

Frågor kring naturlig progesteron till Endokrin ARG

En sammanställning av all information som har inkommit till Endokrin ARG senaste veckorna

Fråga från POS ARG:

Hej!

Jag tog upp frågan på föregående POS ARG och vi kom fram till att skriva till endokrin arg.

Vi möter en växande skara patienter som kommer med frågor och har lästa Mia Lundströms bok kaos i kvinnohjärnan alt står i kö till den privata mottagningen **Hormonelle** i Sthlm och har köpt progesteronkrämen Progester-all via nätet. Vad vet vi om progesteronkrämen och denna nya väg?

Vänliga vår hälsningar,

Pia Klevemark

Specialistläkare i gynekologi och psykiatri

Legitimerad psykoterapeut KBT

Gustavsbergs vårdcentral

Odelbergs väg 19

13440 Gustavsberg

T. Växel [08/12340000](tel:0812340000)

Egen tel [08/12339506](tel:0812339506)

hormonelle
läkarmottagning



Från obalans till balans

Det första besöket hos oss på Hormonelle innebär ofta en stor lättnad. Problemen många kvinnor delar är varken inbillning eller en situation som ska accepteras. Tvärtom.

Funktionell behandling

Vi har specialiserat oss på kvinnors hälsa och välbefinnande, med fokus på hormonell balans. Hormoner i obalans orsakar mycket lidande för många kvinnor i alla åldrar. Orsaken till symtomen kan inte alltid upptäckas i ett blodprov och kan komma att förbises av läkare. Det är därför vi finns.

Vid ditt första besök börjar vi med att tillsammans kartlägga hur du mår för att försöka förstå varför du hamnat i den situation du är. Därefter får du genomgå läkarundersökning och provtagning för att utesluta sjukdom, eller om du först behöver behandla sjukdom. Utifrån de svar vi får lägger vi upp en personligt anpassad behandlingsplan för att få din hälsa och ditt välbefinnande i balans igen.

Angelica Lindén Hirschberg
sammanställning till Läkemedelsverket

Angående HRT med mikroniserat progesteron

Bröstsäkerhet

E3N-studien med 8 års uppföljning visade inte någon riskökning för bröstcancer med mikroniserat progesteron i kombination med östrogen RR 1.00 (0.83-1.22) medan syntetiskt gestagen i kombination med östrogen visade en signifikant ökad risk RR 1.69 (1.50-1.91) (Fournier et al Breast Cancer Res Treat 2008). En senare studie från E3N-kohorten (Fournier et al J Clin Oncol 2009) visade dock att kvinnor som började med kombinationen mikroniserat progesteron och östrogen i nära anslutning till menopaus och fortsatte i > 5 år hade en signifikant ökad risk (5-10 års medicinering: HR 1.47 (1.11-1.95), >10 års medicinering: HR 1.92 (1.34-2.74). De som däremot började > tre år efter menopaus hade ingen ökad risk.

Enligt min bedömning finns det än så länge ingen evidens för att östrogen i kombination med progesteron är mer bröstsäkert än med gestagen. Det är fortfarande oklart om det föreligger faktiska skillnader mellan progesteron och gestagen eller om det är klasseffekter som vi ser och som är beroende på dos och regim. In vitro studier indikerar dock att en ökad bröstcancerrisk med gestagener kan bero på deras glukokortikoidaktivitet medan progesteron inte binder till glukokortikoidreceptorer i bröstet (Gompel Climacteric 2012). Ytterligare kliniska studier krävs för att svara på om mikroniserat progesteron är bröstsäkert.

Endometriesäkerhet

EPIC-studien omfattande 115 474 kvinnor med uppföljningstid 9 år visade att HRT med mikroniserat progesteron ökar risken för endometriecancer (HR 2.42 (1.53-3.83) medan HRT med kontinuerlig gestagenmedicinering minskar risken (HR 0.24 (0.08-0.77) (Allen et al Am J Epidemiol 2010). I denna studie var det dock oklart med dos och regim av mikroniserat progesteron. Två äldre randomiserade studier som PEPI-studien med 596 kvinnor och 3 års uppföljning (The Writing Group for the PEPI trial JAMA 1996) samt en annan med ca 300 kvinnor och 18 månaders uppföljning (Jondet et al Mturitas 2002) visade dock ingen ökad risk för endometriecancer med mikroniserat progesteron och östrogen. Jag bedömer att med tillgängliga data är endometriesäkerheten inte klarlagd för mikroniserat progesteron och östrogen.

Stockholm 2013-02-22
Angelica Lindén Hirschberg

Marie Bixo

Funderingar kring progesteron-krämen

Det är oklart hur mycket av progesteron-krämen som tas upp till cirkulationen.

Marie Bixo

Professor in Obstetrics and Gynecology

Senior Consultant

Karolinska Institutet

Hans Frykman

Tack för att ämnet "naturligt progesteron" tas upp av endokrin-ARG. Det finns många kvinnor som skaffat sig kunskap på nätet och som envist önskar endast naturlig progesteron.

De har dock stora problem få hjälp av svenska gynekologer, få har skaffat sig kunskap. De mycket få gynekologer som satt sig in i problematiken blir överbelastade med förfrågningar. De hjälper så gott de kan patienterna med att licensförskriva progesterontabletter (vilket är mkt enkelt!) – men de räcker inte till för efterfrågan.

Det framhålls ofta att endometriesäkerheten inte kan garanteras. De studier som visar på en lägre risk för bröstcancer avfärdas också som otillförlitliga eftersom inte statistisk signifikans nås. Allt känns märkligt när många andra europeiska länder – Tyskland – Österrike – Frankrike t.ex. har just kombinationen östrogen (helst dermalt) + naturligt progesteron som standardbehandling. Metoden rekommenderas av framstående forskare/professorer som "the method of choice" med lägst risk för både bröstcancer och CVD. Doseringen ej svår, finns på nätet för tabletter/vagitorier medan man ej anser dermalt progesteron tillräckligt säkert för endometriet. Enda progesteronstudien jag känner till från Sverige är Elisabeth Darjs avhandling, där progesterontabletter visade god säkerhet.

Efter WHI-studien satsas ej på studier i samma omfattning som tidigare, vilket medför att statistisk signifikans blir svår nå – det är nu mest case-control o kohortstudier och ej randomiserade studier.

De studier som hittills mest refereras när det gäller bröstcancerrisken är ju den finska - Lyytinen m.fl.med dydrogesteron –och E3 N-studien från Frankrike med både progesteron och dydrogesteron– den senare i en första och en andra uppföljande studie av de drygt 80.000 kvinnor som fanns med från starten. Här var det ju klara skillnader i bröstcancerrisken gentemot syntetiska gestagener, det enda som erbjuds i Sverige och där risken också är statistiskt signifikant. (Progesteron och dydrogesteron(Duphaston) är kan båda betraktas som "naturligt progesteron").
Hälsningar! Hans Frykman

Göteborgserfarenhet

FRÅGENUMMER: 2690-2692

FRÅGEDATUM: 2012-01-02

SKRIFTLIGT SVAR: 2013-02-20

Till

Karin Sundfeldt

Läkemedel

Progesteron

Gäller

Terapi / dokumntation

Fråga

1.) Har progesteron samma endometrieskyddande effekt som gestagen när den ges som hormone replacement therapy till postmenopausala kvinnor?

2) Enl. den stora WHI studien från USA så gav ett tillskott av gestagen riskökning för bröstcancer. Påverkar även progesteron risken för att utveckla bröstcancer?

3) Hur ska progesteron bäst administreras? Vaginalt eller per oralt? Sekventiellt eller kontinuerligt?

Bakgrund

Enligt frågeställaren uppstår av och till en diskussion på avdelningen, oftast påkallad av patientförfrågningar angående vad som vardagligen kallas för bioidentiskt eller naturligt hormon för ersättning vid klimakteriet. Som östrogen vid HRT (hormon replacment therapy) kan det naturliga 17β -östradiol användas. För den gestagena effekten används framför allt syntetiskt progesteron (gestagen) i olika beredningsformer för HRT vid klimakteriet.

Vidare nämner frågeställaren att: "Det finns vaginalt progesteron som bara används vid IVF. I Stockholm finns en privat klinik Hormonelle som använder vagitorier progesteron 400mg, extempore beredning från Apoteket och licenserat tabl progesteron 100 mg/tabl."

Tack för din fråga!

Då begreppet gestagener/progestagener skiljer sig i definition mellan olika källor kommer svaret nedan följa nomenklaturen för progesteron och dess syntetiska varianter rekommenderad av North American Menopause Society. Nomenklaturen är definierad i löpande text.

Svar

Progestagener definieras som substanser vilka omvandlar östrogenuppbyggt endometrium till ett sekretoriskt endometrium och de delas in i naturliga, vilken innefattar endast progesteron, och syntetiska, även kallade progestiner. Den sistnämnda gruppen inbegriper ett flertal olika syntetiska varianter vilka är strukturellt relaterade till antingen progesteron eller testosteron. De strukturella olikheterna mellan progestagenerna ger upphov till skillnader i biologisk aktivitet, både farmakokinetiskt och farmakodynamiskt. Ett exempel på en mycket viktig farmakodynamisk skillnad är att progesteron, till skillnad från några av progestinerna, inte kan binda till androgen receptorn och därmed inte orsaka androgena bieffekter. Affiniteten till androgenreceptorn skiljer sig dock mellan de olika progestinerna. För mer detaljerad information om farmakodynamik och kinetik mellan olika progestagener se review [1].

Till skillnad från de flesta progestiner har progesteron en mycket låg biotillgänglighet, under 5% av en oral dos väntas nå cirkulationen. Detta beror på en mycket hög första passagemetabolism i levern men också på ett dåligt upptag då progesteron administreras i kristallin form. Om progesteronkristallen först bryts ned till små

partiklar, mikroniseras, ökar absorptionen markant. Halveringstiden varierar mellan olika progestagener från 8 timmar till över 50 timmar. För progesteron hamnar denna siffra på 16-18 timmar. [1]

Progesteron, fördelar och risker jämfört med progestiner

Litteraturen är mycket sparsam vad gäller kliniska studier vilka direkt jämför progesteron med olika progestiner. Några mindre randomiserade studier och prospektiva kohorter har dock publicerats och redovisas nedan.

Endometriskyddande effekt av progesteron och gestagener.

Östrogenbehandling ökar risken för endometrie-cancer men minskar risken till normal nivå eller lägre om östrogenbehandlingen kombineras med progestagener. [2] I PEPI-studien (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) jämfördes endast östrogen med östrogen i kombination med MPA (medroxyprogesteronacetat), givet antingen kontinuerligt eller sekventiellt, och östrogen i kombination med mikroniserat progesteron. Studien visade en likvärdig skyddande effekt på endometriet i samtliga progestagen-behandlingsgrupper. [3]

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (n=115474) visade på en ökad endometrie-cancer risk vid behandling med östrogen. Risken var lägre vid tillägg med progestagen, även om de olika progestagenerna skiljde sig åt. Minst skyddande effekt hade mikroniserat progesteron. Författarna anser dock att till följd av det låga antalet progesteron-användare kommer ytterligare studier behövas [4]

Riskökning för bröstcancer vid behandling med progesteron

Flera studier har belyst risken för att utveckla bröstcancer vid behandling med hormone replacement therapy, däribland flertalet case-control studier och kohorter vilka har visat en ökad risk för bröstcancer vid östrogenbehandling ensamt eller i kombination med en progestagen [5]. Den stora (n>16000) randomiserade studien Women's Health Initiative (WHI) visade en association mellan behandling med östrogen i kombination med MPA och ökad incidens av invasiv bröstcancer och mortalitet i bröstcancer. Studien var dock begränsad till behandling med MPA [6] och utöver WHI studien har inga andra stora randomiserade studier rörande progestagener och bröstcancerutveckling återfunnits.

I den franska kohortstudien E3N undersöktes olika gestageners inverkan på risken för att utveckla bröstcancer. I denna framkom att östrogen ensamt uppvisade en liten ökad relativ risk $RR=1,29$ {1,02-1,65} men i kombination med progesteron alternativt dydrogesteron uppvisades ingen ökad relativ risk för utveckling av bröstcancer (östrogen med progesteron $RR=1,00$ {0,83-1,22} alt med dydrogesteron $RR=1,16$ {0,94-1,43}). Övriga undersökta progestiner i kombination med östrogen uppvisade en ökad relativ risk för bröstcancer och den sammanslagna relativa risken för dessa progestiner var 1,69 {1,50-1,91}.

Två år efter avslutad kombinationsterapi kunde inte längre någon skillnad i relativ risk ses mellan olika kombinationsterapier. [7]

I en mindre (n=77) prospektiv randomiserad studie jämfördes behandling med kombinationen konjugerat ekvint östrogen och MPA med kombinationen perkutant östrogen och oralt mikroniserat progesteron. Behandlingen pågick under endast två månader och föregicks samt avslutades med bröstbiopsier. Medan behandlingen med syntetiskt hormon inducerade en ökad proliferation av bröstepitelceller, kunde en dylik induktion av proliferation inte ses i gruppen som behandlats med perkutant östrogen i kombination med progesteron. [8] Eftersom även östrogenet skiljde sig mellan grupperna går det inte dra någon direkt slutsats om progesteronets inverkan på resultatet. Studiens korta behandlingstid och dess mätning av proliferation av bröstepitel som en markör för ökad risk för bröstcancerutveckling är ytterligare orsaker till att en konklusion angående progesteronets effekt på bröstcancerutveckling är svår att dra från studien.

Påverkan på hjärtkärl vid behandling med progesteron

Inga långtidsstudier där progesteron och progestiner jämförs med avseende på insjuknande i kardiovaskulär sjukdom har återfunnits. Det finns dock jämförande studier på några kardiovaskulära riskfaktorer, däribland PEPI studien i vilken patienter behandlade med progesteron hade högre HDL-kolesterolvivåer än de med MPA. Progesteron och de mindre androgena progestinerna skulle också kunna ha en mer positiv inverkan på hemostatiska systemet (mindre trombosbenägenhet). För mer information angående progesteron och progestiners påverkan på hjärtkärlsjukdom se review av Stanczyk et al. [1].

Administration av progesteron (vaginalt/peroralt, sekventiellt/kontinuerligt)

Endast en studie som jämför vaginal med oral administrering av progesteron har återfunnits. I studien testades vaginal och oral administrering av progesteron i två olika doser, 100 och 200 mg per dag under 11 dagar per 28 dagars cykel tillsammans med transdermal östrogenbehandling. Ingen skillnad mellan grupperna i tjocklek på endometriet kunde påvisas. Däremot sågs en bättre blödningskontroll hos de som behandlades med vaginalt progesteron och amenorrhé var mer frekvent hos kvinnor i högdosgruppen [9].

Mindre studier som testat olika former och koncentrationer av mikroniserat progesteron via vaginal administrering har publicerats de senaste tio åren [10-13]. Intresset för vaginala beredningar beror på att vaginal administrering av progesteron har visat sig ge högre koncentrationer i endometriet och lägre i cirkulationen än vid oral administrering. Detta tros bero på det rika vaskulära nätverket kring endometriet varvid progesteronet absorberas i uterus och endometriet, vilket leder till hög uterin förstapassageeffekt (för review se [14]). I studierna leder kontinuerlig administrering av vaginala progesteronkapslar [10] eller progesterongel [11,12] till endometriatrofi och behandlingen med vaginala kapslar påvisade även avsaknad av hyperplaci trots östrogenbehandlingen [10]. I en icke randomiserad studie vilken fokuserade på blödningsbenägenheten ledde sekventiell behandling med 4% progesterongel som

förväntat till bortfallsblödning medan kontinuerlig behandling ledde till amenhorre hos 80% av kvinnorna [13]. Ingen av grupperna hade ökad tjocklek av endometriet jämfört med baseline.

Sammanfattning

Kunskapen kring progesterons effekt och bieffekter i jämförelse med olika progestiner är idag mycket begränsad. Även om det finns studier som stöder att progesteron har en endometrieskyddande effekt vid HRT, tyder en studie på att progesteronets skyddande effekt är lägre än för många progestiner. Samtidigt finns data som pekar åt att progesteron skulle kunna ha en lägre risk för utveckling av bröstcancer och ha en mer fördelaktig profil gällande kardiovaskulära riskfaktorer än de mer androgena progestinerna. Några större randomiserade studier har dock inte återfunnits och den data som finns idag är därför inte konklusiv.

Progesteron har en låg biotillgänglighet på grund av hög första passagemetabolism och flera små studier med vaginala beredningar har därför genomförts vilka ökar effekten på endometriet samtidigt som det systemiska upptaget minskar. Litteraturen är dock idag allt för sparsam för att kunna konkludera progesteronets roll i HRT och de regionala terapiråden för HRT är därför progestiner förstahandsval.

Sara Sjöberg / utredare
kontrasignerare
Leg Apotekare, Med Dr

Magnus Axelsson /
Specialistläkare i Klinisk
farmakologi, Med Dr

Referenser

(1) Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocr Rev.* 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]

(2) [Beral V](#), [Bull D](#), [Reeves G](#); Million Women Study [Collaborators](#). Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.

(3) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996 Feb 7;275(5):370-5.

(4) [Allen NE](#), [Tsilidis KK](#), [Key TJ](#), [Dossus L](#), [Kaaks R](#), [Lund E](#), [Bakken K](#) et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010 Dec 15;172(12):1394-403.

- (5) [Chlebowski RT](#), [Anderson GL](#). Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. [J Natl Cancer Inst](#). 2012 Apr 4;104(7):517-27.
- (6) Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. [JAMA](#). 2002 Oct 20;288(15):1684-92.
- (7) [Fournier A](#), [Berrino F](#), [Clavel-Chapelon F](#). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. [Breast Cancer Res Treat](#). 2008 Jan;107(1):103-11.
- (8) Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, Söderqvist Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. [Fertil Steril](#). 2011 Mar 1;95(3):1188-91
- (9) [Di Carlo C](#), [Tommaselli GA](#), [Gargano V](#), [Savoia F](#), [Bifulco G](#), [Nappi C](#). Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. [Climacteric](#). 2010 Oct;13(5)
- (10) [Cicinelli E](#), [de Ziegler D](#), [Alfonso R](#), [Nicoletti R](#), [Bellavia M](#), [Colafoglio G](#). Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study. [Fertil Steril](#). 2005 Jun;83(6):1859-63
- (11) Noé G, Sitruk-Ware R, Zegers-Hochschild F, Variano B, Montero JC, Arriagada P, Li A, Stanczyk FZ, Felix JC, Mishell DR, Croxatto HB. Endometrial effect of progesterone delivered by vaginal rings in estrogen-treated postmenopausal women. [Climacteric](#). 2010 Oct;13(5):433-41.
- (12) Cicinelli E, de Ziegler D, Galantino P, Pinto V, Barba B, Morgese S, Schonauer S. Twice-weekly transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. [Am J Obstet Gynecol](#). 2002 Sep;187(3):556-60.
- (13) [de Ziegler D](#), [Ferriani R](#), [Moraes LA](#), [Bulletti C](#) Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. [Hum Reprod](#). 2000 Jun;15 Suppl 1:149-58.
- (14) Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. [Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol](#). 2008 Apr;22(2):391-405.

ATC-kod/ Generiskt namn

G03DA04 / Progesteron

Viveca Odling, Läkemedelsverket

Det kommer många frågor till Läkemedelsverket angående "bioidentiska" hormoner, mest progesteron (och litet testosteron) och det verkar främst handla om kvinnor i "klimakterieålder". När det gäller progesteron som komplement till östrogen som HRT finns ingen etablerad dos eller dosering som kan svara på frågan om endometrieskydd. Det finns någon studie (fransk tror jag) som talade för att bröstcancerrisken möjligen är mindre med progesteron än med gestagen men om jag minns rätt var resultaten långt ifrån statistiskt signifikanta.

I mitt letande efter fakta på nätet hamnade jag på en läkarmottagning i Stockholm som heter Hormonelle som på sin hemsida antyder att en massa olika symptom beror på hormonstörningar och således kan botas av bioidentiska hormoner. Mottagningen leds av en leg läk/biokemist och en undersköterska och känns inte så seriös. Och stöds av en barnmorska som arbetat i USA och skrivit en bok om värdet av "bioidentiska" hormoner.

Har Endokrin-ARG tagit upp frågan om hur professionen ser på progesteron som endometrieskydd?? Och oseriösa hormonbehandlingar??

Viveca Odling

Hilde Löfqvist

Jag har i flera år arbetat med Progesteron kliniskt på ett "seriöst sätt", nämligen fått licens beviljat från läkemedelsverket på peroralt Progesteron i kapslar á 100 mg, (Firma Kade/Besins, "Utrogest").

Mina kunskaper om ämnet har jag hämtat på kongresser och kurser i Tyskland, där många av Tysklands ledande forskare, professorer och kliniker inom ämnet "Menopaus" har redogjort om forskning och klinisk användning av mikroniserat Progesteron oftast i kombination med transdermalt östrogen (östradiol) mot klimakteriebesvär.

Mina referenser är t.ex.

Prof Alfred Mueck, Kvinnokliniken Tübingen, Tyskland

Prof. Bernd Kleine-Gunk, Euro-Med-Clinic, Fürth

Prof. Alfred Wolf, Dresden International University

Doc. Alexander Römmler, München

Prof. Johannes Huber, Wien

För att nämna några kända namn som står bakom detta.

Tyvärr har jag alltid fått söka licens för varje enskild individ eftersom "Utrogest" inte finns marknadsförd i Sverige.

Jag har i alla dessa år noggrant följt dessa patienter med gyn us och vaginalt ultraljud, v.b.endometriebiopsi. Jag har hittills inte haft några problem alls med dessa patienter.

När du nu tar upp endometrieskydd, så finns det mycket väl klart dokumenterat.

Jag har utarbetat en skrivelse om Progesteron på begäran av läkemedelsverket som jag skickade 17/1 2013 till läkemedelsverket för att motivera mina licensansökningar ytterligare. Tyvärr har jag inte fått svar från läkemedelsverket än.

Denna skrift är granskad av Prof. Bo von Schoultz, Prof Eva Rylander och Prof.Tord Naessén och Dr. Hans Frykman

Jag är kliniker, inte forskare, men just därför kan jag säga att jag har sedan 2005 ganska mycket klinisk erfarenhet vad som gäller behandling med mikroniserad Progesteron som komplement i klimakteriebehandling.

Det är väldigt viktigt att vi inom professionen sprider kunskap om nya och moderna vältolererade behandlingsmetoder för våra patienter, men skyddar patienter från oseriösa rådgivare på nätet och på annat håll.

Jag bifogar min skrift om progesteron.

Jag hoppas att detta kan bidra till att Progesteron kan förskrivas av flera gynekologer i landet i framtiden, och utan problem!

Bästa hälsningar

Hilde Löfqvist

Gynekolog

Hildes Praktik AB

Strandstigen 11

641 93 Katrineholm

[0150 78988](tel:015078988)

privat: [070 2029445](tel:0702029445)

hilde.lofqvist@hildespraktik.se

Om Progesteron, Hilde Höfqvist

Bakgrund:

Progesteron är ett hormon som ursprungligen hittades i corpus luteum i ovarier hos däggdjur. Hos dräktiga djur uppstod missfall om corpus luteum togs bort. Hormonet visade sig identiskt med kvinnans progesteron och kallas därför även **"naturligt" progesteron eller, främst i USA, "bioidentiskt" progesteron**. Ursprungligen framställdes progesteron ur dräktiga djurs ovarier, en mycket dyr process, tills forskare lyckades att framställa Progesteron ur roten till en växt, Mexikansk Wild Yam, som innehåller Diosgenin, en s.k.precursor för Progesteron. I människan kan inte förtäring av själva Yamsroten ge några Progesteroneffekter eftersom människan saknar enzymer som omvandlar Diosgenin till Progesteron.

Syntesen av Progesteron kom igång i större skala, men det var dock svårt att använda kliniskt p.g.a. dålig och ojämn resorption från tarmen. Först på 80 talet lyckades det att framställa en kapsel med **mikroniserat naturligt Progesteron** i olja som kunde tas per os. (Ref.: J.Jyn. Obstet. Biol Reprod 1982:11:355-363)

Genom bestrålning av progesteron med ultraviolett ljus fick man redan på 1950 talet fram en racemform med stabil resorption och samma goda biologiska effekt, **Dydrogesteron**. Denna produkt såldes i Sverige fram till 2010 under namnet **Duphaston**, främst mot mensvärk. Det ingår som klimakteriemedicin kombinerat med östrogen i många länder. I Sverige gjordes ingen ansökan om indikation klimakteriemedicin, och därför drogs preparatet in 2010 p.g.a. svag försäljning och obefintlig marknadsföring.

Nya modifieringar av progesteronmolekylen ledde till s.k. **"syntetiska gestagener"** – till skillnad från det naturliga progesteronet, dit även dydrogesteron kan räknas. De nya hormonerna hade mycket goda och stabila egenskaper vad gäller pris, effekt och resorption, och blev dominerande på marknaden. De främsta exemplen är **Norethisteron (NETA)** och **Medroxyprogesteron (MPA)**. De användes sedan länge tillsammans med östrogener i p-piller och kombinationer speciellt framtagna för klimakteriebesvär, men även andra gynekologiska indikationer.

Hormone replacement therapy (HRT)

Behandlingen av klimakteriebesvär med HRT började på 60 talet, ökade långsamt och stadigt under 70 talet och nådde sitt maximum i slutet av 1990 talet. Många av de vetenskapliga rapporterna som kom på 1990 talet talade för övervägande positiva effekter av HRT, beträffande livslängd, livskvalitet, osteoporos, hjärt-kärlsjukdomar,

blodfetter, demens, leder, och andra degenerativa sjukdomar (t.ex.:Ettinger B et al Reduced mortality associated with long term postmenopausal therapy Obstet Gynecol 1996, 87:6-12)

Med många positiva studier som stöd startades 1993 den s.k. "WHI studien", som avbröts i förtid, och vars resultat publicerades 2002 (Roussow JE et al: Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women, Principal Results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial, JAMA 2002, 288(3):321-333)

Endast prospektiva randomiserade studier ingick. Den första studien jämförde konjugerade östrogen (CEE) och progestin mot placebo hos kvinnor med livmodern kvar, och den andra studien enbart konjugerade östrogen (CEE) mot placebo hos hysterektomerade kvinnor. I studien visades klara skillnader i behandlingen med östrogen ensamt jämfört med kombinationen östrogen/gestagen, i detta fall MPA, beträffande hjärta/kärl, stroke och venös tromboembolism, samt bröstcancer. I gruppen med enbart östrogen minskade lite överraskande risken för bröstcancer till RR 0,77, medan risken för bröstcancer ökade signifikant i gruppen med kombinationsbehandling (CEE+ MPA) jämfört med placebo: RR 1,34 (motsvarar en ökning av 8 fall per 10 000 kvinnor per år). Dessutom visades att med den kombinerade behandlingen minskade en del av de positiva effekter östrogen hade på hjärta/kärl, resulterande i fler fall av stroke och hjärta/kärlhändelser än förväntat. Detta i kombination med bröstcancerfynden gjorde att studien avbröts i förtid efter ca 8 år. Positivt i studien var att tarmcancer och frakturer minskade med hormonbehandlingen.

Klimakteriebehandling efter WHI:

Rapporten mer eller mindre chockade världen, och östrogenanvändningen minskade dramatiskt trots studiens ganska allvarliga brister. Så småningom har allt mer kritik framkommit mot WHI studien, främst att genomsnittsåldern för de deltagande kvinnorna var 63 år, medel BMI 28, i 34% BMI >30, en tredjedel hade behandling för hypertoni, och framför allt gavs HRT till kvinnor som hade passerat menopausen för länge sedan (>10 år).

Enligt dagens uppfattning var många "för gamla" för starten med HRT. I WHI studiens kölvatten publicerades flera undersökningar och uppföljningar. I den stora metaanalysen (30 clinical trials) av S Salpeter visas att HRT reducerar risken för kvinnor att dö i förtid signifikant (OR 0,61) om de börjar med hormoner före 60 års åldern, men inte efter 60 (OR 1,03) Ref:: S.Salpeter et al J Gen Int. Med.19:791-804 (2004)). Efter en femårig uppföljning av WHI och justering för ålder visades att om kvinnorna började före 60 år minskade den totala risken för att dö med 30 procent (Rossouw JAMA 2007)

Man har under senare år observerat att naturligt progesteron och syntetiska progestagener skiljer sig åt från varandra i sin biverkningsprofil, särskilt beträffande bröstcancer.

Från Frankrike publicerade Fournier et al. 2005 en stor epidemiologisk studie, E3N-EPIC med 80377 kvinnor. (EPIC=European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), med fokus på cancer och nutrition. (Fournier A. et al Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC kohort Int.J Cancer 2005;114(3): 448-454). Uppföljning kom 3 år senare av Fournier

A. et al: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N-cohort study *Breast Cancer Res Treat* 200; 107(1):103-111.

Dessa studier visade att bröstcancerrisken var ökad i gruppen HRT med syntetiska progestagener redan från behandlingsstarten. Däremot fanns ingen riskökning med naturligt progesteron (oftast med transdermalt östradiol) de första 5 åren. Efter dessa första fem åren steg risken något men hela tiden mindre än för de syntetiska gestagenerna. Dydrogesteron hade nästan lika goda resultat som naturligt progesteron, särskilt vid längre bruk än 5 år. Sedan ca 8 år har det kommit alltfler internationella studier som visar progesteronets fördelar jämfört med syntetiska gestagener, särskilt i kombination med transdermalt östrogen. Detta är diskuterat och metoden rekommenderas bl.a. i skriften: Consensus Nov 2011 Österr. Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie.

Särskilt väl belyses fördelarna av Prof.A.O.Mueck, Univ.klinik Tübingen, Tyskland, i "Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone, *Climacteric* 2012;15 (Suppl 1) :11-17: Utöver den lägsta risken för bröstcancer gav kombinationen ingen ökning av den andra allvarliga biverkningen vid klimakteriebehandlingen, nämligen trombos och stroke, och ett visst skydd för hjärta/kärl händelser.

Endometriesäkerheten med Progesteron kommer ofta upp till diskussion i dessa sammanhang. NETA och MPA har en mycket väl dokumenterad säkerhet med minskning av risken för corpuscancer jämfört med icke användare. Studier finns som ger betryggande säkerhet både för peroralt progesteron och dydrogesteron (The Writing Group för the PEPI Trial, *JAMA* 1996; 275 (5): 370-375)

Progesteron i mikroniserad form finns godkänt inom EMEA (EU) och FDA(USA).

Progesteron säljs via nätet som hudkräm, utan läkarrecept. Dess endometrieskydd är inte bevisat och det rekommenderas ej. (Ref. Docent A.Römmler, "Die Wahrheit über Hormone" s.135).

Den mest skonsamma behandlingen av klimakteriebesvär

De kvinnor som söker för klimakteriebesvär idag är ofta väldigt pålästa och har tagit fram mycket fakta via Internet om för- och nackdelar av HRT. Inte sällan begär de helt enkelt primärt behandling med naturligt "bioidentiskt" progesteron och säger direkt att de inte vill pröva standardpreparaten i Sverige. De vill undvika blodpropp samt minimera risken för bröstcancer. Som läkare kan man mycket väl förstå deras önskan, och det känns fel att inte gå dem till mötes. Deras uppfattning stämmer väl överens med vad som blivit alltmer tydligt de sista åren om fördelarna med just kombinationen transdermalt östrogen och naturligt progesteron kontra syntetiska progestagener, de enda som erbjuds i Sverige. Modellen har status av "vetenskap och beprövad erfarenhet" bland många erkända forskare i Europa även om kunskaperna och erfarenheterna i Sverige i begränsad.

I en del fall finns bakom licensansökan problem med prövade traditionella farmaka, och anförs då som motivation. Som exempel kan syntetiska progestagener ha gett humörpåverkan, en icke ovanlig biverkning, och då är det naturligt att förskriva Duphaston, som har minst påverkan på CNS av alla hormoner. Det kan också vara förstavalet till kvinnor med migrän och/eller PMS i anamnesen. Naturligt mikroniserat Progesteron kan även appliceras vaginalt om man vill undvika leverpassagen och härmed nedbrytningen till metaboliter (allopregnanolon). Vaginalt applicerat Progesteron används i andra sammanhang inom obstetrik och gynekologi, t.ex. inom

assisterad befruktning (ref.: Smitz J et al, Hum Reprod 1992; 7(2):168-175 och Tavaniotou A, Hum.Reprod Update 2000; 6(2):139-148) Å andra sidan har just Allopregnanolol (nedbrytningsprodukt av Progesteron och GABA agonist) en sederande och anxiolytisk effekt som kan vara önskevärd. (ref. Montplaisir J et al : Sleep in menopause., Menopause 20018(1):10-16

Man kommer dock ej ifrån huvudproblemet, nämligen dessa patienter som ej vill pröva standard behandling. Det är i dessa fall svårt ange negativ erfarenhet med tidigare behandling, om intolerans har upplevts o.s.v. Det är ju de önskemål/krav som riktas från Läkemeldesverket i samband med licensansökan. Önskemålet blir av naturliga skäl svårt att tillgodose vid dessa tillfällen.

Behandlingen med mikroniserat Progesteron ("Utrogest" eller "Utrogestan", 100 mg, Firma Kade/Besins) och Dydrogesteron ("Duphaston", 10 mg, Firma Abott) tillsammans med transdermalt östradiol förefaller enligt dagens aktuella kunskap vara den mest skonsamma klimakteriebehandlingen som kvinnor kan få. Detta ska ligga till grund för framtida licensansökningar för dessa preparat.

Katrineholm, den 17 januari 2013

Hilde Löfqvist, leg.läk., specialist i obstetrik och gynekologi

Hildes Praktik AB, Strandstigen 11, 641 93 Katrineholm tel 0150 78988

hilde.lofqvist@hildespraktik.se

Tornbjörn Bäckström

Några punkter om effekter av progesteronsmetaboliter på GABA receptorer som kan vidare utvecklas vid en diskussion. Kan de preparat vara beroendeframkallande?

Alkistis Skalkidou, en till referens

[Pharmacotherapy](#). 1996 May-Jun;16(3):453-7.

Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience.

[McAuley JW](#), [Kroboth FJ](#), [Kroboth PD](#).

Department of Pharmacy and Therapeutics, School of Pharmacy, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA.

Abstract

Historically, oral progesterone has been regarded clinically ineffective because of its poor absorption and rapid clearance. Recent evidence suggests that an oral micronized form of natural progesterone is readily absorbed, produces luteal phase serum concentrations, provokes an end-organ response, and has no detrimental effect on the lipoprotein profile. Thus it is considered by many to be an attractive alternative to synthetic progestin. We evaluated the effects of a single oral dose of micronized progesterone 300 mg in eight healthy postmenopausal women. The maximum serum concentration ranged from 15.72-625.98 ng/ml. The extent of absorption increased with increasing age. The reviewed literature and our data indicate considerable intersubject variability in the extent of progesterone absorbed after administration of oral micronized progesterone.

Frågeställningar har lyfts kring förskrivning av naturlig progesteron (NP) i Sverige.

Det föreslås att Endokrin ARG samordnar ett möte där man bjuder in föreläsare på ämnet samt kliniker som har daglig erfarenhet med patienterna som begär de preparat. Vi skulle annonsera mötet på Medlemsbladet, så att alla intresserade skulle kunna närvara.

Frågor:

-Tilltänkta punkter:

1. Sammanställning av studieresultat vad gäller användning av NP- effektivitet, säkerhet
2. Effekter på endometriet och måendet (brösten diskuterades för några år sedan)
3. Erfarenheter kring patient förfrågningar i Sverige
4. Läkemedelsverkets syn på dokumentationen liksom på licenssituationen

-Vilka bör bjudas?