

Preliminära SFOG-RÅD FÖR MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019

I nedanstående SFOG-råd används begreppet menopausal hormonbehandling (MHT) som en beskrivning av systemisk hormonbehandling som antingen består av östrogen kombinerat med gestagen eller enbart av östrogen.

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.

Sammanfattning

- Det är kvinnans subjektiva klimakteriesymtom och upplevelse av hur symtomen påverkar hennes livskvalitet som avgör om hon ska erbjudas behandling. I en eventuell diskussion om MHT bör också rådgivning ges om hälsosam livsstil, inklusive rökstopp och regelbunden fysisk aktivitet.
- För symtombehandling med MHT är risk-nytta förhållandet klart fördelaktigt om medicineringen initieras i nära anslutning till menopaus, dvs. före 60 års ålder alternativt inom 10 år efter menopaus.
- MHT är den mest effektiva och bäst dokumenterade behandlingen vid vasomotorsymtom och andra östrogenbristrelaterade symtom.
- MHT har också positiva effekter på livskvalitet, sömn, benmineralhalt, frakturrisik och hjärt-kärlsjukdom samt minskar risken för diabetes och total mortalitet.
- Kvinnor med tidig menopaus (före 45 års ålder) och prematur ovariell svikt (före 40 års ålder) ska erbjudas behandling med MHT åtminstone till förväntad menopausålder om inga kontraindikationer föreligger.
- Kontraindikationer för MHT är odiagnostiserad vaginal blödning, anamnes på bröstcancer, aktuell djup ventrombos eller lungemboli, aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt, samt allvarlig gall- eller leversjukdom.
- Peroralt östrogen har samband med ökad risk för djup ventrombos medan transdermal administrering av östrogen inte har det.
- Kombinationsbehandling (östrogen + gestagen) är associerad med en något ökad risk för bröstcancer efter mer än fem års medicinering medan östrogen enbart ger en betydligt mindre risk eller ingen riskökning alls. För eventuella skillnader i bröstcancerrelaterad mortalitet mellan gestagen och bioidentiskt progesteron i kombination med östrogen, vg. se bakgrundsdokumentet. Nya studier tyder på minskad risk för bröstcancerrelaterad mortalitet med MHT.
- Att initiera systemisk MHT hos kvinnor som är äldre än 60 år eller mer än 10 år efter menopaus rekommenderas inte på grund av större absoluta risker för hjärt-

kärlsjukdom, stroke, djup ventrombos och demens men kan övervägas utifrån den individuella kvinnans risk-nytta balans.

- Allmänt gäller att MHT ska individualiseras. Man bör ta hänsyn till ålder, tidpunkt för menopaus, kvinnans hälsorisker och preferenser för bedömning av den individuella risk-nytta balansen med MHT.
- Läkaren bör rekommendera en lämplig MHT-formulering med lägsta effektiva östrogendos och optimal administreringsväg samt erbjuda kvinnan regelbundna kontroller. Kvinnor som har livmodern kvar behöver MHT med gestagen.
- Beslut om att avsluta behandling bör tas efter noggrant övervägande av kvinnans preferenser och risk-nytta balans. Den tidigare rekommendationen om högst 5 års behandlingduration gäller inte längre.
- För symtom från urogenitaltrakten rekommenderas lågdos vaginal östrogenbehandling.

Systemisk behandling

Indikationer för systemisk MHT

- (1) Vasomotorsymtom (VMS): MHT rekommenderas som förstahandsbehandling om inga kontraindikationer föreligger.
- (2) Tidig menopaus / hypogonadism-hypoöstrogenism: MHT ska erbjudas kvinnor med tidig spontan eller kirurgisk menopaus (före 45 års ålder) samt kvinnor med prematur ovariell svikt (före 40 års ålder) upp till åtminstone normal menopausålder (cirka 52 år) förutsatt att inga kontraindikationer föreligger.
- (3) 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.

Kontraindikationer för systemisk MHT:

I allmänhet **bör MHT inte användas** till kvinnor med:

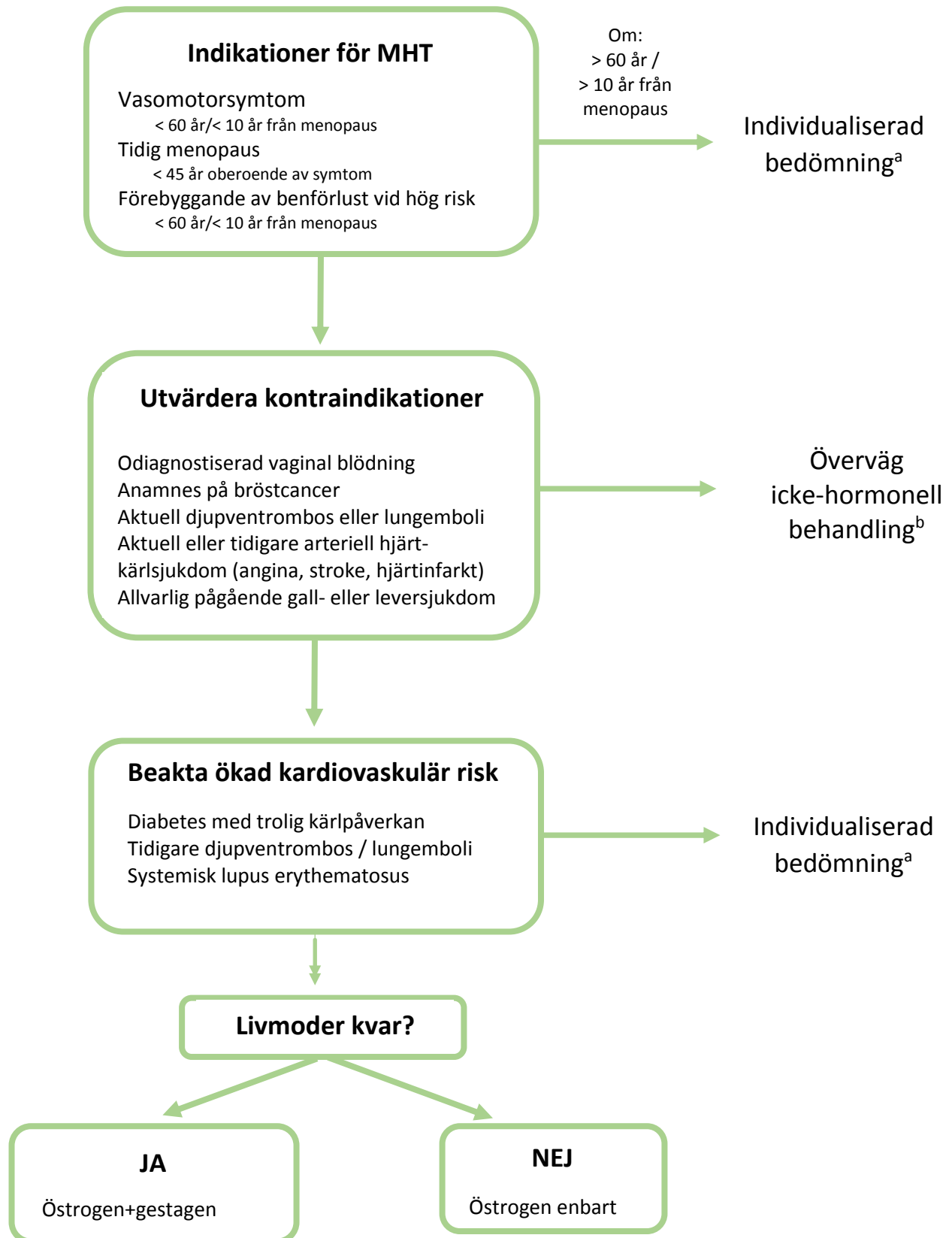
- (1) Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometriecancer
- (2) Anamnes på bröstcancer
- (3) Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
- (4) Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt
- (5) Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom

Försiktighet bör också iakttas hos kvinnor med:

- (1) Diabetes och trolig kärlpåverkan
- (2) Tidigare djup ventrombos eller lungemboli eller kända riskfaktorer för dessa, se vidare bakgrundstexten
- (3) Gallblåsesjukdom (gäller oral östrogenbehandling)
- (4) Tidigare endometriecancer, se vidare bakgrundstexten
- (5) Vissa övriga tillstånd^a

^a Östrogenbehandling kan förvärra astma, epilepsi, migrän, akut intermittent porfyri, systemisk lupus erythematosus, leverhemangiom och demens och bör därför användas med försiktighet vid dessa tillstånd.

Figur 1. Flödesschema för systemisk MHT



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

Start av behandling

Preparatval, regim, och dosering av systemisk behandling

- Preparat, regim, dosering och duration av MHT bör individualiseras i samråd med kvinnan. Man bör ta hänsyn till biverkningsprofil och säkerhetsinformation samt kvinnans hälsorisker och personliga preferenser. I Tabell 1 visas samtliga aktuella registrerade preparat för MHT i Sverige. För specifikt preparatval, var god se Regionala terapirekommendationer.
- Kvinnor som har livmodern kvar bör ha ett endometrieskydd och systemisk behandling måste därför alltid kombineras med ett gestagen i form av tablett, plåster eller spiral. Beträffande kroppseget progesteron, var god se Bakgrundsdocumentet.
- Sekventiell behandling rekommenderas till kvinnor som är perimenopausala eller tidigt postmenopausala, varefter kontinuerlig regim kan prövas.
- Gestagentillägg vid sekventiell behandling kan ges månatligen (12 dagar/månad) alternativt 4 gånger per år (14 dagar/var tredje månad).
- För kvinnor som kan tänka sig spiral är kombinationen östrogen och hormonspiral ett bra alternativ.
- Transdermala östradiolpreparat (plåster, gel, spray) är att föredra vid ökad risk för kardiovaskulär, metabol- och leversjukdom.

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 indicerat.

Uppföljning

- En första uppföljning för kontroll av symtomlindring bör ske efter ca 3 månader och kan göras per telefon.
- Återbesök med förnyad risk-nyttavärdering bör erbjudas med 1-2 års intervall. Kontroll av endometrietjockleken med ultraljud rekommenderas hos de som behandlas med mikroniserat progesteron eller dydrogesteron.
- Dos, regim och administrationsätt kan justeras efter behov och vid stigande ålder.
- Byte till transdermalt östrogenpreparat kan övervägas vid stigande ålder och/eller vid tillkomst av hjärt-kärlrisker och metabola risker.

Duration av behandling

- Beslut om avslutande av behandling bör tas efter noggrant övervägande av kvinnas preferenser och risk-nytta balans. Den tidigare rekommendationen om 5 års behandlingsduration gäller inte längre. Hos kvinnor äldre än 60 år bör beslutet om fortsatt behandling tas individuellt, efter bedömning av eventuella risker, persisterande symtom, förebyggande av fraktur och livskvalitetsaspekter.

TABELL 1. Aktuella registrerade hormonpreparat för systemisk MHT*För val av preparat, var god se Regionala terapirekommendationer*

Preparatnamn	Administrations form	Substans	Dosering
Östrogen enbart			
Estradot	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol	25 - 100 mikrog
Divigel	Gel, 1/dag	Östradiol	0,5 - 1 mg
Lenzetto	Spray, 1/dag	Östradiol	25 - 50 mikrog
Progynon	Tablett, 1/dag	Östradiol	1 - 2 mg
Femanest	Tablett, 1/dag	Östradiol	1 - 2 mg
Kombinationspreparat			
Sequidot, sekventiell	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol och NETA	50 mikrog/ 250 mikrog
Divina plus, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	2 mg/ 10 mg
Trivina, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	2 mg/ 20 mg
Novofem, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/1 mg
Femasekvens, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	2 mg /1 mg
Femoston, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och Dydrogesteron	1 mg + 1 mg/10 mg, 2 mg + 2 mg/10 mg
Estalis, kontinuerlig	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol och NETA	50 mikrog/ 250 mikrog
Indivina, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	1 mg/2,5 mg, 1mg/5 mg, 2 mg/5 mg
Activelle, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Cliovelle, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Noresmea, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Femanor, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	2 mg / 1 mg
Eviana, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	0,5 mg/0,1 mg
Angemin, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och DRSP	1 mg / 2 mg
Femostonconti, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och Dydrogesteron	0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg
Livial, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Tibolon	2,5 mg
Gestagener/Progesteron			
Mirena/Levosert	Spiral	LNG	20 mikrog/24t
Provera	Tablett	MPA	2,5-5/10 mg/d ^b
Primolut Nor	Tablett	NETA	2,5-5/10 mg/d ^b
Dydrogesteron ^a	Tablett	Dydrogesteron	2,5-5/10 mg/d ^c
Utrogest, Utrogestan ^a	Tablett/kapsel	Mikroniserat progesteron	100/200 mg/d ^d

^a Licenspreparat (maj 2019)^b Kontinuerlig/sekventiell regim. I sekventiell regim, används den dagliga dosen under 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året.^c Kontinuerlig/sekventiell regim i likhet med gestagen. I sekventiell regim används 10 mg dagligen under 12 dagar varje månad. I kontinuerlig regim används 2,5-5 mg dagligen.^d I sekventiell regim, används 200 mg under 12 dagar varje månad. I kontinuerlig regim används 100 mg dagligen

NETA=Norestisteron, MPA=Medroxiprogesteron, DRSP=drosiprenon, LNG=levonorgestrel

- Kvinnor med tidig menopaus eller prematur ovarialinsufficiens bör fortsätta behandling till minst normal menopausålder (52 år) och längre vid behov.

Avslutande av behandling

- Alltför tidiga utsättningsförsök riskerar att misslyckas och nyttan av upprepade, årliga utsättningsförsök kan därför ifrågasättas.
- Det finns ingen evidens för att risken för att klimakteriebesvären återkommer mer sällan vid nedtrappning av behandlingen jämfört med att sluta tvärt.

Positiva långtidseffekter med MHT

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

För referenser, var god se Bakgrundsdokumentet

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, död 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.

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 obehandlade kvinnor.

Frakturrisk

- 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.

Eventuella risker med MHT

- Risken för att insjukna i bröstcancer med MHT skiljer sig åt mellan olika regimer och preparat. Enbart östrogenbehandling har i den stora WHI-studien visat minskad risk för bröstcancer medan en del observationsstudier har visat en liten ökad risk. En något större risk för bröstcancer har däremot visats med kombinerad MHT och denna är troligen beroende av dos, duration och ingående östrogener och gestagener. Observationsstudier antyder lägre risk för bröstcancer med östradiol och mikroniserat progesteron jämfört med östradiol och gestagen. Uppföljning mer än 5 år visar dock en något ökad risk för bröstcancer även med kombinationen östradiol och mikroniserat progesteron.
- Ett antal observationsstudier visar en ökad risk för endometriecancer med östrogen i kombination med mikroniserat progesteron, medan kombinationer med syntetiska gestagener i kontinuerlig regim minskar risken jämfört med ingen behandling.
- Risken för djup ventrombos med peroral MHT är något förhöjd framför allt under de första 2 åren av behandlingen. Ingen riskökning finns dock påvisad med transdermal östrogenbehandling.

Andra icke-hormonella behandlingar

Andra icke-hormonella behandlingar inkluderar fysisk aktivitet, fytoöstrogener, SSRI och SNRI-preparat, yoga, mindfulness, akupunktur och aromaterapi (*var god se Bakgrundsdokumentet*).

Androgensubstitution

Var god se Bakgrundsdokumentet.

Speciella tillstånd

För kvinnor med prematur ovarialinsufficiens, tidig menopaus, ärftlighet för bröstcancer, anamnes av bröstcancer, endometriecancer eller ovarialcancer, diabetes, kardiovaskulära risker, metabolt syndrom, anamnes på djup ventrombos eller SLE, var god se Bakgrundsdokumentet.

Lokal behandling

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

Enda kontraindikation till lokal östrogenbehandling är idag adjuvant behandling med aromatashämmare hos bröstcancerpatienter. Övriga former av bröstcancer är inget hinder för lokal östrogenbehandling. Medicineringen bör dock ske i samförstånd med patientens onkolog. Studier pågår som utvärderar effekt och säkerhet av ultralåg dos av lokalt östriol till kvinnor som har haft bröstcancer och som behandlas med aromatashämmare.

Preparat

Nedanstående tabell visar registrerade preparat för lokal östrogenbehandling. Samtliga preparat har visat god effekt jämfört med placebo men effekten är dosberoende och östradiolpreparat är mer potenta än östriolpreparat, särskilt när det gäller urogenital slemhinnan.

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