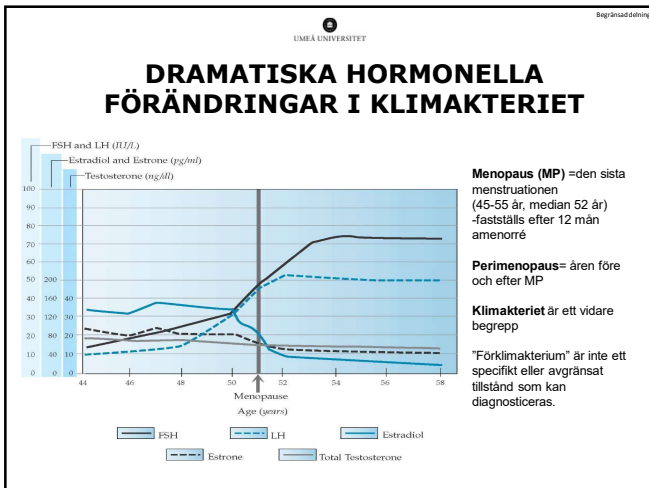


KLIMAKTERIET OCH MENOPAUSAL HORMONELL TERAPI (MHT)

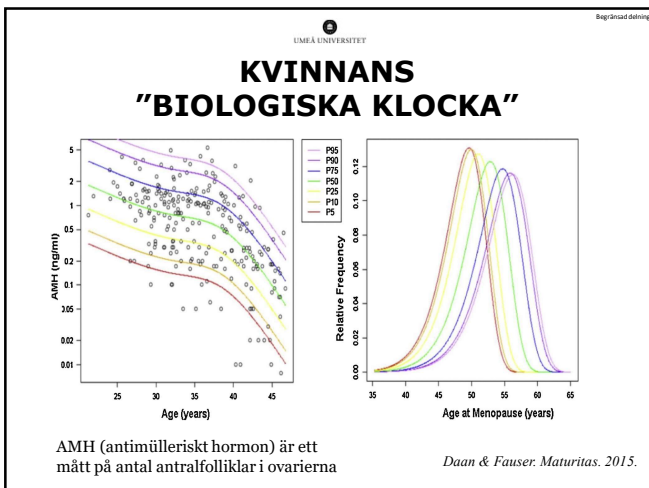
Marie Bixo
Institutionen för Klinisk vetenskap
Obstetrik och gynekologi
Umeå universitet

UMEÅ UNIVERSITET

1




2



3

UMEÅ UNIVERSITET



KVINNORS HÄLSA I RELATION TILL KLIMAKTERIET

- Kvinnor kommer ikapp männen vad gäller förekomst av hjärtkärlsjukdomar efter klimakteriet (1/3 av dödsfall för båda könen >65 år)
- Alzheimerdemens och osteoporos (benskörhet) är vanligare hos kvinnor än män
- Depression vanligare hos kvinnor före klimakteriet men inte efter
- "Gender bias" ett stort problem inom både klinisk och preklinisk forskning


Calvo-López et al. Eur J Clin Invest 2024
Barth et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2023

4

UMEÅ UNIVERSITET

KLIMAKTERIEBESVÄR =VASOMOTORSYMTOM (VMS)

- Värmevallningar, svettningar, hjärklappning
- Drabbar ca 7 av 10 kvinnor
- Starkt underlag för att symtomen orsakas av minskande östrogennivåer
- Antas bero på att kroppstermostaten i hypotalamus blir instabil (termoneutral zonen blir smalare)
- Kan uppträda både tiden innan och efter MP
- 1 av 5 kvinnor med VMS har fortfarande besvär efter fem år



5

UMEÅ UNIVERSITET

DIAGNOSTIK AV KLIMAKTERIEBESVÄR

- Typiska VMS i normal menopaus-ålder ger diagnosen
- S-FSH krävs ej och är dessutom osäkert
- U-FSH marknadsförs som "klimakterietest" men är ej validerat och referensnivå saknas

6

UMEÅ UNIVERSITET

ANDRA BESVÄR SOM FÖREKOMMER I KLIMAKTERIET

- 40-60% av kvinnor i klimakteriet rapporterar sömnstörning, starkt samband med VMS
- Vanligast är störd sömn och frekventa uppvaknanden

Cintron et al. Endocrine 2017 (meta-analys)

- Nedstämdhet (svagt underlag för orsakssamband)
 - Sannolikt sekundärt till VMS och sömnstörningar
 - Ökad risk för depression i perimenopaus men inte senare

Badaway et al. J Affect Dis 2024

7

UMEÅ UNIVERSITET

BEHANDLING MED ÖSTROGEN SBU 2002

Behandling av symtom vid klimakteriebesvär
Vasomotoriska symtom och livskvalitet

○ Både HRT och ERT minskar vasomotoriska besvär. Antalet vallningar minskar med cirka 90 procent. Placebo minskar besvären med cirka 50 procent. *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag (GRADE high enl. BMJ)*

○ Effekten på vasomotoriska besvär är oberoende av tillförselsätt, tidpunkt för behandling i förhållande till menopaus och om östrogen ges ensamt (ERT) eller kombinerat med gestagen (HRT). *Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag (GRADE high enl. BMJ)*

8

UMEÅ UNIVERSITET

Läkemedel vid klimakterie- symtom, menopausal hormonbehandling (MHT)

BEHANDLINGSREKOMMENDATION | APRIL 2022



LV 2022
Sammanställning av aktuellt kunskapsläge om klimakteriet och behandling av VMS, se även bakgrundsdocumentet

LÄKEMEDELSVERKET

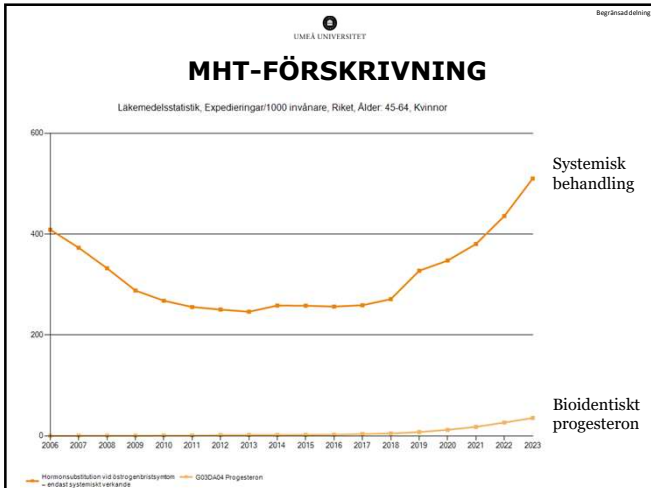
9

UMEÅ UNIVERSITET

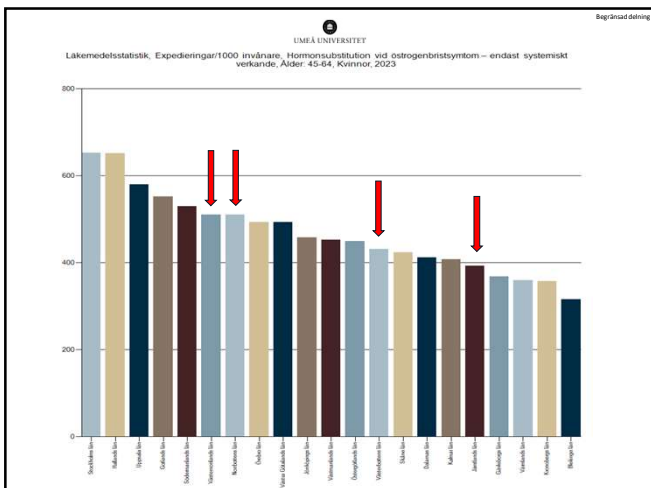
LV 2022 - BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER

- För kvinnor i menopausålder är den individuella nytta-risk värderingen central vid ställningstagande till MHT
- MHT har god effekt på östrogenbristsymtom i samband med MP (ffa VMS) och bör pågå så länge kvinnan har symtom
- Om MHT startas före 60 års ålder har friska kvinnor även andra fördelar (ssk minskad risk för hjärtkärlsjukdom/död och osteoporos)
- Vid tidig MP <45 år rekommenderas MHT minst till 52 år, oberoende av symtom

10



11



12

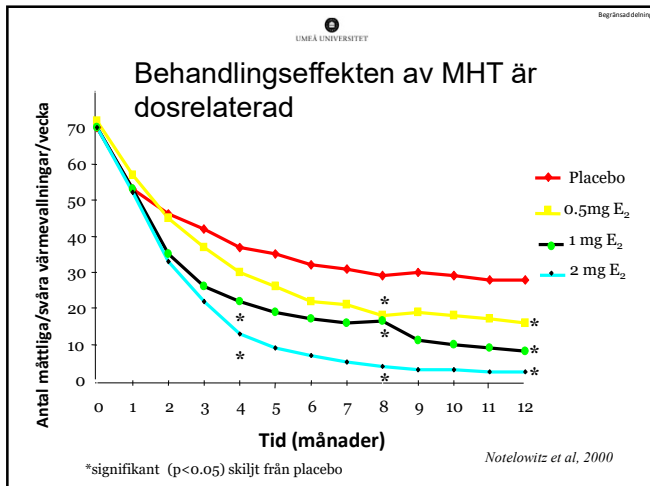


NYTTA VS RISK VID MHT

*"MHT ökar risken för trombos och bröstcancer.
 Risken för trombos är dosberoende och gäller framför allt peroral östrogenbehandling.
 Risken för bröstcancer ökar med behandlingstidens längd och kan variera med behandlingsregim."*

LV 2022

13



14

RISK FÖR TROMBOEMBOLISK SJUKDOM

- Ökad risk för DVT med oral MHT, störst första två åren och oberoende av tid efter menopaus
 - Bakgrundsrisk 2/1000 ökar till max 11/1000
- Transdermalt östrogen ökar inte risken för trombos
- Risken kan möjligen påverkas av gestagentillägget men evidens saknas

LV 2022

15

UMEÅ UNIVERSITET

**RISK FÖR CANCER
I BRÖST OCH LIVMODER**

Tabell III. Absolut risk för bröstcancer och endometrieccancer efter 5 års användning av MHT (anpassad efter MHRA*)

	Fall per 1000 kvinnor utan MHT	Extra fall per 1000 kvinnor med MHT	
			Kombinerad MHT (östroger och gestagen)
Bröstcancer	13	+8	
Endometrieccancer	2	-	
			Enbart östroger
Bröstcancer	13	+3	Efter hysterektomi
Endometrieccancer	2	+4	


* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK

Riskökningen för bröstcancer kvarstår i 10 år efter avslutad behandling och är i nivå med den som är associerad med fetma. Kontinuerlig kombinerad MHT medför störst risk, östroger enbart ger minimal eller ingen riskökning.

16

UMEÅ UNIVERSITET

**ÖSTROGER KOMBINERAS
MED PROGESTAGEN**




- Nödvändigt för att skydda livmodern mot endometrieccancer (östrogerberoende)
- Skillnader i risk mellan olika kombinationer:
 - Syntetiskt gestagen ger ingen riskökning eller minskad risk jmf med obehandlade
 - Bioidentiskt progesteron ger ingen risk första fem åren, därefter ökad risk

17

UMEÅ UNIVERSITET


OLIKA REGIMER

Behandlingsregimer MHT



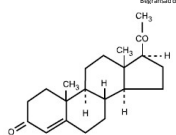
Östroger ges i tablett eller transdermalt (plåster, gel, spray), gestagen oftast tablett eller spiral. Fasta kombinationer finns.

18



 UMEÅ UNIVERSITET


ENDOMETRIECANCERRISK VID BIOIDENTISKT PROGESTERON I MHT



Progesteron-steroid

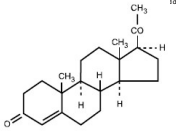
- Två stora observationsstudier med lång uppföljningstid visade signifikant ökad risk för livmoderkroppscancer med kombinationer med bioidentiskt hormon men inte med konventionell MHT
Allen et al. Am J Epidemiol 2010, Fournier Am J Epidemiol 2008
- En systematisk översikt konkluderade att kombination med progesteron i sekventiell regim (12 d/mån) är säkert upp till fem år men inte därefter
Stute et al. Climacteric 2016

19



 UMEÅ UNIVERSITET


BRÖSTCANCERRISK VID BIOIDENTISKT PROGESTERON I MHT



Progesteron-steroid

- Det saknas studier som direkt jämför kombinationer med progesteron och gestagen
- Den franska E3N-kohorten (80 377 kvinnor, drygt 8 års uppföljning) visade mindre risk för bröstcancer med progesteron jmf med gestagen första fem åren
Fournier et al. Breast Cancer Res Treat 2014
- Ingen ökad risk för bröstcancer under de första fem åren med bioidentiskt progesteron men därefter signifikant riskökning
Stute et al. Climacteric, 2018

20



 UMEÅ UNIVERSITET

BRÖSTCANCERRISK OCH BMI

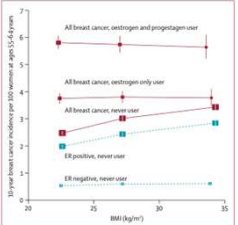


Figure 6. Relevance of BMI to the absolute 10 year breast cancer incidence rate per 100 women at ages 55-64 years in never users and in current users of MHT

Generellt ungefär samma överrisk med MHT som vid högt BMI

Högre BMI förefaller inte ytterligare påverka risken med MHT

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet 2019;394:1159-68

21

UMEÅ UNIVERSITET

MHT OCH ANDRA CANCERFORMER

Ovarialcancer

- Ingen riskökning i WHI-studien med 13 års uppföljning
Manson 2013
- Varierande resultat i observationsstudier, t.ex. MWS och Nurses Health Study, möjligen liten riskökning
Beral 2015
- Begränsade studier visat ingen riskökning vid ärftlighet (BRCA)
Gabriel 2009

Coloncancer

- Signifikant minskad risk för kolorektal cancer i WHI och observationsstudier (start nära MP)
Manson 2013, Morch 2016

22

UMEÅ UNIVERSITET



**KONTRAIKATIONER
MOT MHT**

- Vaginal blödning av oklar orsak (ska utredas innan behandling)
- Bröstcancer
- DVT eller lungemboli
- Pågående eller nyligen genomgången hjärt-kärlsjukdom, stroke, hjärtinfarkt
- Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom

LV 2022

23

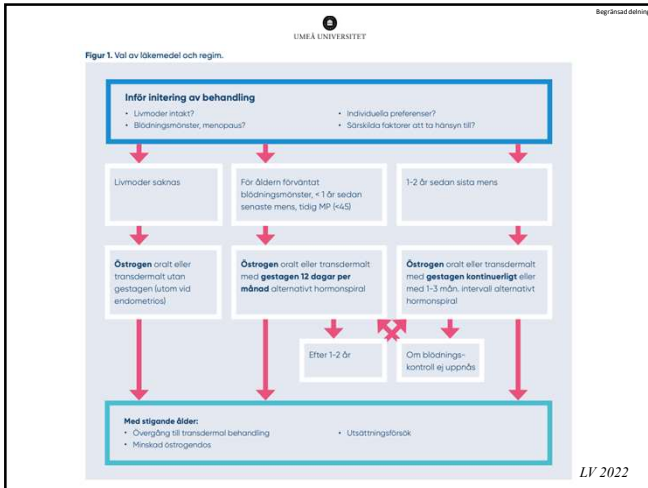
UMEÅ UNIVERSITET

MHT VID SÄRSKILDA TILLSTÅND

- Kardiovaskulära riskfaktorer: rökning, fetma, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes. Transdermal behandling rekommenderas.
- Diabetes typ 2. Sannolikt positiva effekter på insulinkänslighet, lipider m.m. av MHT, men kardiovaskulär risk ska beaktas.
- Tidigare genomgången kardiovaskulär händelse, stroke eller stabil kranskärlsjukdom. Handläggs i samråd och transdermal behandling rekommenderas.
- Ärftlighet för bröstcancer beaktas i rådgivningen, ej kontraindikation.
- Migrän. Transdermal MHT och kontinuerligt gestagentillägg (gärna spiral) rekommenderas.
- SLE. Ingen ökad risk för skov. Kardiovaskulär risk och trombosrisk ska beaktas.
- Endometrios. Alltid kontinuerlig kombinerad MHT oavsett om uterus intakt. Minskar risk för recidiv och malign omvandling.

LV 2022

24



25

UMEÅ UNIVERSITET

Begränsad delning

HUMÖRBIVERKNINGAR AV MHT

- Östrogen har i princip alltid positiv effekt på humöret -problemet är gestagentillägget
- Tidigare svår PMS är en riskfaktor
- Evidens saknas för att MHT med bioidentiskt progesteron ger mindre humörpåverkan
- Åtgärder:
 - Minska antalet dagar med gestagen – glesa ut så snart som möjligt
 - Minska dosen gestagen – Mirena®-spiral
 - Byte av gestagen

26

UMEÅ UNIVERSITET


Begränsad delning

BRÖSTPÅVERKAN AV MHT

- Mammografisk täthet är en oberoende riskfaktor för bröstcancer
- Individuell respons på hormonell påverkan av mammografisk täthet
- Hormonellt medierad mammografisk täthet beror på ökad proliferation och påverkad apoptos
- Association mellan bröstspänningar och mammografisk täthet, särskilt uttalat för kombinationer med NETA kont. komb.
- Kombination CEE/SERM (bazedoxifen) används t.ex i USA. Ger ej mammografisk täthet eller bröstspänningar.

Lundström et al. AJOG 1999; Climacteric 2001; Fertil Steril 2006.

27




 UMEÅ UNIVERSITET

Begränsad delning

RÅD VID BRÖSTSPÄNNINGAR ELLER PÅVISAD MAMMOGRAFISK TÄTHET

- Undvik kontinuerlig kombinerad regim
- Lägsta effektiva östrogendos
- Glesa ut gestagentillägget till 3 månader alt. kombinera med Mirena®
- Tibolon har visat sig ge mindre påverkan på mammografisk täthet men bedöms ha samma långtidsrisker som annan MHT avseende BC
- Kombinationer med bioidentiskt progesteron har visat mindre påverkan men det finns inte evidens för att bröstcancerrisken är lägre

28



 UMEÅ UNIVERSITET

Begränsad delning

ALTERNATIVA BEHANDLINGAR MOT VMS

SSRI/SNRI

- Bäst evidens för effekt av escitalopram, 10-20 mg, och desvenlafaxin, 37,5 mg
Nelson 2006, Freeman 2011, Pinkerton 2013, Joffe 2014, Guthrie 2015

Akupunktur

- RCT svåra att utföra, viss effekt visad
Befus 2018


Fytoöstrogener

God effekt men långtidsrisker okända
Rienks 2017, Glisic 2018

Fysisk aktivitet/styrke träning

Berin 2019, Nilsson 2023

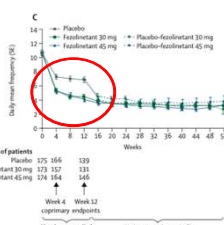
29



 UMEÅ UNIVERSITET

Begränsad delning

NYTT LOVANDE ALTERNATIV FÖR BEHANDLING AV VMS MEN....



Number of patients	Placebo	Fosfotriant 30 mg	Fosfotriant 45 mg	Placebo-Fosfotriant 45 mg
Week 4	175	157	174	166
Week 12	166	157	164	158

Lederman et al. Lancet 2023

- Veoza® 45 mg dagl godkänd i Sverige dec -23
- Selektiv neurokinin 3 (NK3)-receptorantagonist
- Östrogen har liknande effekt på bindning av neurokinin B i hypothalamus
- EMA larmar 13 jan -25 för DILI vid användning av Veoza, monitorering av transaminaser rekommenderas

30

UMEÅ UNIVERSITET

KVINNOR SOM INTE KAN ELLER VILL ANVÄNDA MHT BÖR FÅ INFORMATION OM ATT:

- Rökning, alkohol, kaffe och fetma förvärrar VMS
- Fysisk aktivitet har viss effekt på VMS och minskar även risk för hjärtkärlsjukdom och cancer
- Fytoöstrogener, t.ex silverax, ökar sannolikt risken för endometriecancer men långtidsstudier saknas
- Kosten kan ha betydelse men bra studier saknas
- Lokal östrogenbehandling mot urogenital atrofi medför inga risker och kan användas även efter tidigare bröstcancer
- Se upp med alternativa behandlingar som marknadsförs av oseriösa och okunniga aktörer

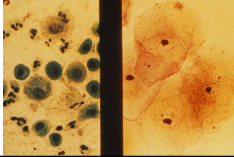
31

UMEÅ UNIVERSITET

UROGENITAL ATROFI

- Torrhet, dyspareuni, klåda (starkt underlag för orsakssamband)
- Dysuri, urinrängningar, inkontinens (måttligt underlag för samband)
- Urinvägsinfektion (måttligt underlag för samband)
- Ca 50% av kvinnor >50 år har besvär
- Debuterar senare än VMS
- Livslånga besvär med viss variation
- Östrogen lokalt är effektiv behandling

Läkemedelsverket 2022



32


UMEÅ UNIVERSITET

KONKLUSION

- För många kvinnor är klimakteriet positivt – att slippa blödningar, menssmärtor, önskad graviditet/preventivmedel, PMS och andra menstruationscykelbundna tillstånd
- MHT är effektivt mot VMS, förbättrar sömn och allmän livskvalitet – kvinnor med VMS bör erbjudas MHT efter evidensbaserad information om för- och nackdelar
- Vid start före 60 års ålder ger MHT skydd mot hjärtkärlsjukdom, att dö i hjärtkärlhändelse samt skydd mot osteoporosrelaterade frakturer
- MHT ökar risken för trombos (kort sikt) och bröstcancer (lång sikt)
- Allmänna livsstilsråd bör ges i samband med MHT-förskrivning och vid uppföljning i syfte att förbättra kvinnors hälsa generellt
- Ingen kvinna ska behöva ha besvär av torra slemhinnor i underlivet
 - Lokal östrogenbehandling finns receptfritt
 - Obs! Vid samtidig behandling med aromatashämmare är endast Blissel (50 µg östriol) godkänt

33

UMEÅ UNIVERSITET Begränsad delning



Tack för uppmärksamheten!
Frågor?
