssmärta, vaginal obalans
- Urininkontinens, trängningar och upprepade urinvägsinfektioner

## Andra vanliga symtom:

- Humörsvängningar och nedstämdhet
- Koncentrationssvårigheter, minnesproblem
- Ökad stresskänslighet, oro, ångest, hjärklappning
- Led- och muskelvärk



# Värmevallningar kan pågå i många år...



Kronenberg et al Ann NY Acad Sci 1990

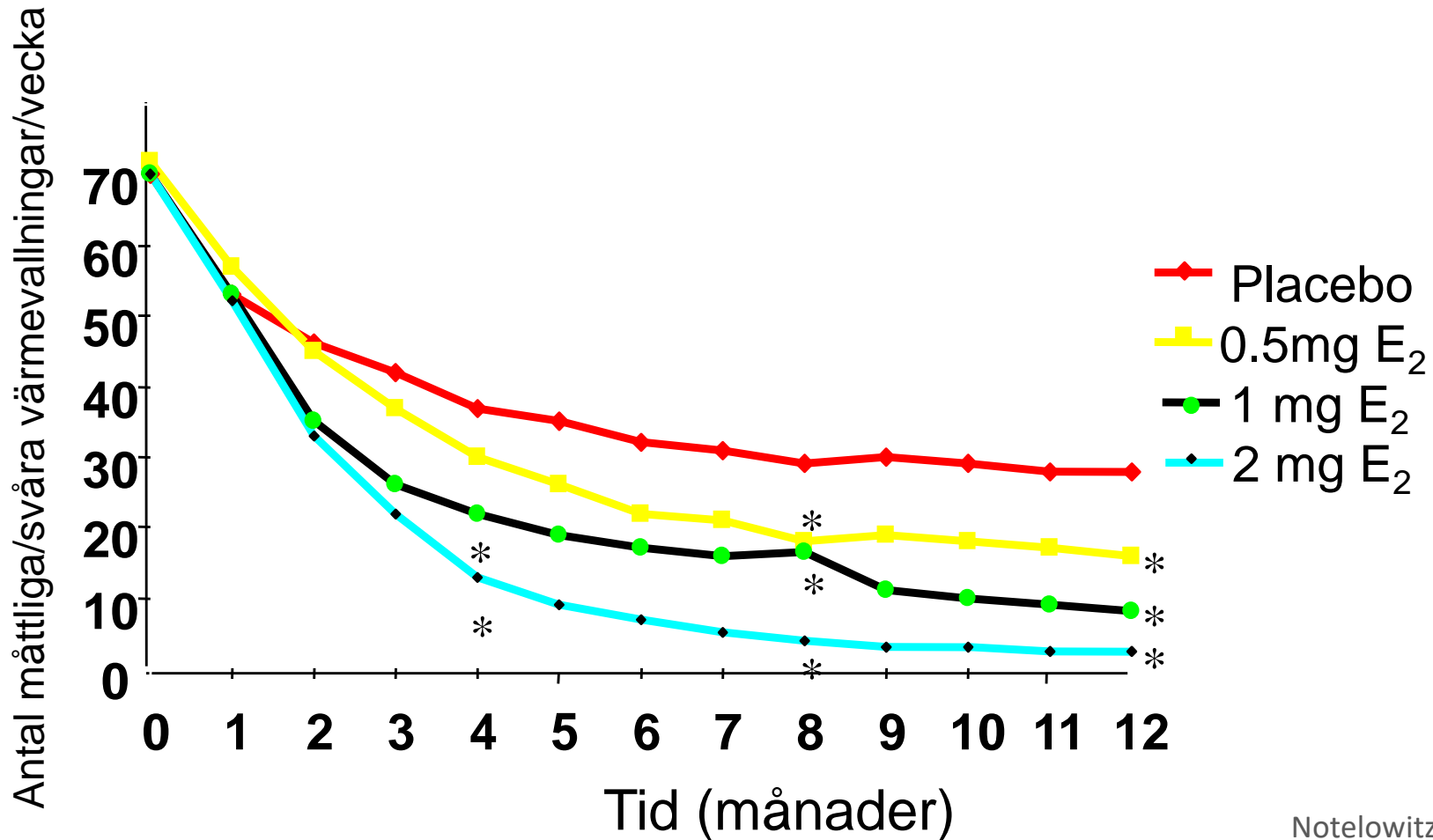
# Differentialdiagnoser

- **Depression, ångest** – sömnstörningar, minskad vitalitet, hjärtklappning
- **Hypothyreos** – menstruationsrubbningar, trötthet
- **Tyreotoxikos** – svettningar, oro
- **Malignitet** – svettningar
- **Anemi** – trötthet

# Hur stort är problemet?

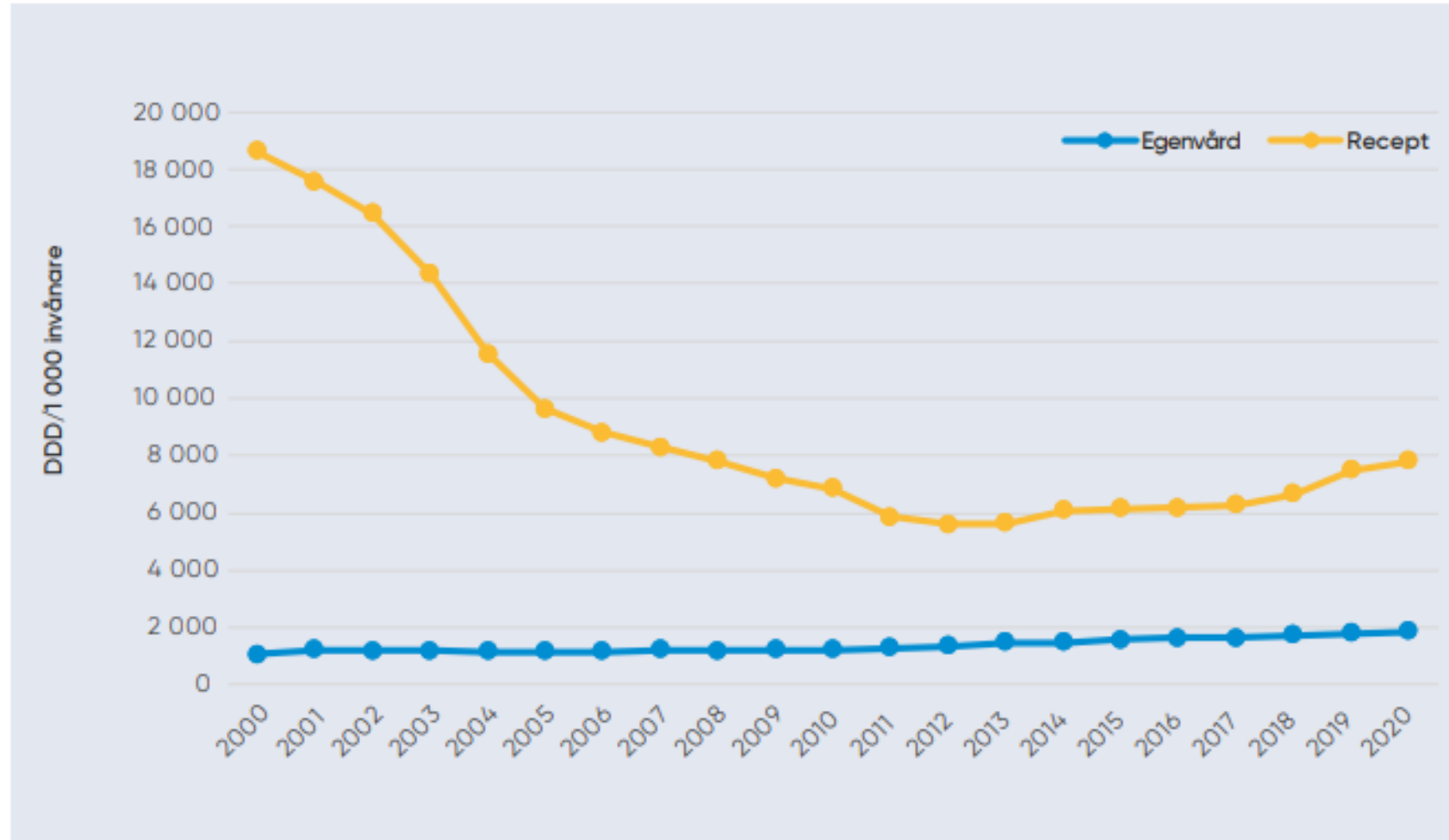
- **Sju av tio kvinnor** i övergångsåldern har vasomotorsymtom i form av svettningar, värmevallningar och sömnproblem.
- Vasomotorsymtom har en **negativ inverkan på livskvaliteten** samt den dagliga funktionsnivån (Schneider and Birkhäuser 2017).
- Vasomotorsymtom har **samband med en ökad risk för hjärtkärlsjukdom**, förlust av benmassa samt kognitiv försämring (Thurston and Joffe 2011).
- **En tredjedel av alla kvinnor** i klimakteriet har så pass uttalade symtom att de önskar hormonbehandling om den vore ofarlig (Lindh-Åstrand et al 2015).

# Östrogen är den mest effektiva behandlingen



Notelowitz et al, 2000

Figur 2. Antal DDD/1 000 invånare av MHT uppdelat per försäljningssätt i Sverige 2000–2020 (Källa: E-hälsomyndigheten).



# MHT – till vem och när?

- **Vasomotorsymtom:** MHT rekommenderas som förstahandsbehandling om inga kontraindikationer föreligger hos kvinnor yngre än 60 år eller kortare än 10 år efter menopaus.
- **Tidig menopaus / hypogonadism-hypoöstrogenism:** MHT ska erbjudas kvinnor med tidig spontan eller kirurgisk menopaus (före 45 års ålder)
- **Förebyggande av benförlust hos kvinnor med ökad risk:** MHT rekommenderas som förebyggande behandling vid ökad frakturrisik till kvinnor yngre än 60 år eller inom 10 år efter menopaus.

# När ska vi inte behandla med systemisk MHT - Kontraindikationer

1. Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometriecancer
2. Anamnes på bröstcancer
3. Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
4. Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt
5. Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom

# När ska vi vara försiktiga med systemisk MHT – Relativa kontraindikationer

1. Diabetes med trolig kärlpåverkan
2. Tidigare djup ventrombos eller lungemboli eller kända riskfaktorer för dessa
3. Gallblåsesjukdom (gäller peroral östrogenbehandling)
4. Tidigare endometriecancer



# Hur ska vi behandla - Östrogen

- I Sverige används uteslutande bioidentiskt östradiol och det kan ges:
  - peroralt i tablettform
  - transdermalt i form av plåster, gel eller spray.
- Lägsta effektiva dos bör eftersträvas och lämplig startdos är 1 mg peroralt, eller motsvarande dos transdermalt, med beredskap att höja dosen om effekten är otillräcklig.



# Ungefärlig ekvipotens av olika beredningsformer av östrogen

**Tabell I.** Ungefärlig ekvipotens av olika beredningsformer av östrogen\*

Beredningsform Läkemedel	Dosregim	Lågdos	Medeldos	Högdos
Peroral				
Tablett (mg) Femanest, Progynon	1 tablett 1 gång/dag	0,5 mg	1 mg	2 mg
Transdermal				
Depotplåster (µg) Estradot	1 plåster 2 ggr/vecka	25 µg	37,5–50 µg	75–100 µg
Gel i dospåse (mg) Divigel	1 dospåse 1 gång/dag	0,5 mg	1 mg	1,5 mg
Spray (mg) Lenzetto	1–3 sprayningar 1 gång/dag	1,53 mg	3,06–4,59 mg	-
Gel i pump (mg) Estrogel	1–2 appliceringar 1 gång/dag	-	0,75 mg	1,5 mg

\* Ekvipotensen har jämförts för tillgängliga läkemedel när dokumentet skrevs. Beredningsformer med andra koncentrationer än de i tabellen angivna, kan innebära en annan ekvipotens.

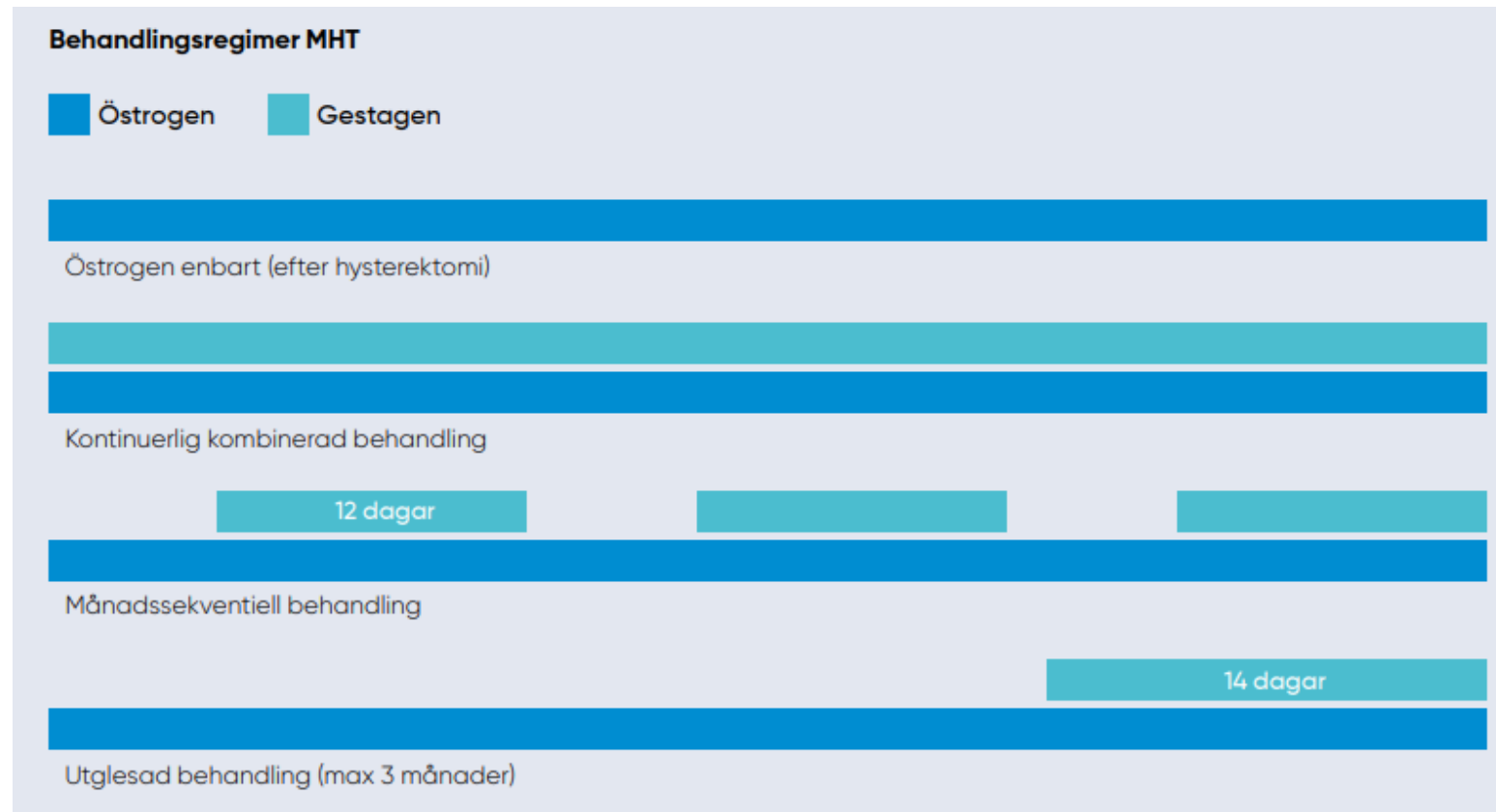
# Hur ska vi behandla - Gestagen

- Syntetiskt gestagen
  - Peroralt eller intrauterint (spiral)
  - Spiral 20 mikrog/24 h 5 år vid MHT
- Minska risken för endometriehyperplasi och endometriecancer.
- Gestagenet kan ges sekventiellt:
  - Passar kvinnor som fortfarande menstruerar.
- Gestagenet kan kontinuerligt:
  - Passar kvinnor som slutat menstruera.
- Utglesad regim
  - Passar kvinnor som mår dåligt av gestagen
- Ska anpassas efter östrogendosen



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-SA-NC](#)

# Hur ska vi behandla



Kombinationer, sekventiell behandling			
Östradiol och NETA	Plåster	Sequidot	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Divina plus	2 mg/10 mg, 1 gång/dag
Östradiol och MPA	Tablett	Trivina	2 mg/20 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Novofem	1 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femasekvens	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femoston	1 mg + 1 mg/10 mg, 2 mg + 2 mg/10 mg, 1 gång/dag
Kombinationer, kontinuerlig behandling			
Östradiol och NETA	Plåster	Estalis	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Indivina	1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Eviana	0,5 mg/0,1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Activelle, Cliovelle, Noresmea	1 mg/0,5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femanor	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och DRSP	Tablett	Angemin	1 mg/2 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femostonconti	0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 1 gång/dag

# Bioidentiskt progesteron

- Många kvinnor efterfrågar bioidentiskt progesteron
- I Sverige finns inget preparat med bioidentiskt progesteron registrerat för MHT
- Förskrivning sker genom licens eller vaginala beredningar
- Dydrogesteron är det gestagen som mest liknar progesteron (stereoisomer)

Faktaruta 1. Läkemedel med progesteron eller dydrogesteron

Läkemedel	Beredningsform	Innehåll	Indikation
Utrogestan*	Vaginalkapsel	200 mg mikroniserat P4	Lutealfasstöd efter IVF Hotande prematurbörd
Lutinus	Vaginaltablett	100 mg mikroniserat P4	Lutealfasstöd efter IVF
Crinone	Vaginalgel	90 mg P4	Lutealfasstöd efter IVF
Femoston	Tablett	1-2 mg E2 + 1-2 mg E2/10 mg dydrogesteron	Klimakteriebesvär
Femostonconti	Tablett	0,5-1 mg E2 + 2,5-5 mg dydrogesteron	Klimakteriebesvär

P4=progesteron, E2=estradiol, IVF=in vitro fertilisering  
\*Omfattas ej av läkemedelsförsäkringen

# Men får man inte blodpropp?

- **Peroralt östradiol** ökar risken för venös trombos (RR 1,74, 95% CI 1,11-2,73)
  - Störst risk under de första två årens behandling.
  - Risken är dosberoende i relation till östrogendos och oberoende av kvinnans ålder vid start av MHT.
- **Transdermalt östradiol** (plåster, gel, spray) ökar inte risken för blodpropp
- **Lokalt östradiol/östriol** (slidpiller, vagitorier, vaginalring) ökar inte risken för blodpropp
- *Betydelsen av gestagentilläggets effekt på risken för VTE är osäker på grund av stor heterogenitet i publicerade metaanalyser.*

# Men får man inte cancer?

	Fall per 1000 kvinnor utan MHT	Extra fall per 1000 kvinnor med MHT
		Kombinerad MHT (östrogen och gestagen)
Bröstcancer	13	+8
Endometriecancer	2	-
		Enbart östrogen
Bröstcancer	13	+3
Endometriecancer	2	+4

\* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK



# Bröstcancer

## Endast östrogen

- **Liten riskökning** i observationsstudier (RR 1,0-1,4) medan randomiserade studier visar **ingen riskökning eller snarare minskad risk** för bröstcancer (HR 0,8 )
- **Lokalt östrogen**: ingen ökad risk

## Kombinationsbehandling: östrogen + gestagen

- **Durationsberoende ökad incidens** i bröstcancer (RR 1,3-1,7 observationsstudier, HR 1,2-1,3 randomiserade studier)
- **Mindre risk med sekventiell gestagenbehandling** jämfört med kontinuerlig

# Bröstcancer mortalitet

- Kombinerad hormonbehandling medför ingen eller tendens till ökad mortalitet i bröstcancer
- Östrogen enbart minskar mortaliteten i bröstcancer (WHI 18-års uppföljning i JAMA 2017)
- Hypotetiskt “snällare” bröstcancer med MHT

# Risken för hjärtkärlsjukdom

- Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier inklusive WHI, 40 410 kvinnor:

	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>
< 10 år efter menopaus	0.52	0.29 – 0.96
> 10 år efter menopaus	1.07	0.96 – 1.20

- **Minskad risk för hjärtkärlsjukdom hos kvinnor som påbörjar MHT inom 10 år efter menopaus!**
- Ref Boardman et al Cochrane review 2015

# Risken för demens – vi vet inte!

- **Dansk registerstudie: 24 procent ökad risk för att utveckla Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar vid MHT. Ökad risk med ökad behandlingstid. (Pourhadi N et al. BMJ 2023)**
- **Vi vet inte om den ökade risken beror av MHT eller om resultaten återspeglar en underliggande predisposition hos kvinnor med mycket symptom av klimakteriet.**
- **Mer forskning behövs!**

# Bioidentiskt progesteron

- Kombinationer med progesteron eller dydrogesteron i MHT förefaller ha lika god effekt på vasomotorsymtom som konventionell MHT med syntetiskt gestagen.
- Baserat på det underlag som finns idag avseende säkerhet vid behandling med MHT som innehåller bioidentiskt progesteron eller dydrogesteron konkluderas att:
  - Risken för bröstcancer är inte ökad under de första fem åren men därefter finns en statistiskt signifikant riskökning, dock inte lika stor som vid konventionell MHT.
  - Risken för endometriecancer inte ökad under de första fem åren men efter mer än fem års behandling finns en riskökning som inte ses vid konventionell MHT.
  - Kombinationer med progesteron förefaller ha gynnsamma effekter på humöret i menopaus och neutral effekt på kognition

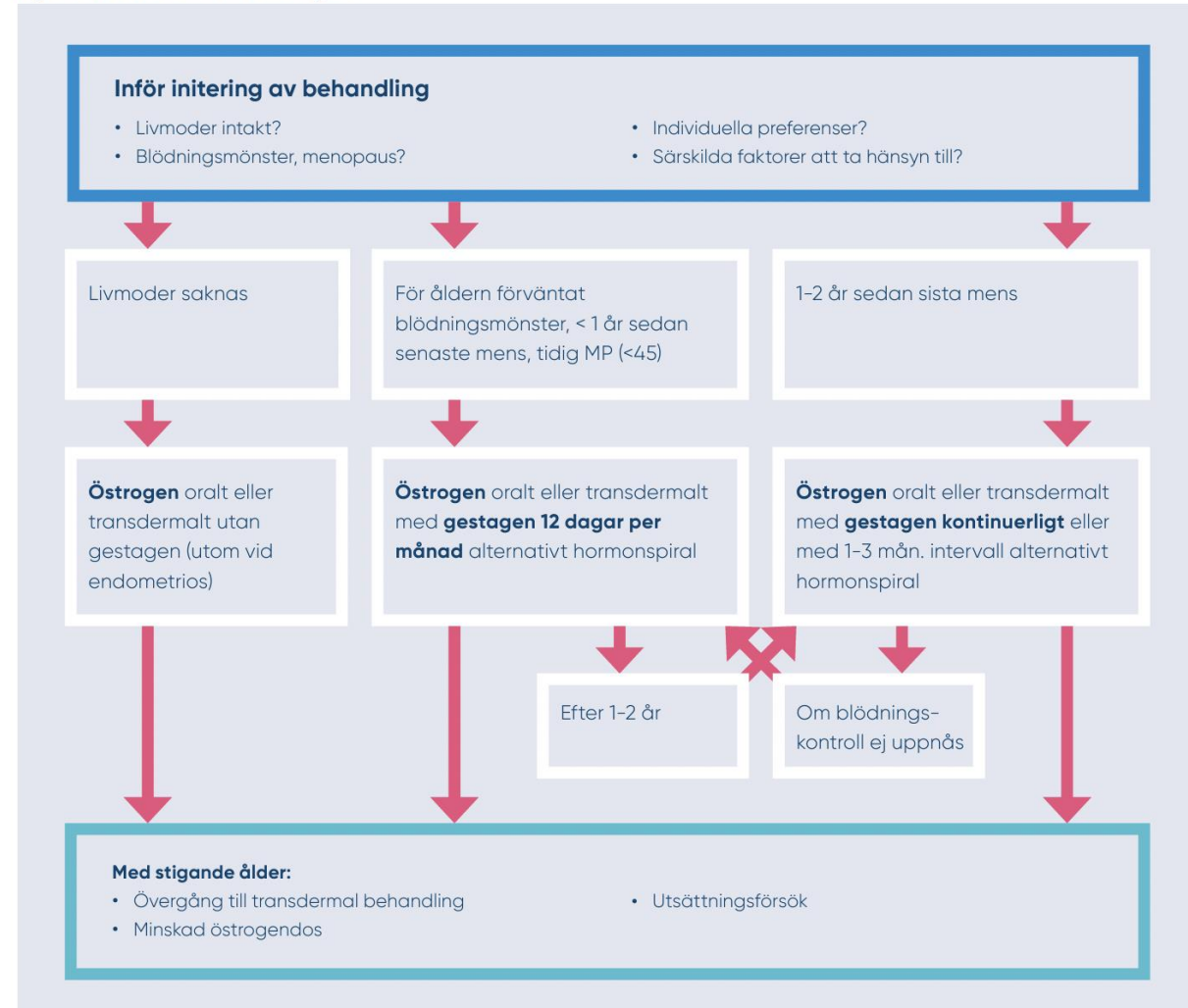
# Vid första besöket

- Kartlägg indikationer, eventuella kontraindikationer och gör en risk-nyttavärdering.
- Diskussion kring livsstil, vikt, rökning och fysisk aktivitet.
- Kvinnor ska följa de ordinarie mammografi- och cellprovskontrollerna.
- Blodtryckskontroll.
- Gynekologisk undersökning om indicerad.

# Hur sätta in behandling?

Läkemedelsverkets  
behandlingsrekommendation

Figur 1. Val av läkemedel och regim.



# Uppföljning

- Första uppföljning efter ca tre månader - kan göras per telefon.
- Vid oregelbundet blödningsmönster och efter 5 års behandling med kombination innehållande dydrogesteron / progesteron eller utglesat gestagentillägg -> gynekologisk undersökning med ultraljud
- Återbesök med förnyad risk-nyttavärdering bör erbjudas med ett till två års intervall.
- Dos, regim och administrationssätt kan justeras efter behov och vid stigande ålder hos kvinnan.



# Indikationer för lokal östrogenbehandling

- Torrhetskänsla, sveda och klåda
- Samlagssmärta
- Trängningsinkontinens
- Upprepade urinvägsinfektioner

# Lokalt – inga systemeffekter

- Ingen ökad risk för endometriecancer med vaginalt östrogen
- **Gestagentillägg behövs inte**
- Vaginal blödning skall dock alltid utredas
- Ingen ökad risk för bröstcancer med vaginalt östrogen
- Ingen ökad risk för blodpropp med vaginalt östrogen

## Vulvovaginal atrofi

### ÖSTROGENER FÖR LOKAL BEHANDLING

Används utan gestagentillägg. Ökar inte risken för bröstcancer.

<i>estradiol</i>	<i>Oestring vaginalinlägg</i>
<i>estradiol</i>	<i>Vagidonna*, Vagifem*, Vagirux* vaginaltablett</i>
<i>estriol</i>	<i>Ovesterin vaginalkräm, vagitorium</i>

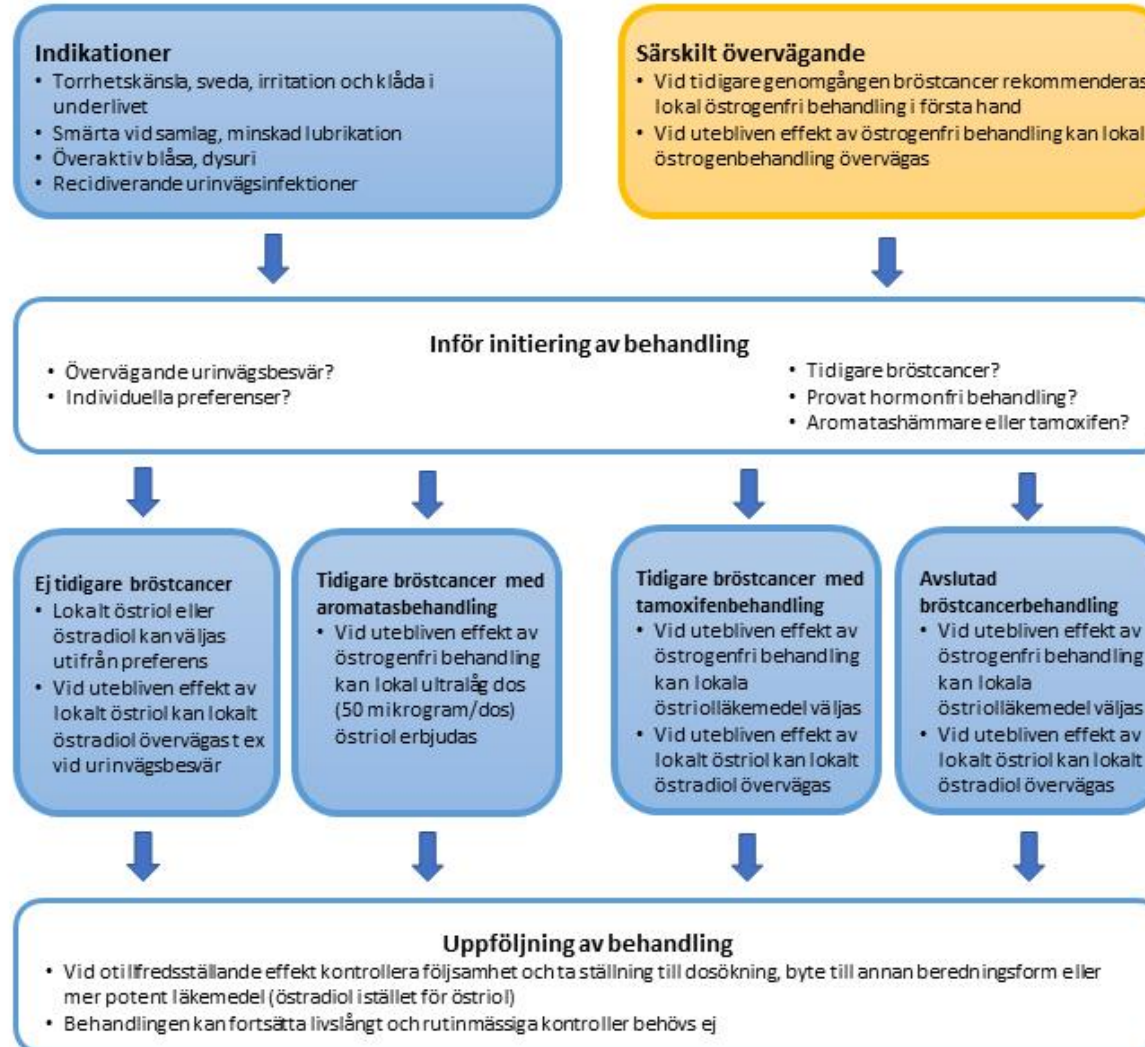
Kan även ha gynnsam effekt vid urinträngningar. Se **Vid lagrings-  
symtom, trängningar och trängningsinkontinens** sid 163.

\*Ingår inte i läkemedelsförmånen. Fri prissättning gör att priset kan variera mellan olika apotek.

# Nationellt vårdprogram bröstcancer 2023

- **Rekommendationer för patienter som behandlas med aromatashämmare:** Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar kan lokala östriolpreparat (i första hand Blissel) prövas.
- **Rekommendationer för patienter som behandlas med tamoxifen:** I första hand ska lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga.

## Lokal östrogenbehandling vid urogenitala besvär



# Bra stöd vid förskrivning



1

Godkänt av SFOG:s styrelse 210121

## SFOG-RÅD FÖR MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019 Uppdaterad version 2021

I nedanstående SFOG-råd används begreppet menopausal hormonbehandling (MHT) som en beskrivning av systemisk hormonbehandling som antingen består av östrogen kombinerat med progestogen eller enbart av östrogen. Med progestogen avses både syntetiska gestagener och den kroppsegna steroiden progesteron samt den progesteronlika substansen dydrogesteron.

SFOG-råden baseras på ett antal internationella riktlinjer som publicerats de senaste åren, vilka i sin tur bygger på noggrann litteraturgenomgång och evidensbedömning. De internationella riktlinjerna har omarbetats för att passa svenska förhållanden.

Dessa råd är sammanställda av Marie Bixo, Natalia Cruz, Mats Hammar, Angelica Lindén Hirschberg, Tord Naessén, Alkistis Skalkidou och Inger Sundström Poromaa från Endokrin-ARG inom SFOG. Till SFOG-råden hör ett [bakgrundsdokument](#) med uppdaterad kunskap om risk-nytta med MHT och aktuella referenser.



# Dagens viktigaste punkter:



MHT kan erbjudas kvinnor med **klimakteriesymtom** som **påverkar livskvalitén** negativt

Kontraindikation är framför allt **bröstcancer**

**Risk-nytta förhållandet** är klart **fördelaktigt** om medicineringen initieras i **nära anslutning till menopaus**

**Behandlingen ska individualiseras** med hänsyn till **ålder, livmoder, kvinnans hälsorisker och preferenser**

Behandlingstiden ska **omprövas individuellt** och den tidigare **"5-års regeln"** är **borttagen**

# TACK!

