

Minnesanteckning Endokrin-ARG 20 mars 2024

Alla hälsades välkomna!

Deltagare (allt från 10-340 minuter): Natalia Cruz, Hans Frykman, Anton Sommar, Ludmila Sokolova, Elisabeth Wikström, Cecilia Lundgren, Kristina Cederblad, Klara Thepper, Kerstin Gullberg, Kerstin Palm, Marika Hübinette, Rasmus Green, Carolina Brost, Gunilla Jensen, Hilde Löfqvist, Julia Slawinska, Anne Örtqvist, Susanne Sjöström, Alkistis Skalkidou, Hedvig Andersson, Karin Willstrand, Ivika Jakson, Marie Bixo, Sara Sandström, Katarina Lampén Mondzo, Agneta von Zweigbergk, Mats Hammar, Frida Hosseini, Runak Tariq, Anders Jormeus, Naomi Flamholc, Inger Sundström Poromaa, Cecilia Lundgren, Michelle Ek, Nina Sommerfeld, Elisabet Hjerpe, Anna Gustafsson, Maria Forslund, Karolina Moldeus, Rasmus Green, Lisa Bergendal, Tord Naessen, Angelica Lindén Hirschberg, Anna-Maria Iglesias, Simon Heron, Anna Simu, Hana Shabana, Linn Ekhed, Anna Sörsjö, Katarina von Bothmer Ostling, Hanna Rydberg, Panos Tsiartas, Emma Klingberg, Cecilia Stjernquist Desatnik, Piotr Slawinski, Anna-Clara Spetz Holm

Ej helt identifierade (kan vara dubletter om 2 enheter har använts): Therese, Cissi Iphone, Rebecca, Lisa (=Lisa Bergendal?), Zoom user

- 1) Natalia Cruz. Genomgång av reviderade riktlinjer för MHT 2021, dokument finns publicerat på <https://www.sfog.se/start/kunskapsstoed/gynekologi/endokrinologi/>
Revision är planerat under 2024-2025. Preparatlistan kommer uppdateras.

Att komma ihåg:

- Det är kvinnans subjektiva klimakteriesymtom och påverkan hennes livskvalitet som avgör om hon ska erbjudas behandling. Inga prover behövs hos kvinnor som är **äldre än 45 år**.
- Risk-nytta förhållandet klart fördelaktigt om medicineringen initieras i nära anslutning till menopaus, dvs. före 60 års ålder alternativt inom 10 år efter menopaus.
- Kontraindikationer: aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt, samt allvarlig gall- eller leversjukdom.
- Transdermal östrogen kan användas hos kvinnor som har eller haft eller har risk VTE.
- Kombinationsbehandling (östrogen + progestogen) 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.
- Lägsta effektiva östrogendos och optimal administreringsväg ska rekommenderas. Lägsta effektiva dos ska användas (standard dos) som motsv "Progynon" 1 mg.
- Kvinnor som har livmodern kvar behöver kombinera östrogen med progestogener.
- Progestogen dos är beroende på östrogen dos.
- Vetenskapliga artiklar baserar sina resultat på **standard östrogen dosering** i kombination med progestagen:

-Dydrogesteron ("Duphaston"): Kontinuerlig/sekventiell regim. I kontinuerlig regim används 2,5-5 mg dagligen, beroende på östrogendosen. I sekventiell regim används 10 mg dagligen under 12 dagar varje månad.

-NETA ("P Nor") Kontinuerlig/sekventiell regim. För kontinuerlig regim används t.ex. 0,35 mg (Mini-P) alternativt en halv tablett 5 mg (2,5 mg). I sekventiell regim används 5 mg i 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året (utglesad regim).

-MPA ("Provera") Kontinuerlig/sekventiell regim. Kontinuerlig regim: 5mg/d, sekventiell regim 10 mg/d i 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året (utglesad regim).

-P4 ("Utrogest/Utrogestan") Kontinuerlig/sekventiell regim. I kontinuerlig regim används 100 mg dagligen (Licenspreparat). I sekventiell regim används 200 mg (off-label) under 12 dagar varje månad.

- Uppföljning efter insatt behandling: - Vid ny förskrivning rekommenderas uppföljning efter ca tre månader som kan göras per telefon. -Återbesök med förnyad risknyttavärdering bör erbjudas med ett till två års intervall. -Vid behov justeras dos, regim och administrationssätt. Vid oregelbundet blödningsmönster rekommenderas gynekologisk undersökning med ultraljud. -Byte till transdermalt östrogenpreparat kan övervägas vid stigande ålder och/eller vid tillkomst av hjärt-kärlrisker och metabola risker. -Efter fem års behandling med mikroniserat progesteron eller dydrogesteron liksom sekventiell behandling med utglesat progestagentillägg rekommenderas gynekologisk undersökning inklusive ultraljud pga begränsade kunskaper om endometrieskyddande effekt på längre sikt.

Diskussion: Fråga om doser Utrogestan/mikroniserat progesteron. Allmänt har vi vetenskapliga belägg för dessa doser som är angivna i detta dokument. Diskussion kring om man ökar östradioldos...behöver man inte öka utrogestan då? Rent teoretiskt borde utrogest-dos ökas i enlighet med hur vi hanterar gestagener.... men finns inte vetenskapliga belägg, därav bör vare sig vi som läkare och patienter ändra dessa godtyckligt.

Evidensbaserade studier saknas när det gäller MHT med högre dosering hos kvinnor i menopaus ålder (ej POI). Det innebär att man inte kan säkerställa vare sig risk eller nytta med sådana behandlingar (en del kvinnor använder Estradot plåster med olika doseringar under period med restnoteringar)

Förfrågan som vi fick från SFOG styrelsen:

Det har blivit allt vanligare att kvinnor söker för "förklimakteriet" trots att mensen fortfarande är regelbunden. De mår "allmänt dåligt" men har inte vasomotoriska besvär eller PMS. Tillståndet verkar ha ersatt "östrogendominans" som var på tapeten för några år sedan.

"Förklimakterium" existerar inte, kräver inte någon utredning med hormonprover och inte har någon specificerad hormonell behandling.

Endokrin ARG svarar:

- Förklimakteriet är inget begrepp som används medicinskt.
- Menopaus är tydligt definierad som den allra sista mensblödningen och kan fastställas när 12 månader har gått utan ytterligare blödning.
- Klimakteriet är en period på 5-10 år före och minst lika lång period efter menopaus.
- Perioden med oregelbundna menscykler innan menopaus benämns ibland som förklimakteriet men är egentligen den del av klimakteriet som föregår menopaus.

Hans Frykman påpekar att växtöstrogener

har en plats för att minska risk för osteopeni/osteoporos postmenopausalt. Ej berört i MHT-dokumentet. Har arbetat med Femarelle som har bra dokumentation. Hans Frykman önskar att

detta ska vara med i MHT-dokumenten. Hans föreslår att detta kan användas efter att östradiol används.

Veozia finns som alternativ icke-hormonell behandling mot värmevallningar. Inga egentliga kontraindikationer. Kvinnor som inte kan eller vill använda MHT kan prova detta, 45-65 års ålder. Vi vet inget om långtidseffekter. Hittills 1 år. Dock, preparatet är fortfarande inte testat på kvinnor som haft cancerbehandling. Tex kvinna som tidigare haft bröstcancer, där är rekommendationen att kvinnan ska vara frisk från sin cancer, dvs att det gått >5år sedan påbörjad behandling och att all antihormonell behandling är avslutad.

2) Angelica Lindén Hirschberg. Testosteronbehandling: en del av MHT?

Genomgång av androgenproduktion i klimakteriet.

Det är en åldersberoende minskning av androgener som pågår kontinuerligt. Redan i 40 års ålder är androgennivåerna halverade jfrt med tidig 20 års ålder då man har maximal androgenproduktion. Detta liknar de fysiologiska förändringarna i androgener hos män. Menopaus i sig påverkar inte i sig androgenproduktionen.

Follikelbrist gör att tekaceller försvinner men stromat i äggstocken är fortsatt androgenproducerande. Bildningen av SHBG minskar som följd av minskad östradiol. Därav får vi ökat androgenaktivitet och ökat FAI (Fritt androgen index: Testosteron/SHBGx100). Man har därför en relativ androgendominans postmenopausalt. En hel del kvinnor får hår på hakan överläpp – vilket betraktas som fysiologiskt. Även binjureandrogenerna minskar med stigande ålder.

Det är framför allt Testosteron och DHT (dehydrotestosteron) som man anser vara viktigast, men på senare år har man sett att 11-ketoandrogenerna har effekt. Dessa verkar också binda till androgenreceptorerna och utöva effekt. Så sannolikt har dessa en stor betydelse efter menopaus, men vet ej riktigt. Men vet att de är ganska potenta vid ex PCOS.

Av betydelse är också så kallad "intrakrinologi" vilket kan sägas vara ett koncept där specifika steroider kan bildas i den specifika vävnaden beroende på vilka enzymer som finns där. DHEA från binjuren är viktig "moderssubstans" som kan ombildas till testosteron eller östradiol allt beroende på vilka enzymer som finns i vävnaderna. Detta är sannolikt särskilt viktigt efter menopaus då både binjurar och äggstockarnas prod har minskat.

Vid ooforektomi hos fertila kvinnor kommer testosteronnivåerna halveras oberoende av ålder. Östradiol minskar dock alltid dramatiskt till postmenopausal nivå efter ooforektomi.

Vad har vi för consensus gällande testosteronbehandling till kvinnor?

PM kvinnor: Det finns klar evidens för att testosteronbehandling har god effekt på sexuell dysfunktion/lust (grade A), men i övrigt kognitivt, välbefinnande, ben- och muskelmassa ingen effekt när man behandlar inom referensintervall. Går man upp högre i dos med behandlingen kan man få effekt på muskelmassa och benmassa men också risk för icke reversibla bieffekter.

Gällande testosteronbehandling till premenopausala kvinnor finns otillräckliga data, vi har inte vetenskapliga belägg för att det har en positiv effekt på något. Det finns ej heller vetenskapliga belägg för att testosteron skulle vara indicerat om kvinnan kommer med symtom i form av trötthet, orkeslöshet och svårt att ta sig för olika saker (allmän lustlöshet).

Dvs: Den enda indikationen vi har evidens för: PM kvinnor med hypoaktiva sexual desire disorder (HSDD), med eller utan östradiol. Försiktighet: bröstcancer, risk faktorer kardio - metabol sjdm. Max 2 år har vi vetenskapliga data för.

Beakta bakomliggande orsaker till sexuell dysfunktion: partner livssituation, allmän hälsa, missbruk, medicinering med antidepressiva etc.

Metaanalys 2019. Overall en god effekt av testosteron på sexuell lust. Rekommendation om transdermal behandling. Ej po, ökad risk påverkan på lipidprofil.

Hur gör man?

Transdermal. Finns inget testosteronpreparat på europeiska marknaden. Vi använder mest Tostrex i pump. Är för män egentligen 10-20 ggr mer än kvinna. Dos man: 5 pumptryck. Kvinna, ett pumptryck för mycket, ett halvt pumptryck. Får kassera hälften. Även ett halvt pumptryck dagligen kan bli för högt. Kanske 3 ggr/vecka. Individuellt. Viktigt att monitorera test.

Blodprov efter ett par veckor. Ej kort tid efter applicerande. Till ex: ta testosteron på kvällen, lämna blodprov efter 12-24 timmar. Hitta nivå inom det övre normala spannet för kvinnor. Värdera samtidigt SHBG. Kan ta upp till ett halvår innan man kommer i balans. Ca 50% av pat: Jättenöjda, fått sitt liv tillbaka. Hälften upplever en viss pos effekt men har fått behåring, ..slutar efter ett tag.

Biverkningar: Hirsutism tex gel insidan av låret, brukar i första hand öka på platsen. Växelvis byt lå. Kommer först, men om man är känslig kan få det i ansiktet, reversibelt. Röst-om börjar bli hes dra öronen åt dig. Klitorishypertrofi. Kanske inte säkert att pat har noterat. Klinisk överbehandling. Svullnaden kan gå tillbaka, men om man stått på höga doser flera år, går inte tillbaka. Behandling till friska postmenopausala kvinnor har inte visat ökad risk för kardiovaskulära sjukdom. Men om det finns kardiovaskulära riskfaktorer måste det självklart värderas vilken effekt på dessa om testosteronbehandling skulle kunna ge. Testosteron som tillägg till MHT minskar bröstcellsproliferation (Hofling et al 2007). I endometriet har testosteron en antiproliferativ effekt. Det saknas aromatas i endometriet. Om blödningar, blir då ofta atrofiska blödningar.

Tibolon nuvarande evidens tyder inte på att tibolon har någon effekt på sexuell funktion. Kanske en mild effekt kan uppnås. Prasteron (binjureandrogen DHEA) finns som systemisk och lokal vaginal behandling. Syntetiskt DHEA kan omvandlas till östradiol eller testosteron., finns inga evidens på ökad livskvalitet, osäker om DHEA minskar svettningar och vv, evt mild effekt på sexuell funktion. ex tempore 25 mg/d. Mindre risk för biverkningar.

Intrarosa, lokalt DHEA vaginalt kan ges på indikation vulvovaginal atrofi. Dagligen, blir dyrt i längden då det inte ingår i högkostnadsskyddet. Har positiv effekt på dyspareuni och ökar ytliga epitelceller, motsvarande effekt som lokalt östrogen. Finns en studie som visat att det har en pos effekt på sexuell funktion avseende lust, upphetsning och lubrikation. Nyligen har Professor Lindén Hirschberg avslutat studie där kvinnor randomiserats till Vagifem eller Intrarosa, väntar på bearbetning av resultat.

Lokalt östrogen påverkar inte sexuell funktion.

3) Inger Sundström Poromaa. Progesteron och premenstruellt dysforiskt syndrom.

Progesteron triggat igång symtom vid PMDS. PMDS 3-5% alla kvinnor. Men 19% av kvinnor har i andra studier visats ha några mentala symtom, men frågar man kvinnor, så är det betydligt bättre. Symtom startar ganska omgående när progesteronet ökar. Varför ökar symtom närmare mens när Progesteron minskar och symtom hänger kvar in några dagar på mens? Det har man funderat över om det kan ha någon "withdrawal-effekt". Progesteron triggat igång symtom vid PMDS. Studie hos PM kvinnor

som gavs östradiol och progesteron i en "fejklad menscykel" fick symtom i lutealfas och några dagar efter. Man kan således återskapa negativa symtom med denna behandling.

Koncentrationen av östrogen påverkar nog också. Östrogens effekter i CNS är bland annat att uppgradera progesteronreceptorer. Därför kan man förstå att vissa kvinnor med PMDS rapporterar symtom runt ägglossning. Studie: Om bara ger östrogen mår bra, men så fort vi adderar progesteron mår de sämre. Men om ökad dos östrogen, blir symtomen värre.

Att symtom startar **när förändringen i progesteronnivåerna** sker visar en liten amerikansk studie, (få deltagare) Schmidt et al Am J Psychiatry 2017 Oct 1;174(10): 980-989. Kvinnor gavs GnRH-analog; symtomfria, men när tillägg med östradiol/progesteron läggs till kontinuerligt, får kvinnorna symtom första månaden, men om man fortsätter behandlingen, så minskar detta. = "take-home-message".

Tex Ryeco: Liknar den regim studien ovan testat. Kanske det kan fungera. Håll ut första månaderna. Men vet ej ännu. Inger har testat på några patienter.

GnRH agonister fungerar som behandling vid PMDS, Wyatt et al BJOG 2004; 111(6).

Ullipristalacetat (Esmya) fungerar som behandling i teorin, mycket bättre jfrt placebo i de mentala symtomen. Allt progesteron tas bort. Blir anovulatoriska men bibehåller östradiol. Bra behandling som inte ger värmevallningar. Men kunde inte utvärderas pga larmrapporter om leversjukdom.

Hög dos östrogen + vag progesteron ger mer symtom än låg dos ö och vag prog.

PMDS och progesteronbrist 1950 teori Johanna Dalton. Marknadsförde detta, utbret på 80-talet i Europa och USA. 1990-talet RCT av mikroniserat/syntetiskt prog.

2001: metaanalys av studier fr 90-talet gällande progesteronbehandling mot PMDS. Är en behandling som är extensivt utbredd utan evidens. Meta analys Wyatt et al BMJ 232 776-780 2001.

Finns inga evidens för att ge progesteron för PMDS-besvär, dvs inte ens att fortsätta förskriva om patient köpt själv och mår bra.

Om progesteron ges i högre doser: Sedativa effekter av progesteron i djurstudier sett att det blir en toleransutveckling och det blir också en withdrawal effekt. Postpartumblues är sannolikt uttryck för progesteron-withdrawal.

Alla kvinnor är inte lika. Hormonell antikonception ofta inte bra om man har PMDS men en del blir "botade".

SSRI: kan prova att byta till olika typer av SSRI. För PMDS är alla testade avseende effekt. Individuellt vilket SSRI som påverkar libido. Också att beakta att man har sexuella biverkningar de dagar du använder SSRI, övriga inte.

Samsjuklighet såsom depression, neuropsykiatrisk diagnos kan försvåra bedömningen och många kvinnor som söker hos oss har en orimligt hög förväntan på insatt behandling.

4) Hilde Löfqvist. Användning av microniserat progesteron i perimenopaus - kliniska erfarenheter och vetenskapliga evidens.

Hilde har klinisk erfarenhet av användning av mikroniserat progesteron i perimenopaus. Författat bok "Hormonkarusellen" utgiven på svenska, engelska och tyska.

Progesteron gjordes biotillgängligt genom "mikronisering" så det kunde tas peroralt.

Hilde berättar att man kan ge progesteron vid anovulatoriska blödningar, ge cykliskt i stället för gestagener till de kvinnor som inte vill ha gestagener.

Mikroniserat progesteron bra i MHT. Kvinnor som inte mår bra på gestagena preparat.

Oralt mikroniserat 200 mg ger många gånger lugnande effekt, vissa kvinnor är mycket påverkade av detta, då bättre att ge vaginalt, får då mindre allopregnenolone enligt Hilde.

Progesteronbehandling ger dock ingen ovulationshämmning. Svagare effekt på endometrium jämfört med gestagener. Viktigt med individanpassad dos för endometrie protektion. Prisskillnad. Ibland för dämpande/lugnande -ge då vaginalt.

Perimeopausen kan ses som en neurologisk övergångsperiod. Fluktuationer kan ge en ökad vulnerabilitet. Känsliga kvinnor, där behöver vi hjälpa dem, inte bara med hormoner, utan även andra saker, träning, livssil osv. Vi måste uppmärksamma dem och hjälpa dem.

Prover - varför söker kvinnorna? De behöver hjälp, tar hjälp på nätet.. Men kanske inte provtagningen i sig som säger så mycket.

Vi måste fånga upp alla kvinnor som kanske inte tar gestagener som vi ordinerat då de kanske inte tar något alls istället.

Vaginalt kanske är en bättre effekt på endometriet. Hur effektivt en progesteronbehandling blir på ett anovulatoriskt proliferativt endometrie är dock oklart, den antimitotiska effekten är inte lika god som gestagens.

Bixo, Sundström Poromaa och Lindén Hirschberg: Viktigt att vi i Endokrin-ARG står på fast grund. Vi måste vara jätteförsiktiga. Om nytt bakslag likt MHT-behandling vid millemiumskiftet måste vi se till att inte använda icke-rekommenderade behandlingar. Vi måste veta vad vi gör och använda mikroniserat progesteron enligt de vetenskapliga evidens som finns.

Kerstin Palm: Vi måste kontrollera patienter som vi ger progesteron, men kanske inte genom att undersöka med USG om patienten inte har någon blödning.

Diskussion i gruppen: H Andersson: rimligt med vårdens resurser. En hel del av kvinnorna som använder P4 behöver 2-3 läkarbesök per år pga blodningstrassel mm. Kvinnorna med ö/gestagen behöver bara 1 besök vartannat år. Det är stor skillnad i användningen av vårdens resurser.

Endokrin-ARGs nuvarande riktlinjer: Kontrollera USG efter 5 år med mikroniserat progesteron/dydrogesteron, liksom sekventiell behandling med utglesat progestagentillägg (kan evt förändras). Det är individuell bedömning som gäller när man väljer vilken typ av MHT kombination ö/gulkroppshormon passar varje enskild kvinna.

5) Alkistis Skalkidou "Toolkits" för menopaus behandling (IMS 2023). P4-bröstcancer- risk/nytta? Är naturligt=ofarligt? Prof. Alkistis Skalkidou, Uppsala universitet.

Genomgång av IMS guidelines. Vad är nytt? Genomgång av artikeln. Kvinnor med tidigare endometriosis, "common sense", finns ingen studie som säger att gestagen skyddar mot återaktivering av endometriosis, men finns kliniska observationer. Finns inga studier på mikroniserat progesteron i MHT hos kvinnor med tidigare endometriosis. Progesteronkräm ska inte användas, dålig absorption, osäkert och inga evidens för endometriskydd.

Länk till artikel: <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2258783>

Risker med progesteronbehandling. Genomgång av artikel där man sett att progesteron från ovulatoriska menscykler har en stor betydelse för uppkomst av bröstcancer. Tidigt barnafödande minskar risk pga utmognad av bröstkörtelvävnad, men barnafödande i sen ålder ökar bröstcancerriksen. Här påtalar man att det sannolikt är fluktuationerna av progesteron i menscykeln som sannolikt är det som spelar in. Bra att tänka på om vi överväger att tillföra ytterligare progesteron cykliskt utan korrekt indikation och utan vetenskapliga belägg.

Länk till artikel: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01661-0>

- 6) Övrigt. Vi planerar att uppdatera riktlinjer för PCOS och behöver intresserade Endokrin-ARGs-medlemmar till detta. Hör av er till oss! Vi hoppas på stort intresse! Eventuellt blir det inget möte under hösten då vi planerar att arbeta vidare med ovan nämnda riktlinjer.

Vid tangenterna Anna-Clara Spetz Holm och Natalia Cruz