



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR
ENDOKRINOLOGI

Hormonbehandling i klimakteriet

Rapport nr 67
2010

Arbets- och Referensgruppen för Endokrinologi

Nr 67

2010

Hormonbehandling i klimakteriet

Redaktionsgrupp:

Marie Bixo	Institutionen för klinisk vetenskap, obstetrik och gynekologi, Umeå universitet
Angelica Lindén Hirschberg	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset sjukhuset, Solna
Kerstin Nilsson	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Inger Sundström Poromaa	Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

Författare:

Lotta Andréén	Kvinnokliniken, Länsjukhuset Sundsvall-Härnösand
Ingrid Bergström	Osteoporoscentrum, Kvinnohälsan, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
Angelique Flöter Rådestad	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Jessica Frisk	Kirurgkliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping
Mats Hammar	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Eva Hardmeier	Ultragyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm
Pia Hedberg	Kvinnohälsan, Frösön
Ewa Hellberg	Gynekologiskt Centrum, Norrköping
Per Holmqvist	Kvinnokliniken, Länsjukhuset Sundsvall-Härnösand
Eva Innala	Kvinnokliniken, Norrlands universitets sjukhus, Umeå
Lotta Lindh-Åstrand	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Caroline Lindholm	Gynmottagningen Jakobsberg, Järfälla
Annika Lundgren Cronsioe	Gynekologkliniken i Stockholm
Eva Lundström	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Tord Naessen	Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet
Sabine Naessen	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Elizabeth Nedstrand	Kvinnokliniken Universitetssjukhuset i Linköping
Lars-Åke Mattson	Kvinnokliniken, SU/Östra sjukhuset, Göteborg
Viveca Odland	Läkemedelsverket
Göran Samsioe	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Bo von Schoultz	Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Anna-Clara Spetz	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Jan Wesström	Kvinnokliniken, Falu lasarett
Inga Wihman Fröding	Kvinnokliniken, Södertälje sjukhus

Redaktör:	ARGUS Ulf Högberg, Kvinnokliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
LAYOUT:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Innehåll

Förord	5
Förkortningar och förklaringar	6
Allmänna riktlinjer	8
1. Hormonbehandling under klimakteriet	11
2. Symtom i klimakteriet	16
3. Svettningar och vallningar – vanliga men vad beror de på?	21
4. Hormonell behandling av vasomotorsymtom	26
5. Annan farmakologisk (icke-hormonell) behandling för vasomotorsymtom	34
6. Komplementära alternativa behandlingar för vasomotorsymtom.....	38
7. Växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott vid klimakteriebesvär..	41
8. Östrogenbehandling vid urogenitala symtom.....	43
9. Hormonsubstitution vid prematur ovariell insufficiens	48
10. Testosteronbehandling till kvinnor	53
11. Hormonbehandling efter menopaus – effekter på benmassa och frakturrisk.....	59
12. HRT vid annan kronisk sjukdom	64
13. HRT och hjärtkärlrisk	71
14. Hormonbehandling och bröstcancer.....	75
15. HRT och effekter på humör och kognition.....	81
16. Gestagena biverkningar och blödningsrubbningsar vid HRT	84

Förord

Hormonbehandling i klimakteriet (HRT) är sedan länge ett angeläget område inom gynekologin men synen på behandlingen har genomgått omvälvande förändringar sedan den senaste ARG-rapporten 1998. Upptakten till den dramatiska nedgången i användning av HRT kom i början av 2000-talet framför allt efter de första resultaten från den stora amerikanska WHI-studien (Women's Health Initiative) som utvärderade hormonbehandling som primärprevention mot hjärtinfarkt, osteoporosfraktur och olika cancerformer. Studien visade bland annat en ökad risk för hjärtkärlsjukdom och bröstcancer och ledde till en omvärdering av risk-nytta balansen för HRT. Sedan dess har synen på hormonbehandling pendlat från eufori till panik och bland allmänheten har hormonbehandling blivit alltmer kontroversiell. Under senare år har det dock kommit ny kunskap som har varit avgörande för förståelsen av en del motsägelsefulla resultat mellan tidigare observationsstudier och senare randomiserade prospektiva studier. Detta har lett till en mer nyanserad bild av hormonbehandlingens effekter.

Syftet med den aktuella rapporten är att redogöra för dagens kunskapsläge när det gäller olika aspekter på hormonbehandling i klimakteriet och att utifrån evidens ge all-

männa rekommendationer som vilar på internationella slutsatser och svenska förhållanden. Ett stort antal författare inom Endokrin-ARG har bidragit till rapporten som utgår från symtombehandling i klimakteriet medan preventionsbehandling inte rekommenderas. Rapporten omfattar bland annat kapitel om historik, fysiologi, evidens för hormonbehandling vid vasomotorsymtom och urogenitala symtom samt alternativ behandling. Vidare avhandlas risker för bröstcancer, effekter på hjärtkärlsystemet och benmassa samt humörobverklningar. Nya kapitel sedan förra rapporten är hormonsubstitution vid prematur ovariell insufficiens och testosteronbehandling till kvinnor.

Den övergripande slutsatsen i Endokrin-ARGs rapport om hormonbehandling i klimakteriet är att symtombehandling i samband med klimakteriet är mycket effektiv och att risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till ca 5 år. Det finns idag en stor samstämmighet kring denna slutsats inom professionen. Nyligen utkom internationella Endocrine Society med riktlinjer för hormonbehandling i klimakteriet som överensstämmer med konklusionerna i denna rapport.

Redaktionsgruppen för Endokrin-ARG

Marie Bixo

Angelica Lindén Hirschberg

Kerstin Nilsson

Inger Sundström Poromaa

Förkortningar och förklaringar

AD	demens av Alzheimer-typ
AHRQ	(The Agency for Health Research and Quality) Amerikansk motsvarighet till SBU (se nedan)
CEE	(Conjugated Equine Estrogens) Östrogena substanser som utvinns ur urinen från gravida ston. Innehåller ett 40-tal olika, för människa, artfrämmande östrogener. Vanligt förekommande i klimakteriebehandlingar i USA och Storbritannien, ej längre tillgängligt i Sverige.
CGRP	(Calcitonin Gene-Related Peptide) Vasoaktiv peptid som antas vara involverad i genesen till vasomotoriska symtom i klimakteriet.
CHD	(Coronary Heart Disease)
CI	konfidensintervall (vanligen 95%)
DDD	distribuerad daglig dos
DVT	djup ventrombos
E3N	Fransk prospektiv kohort på 63 000 kvinnor där samband mellan bland annat östrogenbehandling och diet och diabetes, bröstcancer och andra sjukdomar studeras.
ERT	(Estrogen Replacement Therapy) avser behandling med enbart östrogen mot klimakteriebesvär.
ESTHER	Fransk fall-kontroll studie (271 kvinnor med DVT) av samband mellan olika typer av HRT och tromboembolism.
GPRD	(General Practice Research Database) Engelsk databas med 3,6 miljoner avidentifierade patienter från primärvård som följs över tid. Världens största journaldatabas.
HABITS	(Hormonal replacement therapy After Breast cancer-Is It Safe?) Svensk studie (RCT) avseende återfallsrisken i bröstcancer vid östrogenbehandling.
HERS	(Heart and Estrogen/progestogen Replacement Study) Stor amerikansk studie (RCT) avseende östrogenbehandling som sekundärprevention mot hjärtinfarkt hos 2763 kvinnor.
HR	(Hazard Ratio) Används för att jämföra överlevnad i två eller flera grupper.
HRT	(Hormone Replacement Therapy) Den vanligast förekommande benämningen på kombinerad behandling med östrogen och gestagen för klimakteriebesvär. HT (Hormone Therapy) introducerades i början av 2000-talet och avser samma sak. HT används ofta i amerikansk litteratur.
KOL	kronisk obstruktiv lungsjukdom
MFR	Medicinska forskningsrådet. Lades ner år 2000 och ersattes 2001 av Vetenskapsrådet.
MPA	medroxyprogesteronacetat
MS	multipel skleros
MWS	(Million Women Study) Engelsk observationsstudie av bröstcancer och olika hormon-terapi.

NETA	noretisteronacetat
NHS	(Nurses Health Study) En stor amerikansk kohort av ursprungligen 122 000 sjuksköterskor som man följt sedan 1976 för att studera hälsoeffekter av p-piller. Data angående HRT samlas också in.
NICE	(National Institute for Clinical Excellence) Brittisk motsvarighet till SBU (se nedan).
OSAS	obstruktivt sömnapné syndrom
PMDD	(Premenstrual Dysphoric Disorder) Svår PMS enligt DSM-IV.
PMS	premenstruellt syndrom.
POF	(Premature Ovarian Failure) prematur ovariell insufficiens, tidigare även benämnt prematur menopaus.
RA	reumatoid artrit
RCT	(Randomized Controlled Trial) Prospektiv, randomiserad, kontrollerad (mot placebo eller annan behandling) studie av behandlingseffekt. Designen kan vara parallella grupper eller cross-over av behandling i samma grupp.
RLS	Restless Leg Syndrome
RR	Relativ risk. Jämför två grupper i en prospektiv kohort.
RUTH	(Raloxifen Use for The Heart) RCT med 10 000 amerikanska kvinnor där effekt på hjärtinfarkt och bröstcancer studerades.
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering. Myndighet som granskar och värderar det vetenskapliga underlaget för olika medicinska behandlingar.
SERM	(Selective Estrogen Receptor Modulator) Substanser som har lokal östrogen eller anti-östrogen effekt beroende på vävnad. Tamoxifen och raloxifen finns registrerade i Sverige.
SHBG	(Sex-Hormone Binding Globuline) Viktigaste bindnings/transport-proteinet för östradiol och testosteron.
SLE	systemisk lupus erythematosus
SNRI	(Selective Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitor) Antidepressivt läkemedel som ökar tillgängligheten av noradrenalin, serotonin och i viss mån dopamin i hjärnan.
SOF	(Study of Osteoporotic Fractures) Observationsstudie av 10 000 kvinnor med avseende på osteoporosfrakturer och olika riskfaktorer.
SPRI	Sjukvårdens och socialvårdens planerings- och rationaliseringsinstitut. Lades ner år 2000.
SS	Sjögrens syndrom
SSRI	(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) Antidepressivt läkemedel som ökar tillgängligheten av serotonin i hjärnan.
STRAW	(Stages of Reproductive Aging Workshop)
SWAN	(Study of Women's health Across the Nation) Amerikansk observationsstudie av livskvalitet, psykiska sjukdomar med mera under perimenopaus.
Tibolon	Syntetisk steroidprekursor som i kroppen metaboliseras till två substanser med östrogena effekter och en substans med gestagena och androgena effekter.
TRIP	(Turning Research Into Practice) Brittisk databas för evidensbaserade kliniska guidelines.
WHI	(Women's Health Initiative) Stor amerikansk studie (RCT) avseende östrogenbehandling som primärprevention mot hjärtinfarkt och osteoporosfrakturer hos ca 27 300 kvinnor. Många sekundära utfall, särskilt olika cancerformer, studerades också.
WHIMS	(WHI Memory Study) Subgrupp i WHI där kognitiva funktioner och demens studerades. I WHIMS-MRI studerades MRI-förändringar efter avslutad behandling.

Allmänna riktlinjer

Inledning

Den övergripande slutsatsen från Endokrin-ARGs rapport är att det finns stark evidens för att hormonbehandling i samband med klimakteriet är effektiv för behandling av vasomotorsymtom och andra östrogenbristrelaterade symtom samt att risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till ca 5 år. Hormonbehandling för primär eller sekundär prevention rekommenderas ej. Det är kvinnans subjektiva symtom och kvinnans upplevelse av hur symtomen påverkar hennes livskvalitet som avgör om behandling ska initieras. Det är också kvinnans önskemål om symtomlindring som ska vara vägledande för om behandling ska påbörjas. Nyligen har internationella Endocrine Society utkommit med riktlinjer för hormonbehandling i klimakteriet som överensstämmer med konklusionerna i denna rapport.

Indikationer för systemisk HRT

- Vasomotorsymtom som värmevallningar och svettningar (starkt underlag)
- Sömnstörning och vasomotorsymtom (måttligt underlag)
- Prematur ovariell insufficiens (< 40 år) (starkt underlag)
- Förebyggande av osteoporos hos kvinnor med hög frakturrisik som är yngre än 60 år, om andra osteoporosbehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade (starkt underlag)

Kontraindikationer för systemisk HRT

- Hormonberoende cancer
- Genital blödning utan känd etiologi eller obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående djup ventrombos eller lungemboli
- Tidigare eller pågående angina pectoris, hjärtinfarkt eller stroke
- Allvarlig leversjukdom

Indikationer för lokal östrogenbehandling

- Torrhetkänsla, sveda och klåda till följd av vaginal atrofi (starkt underlag)
- Dyspareuni till följd av vaginal atrofi (starkt underlag)
- Överaktiv blåsa och samtidig förekomst av urogenital atrofi (måttligt underlag)
- Recidiverande urinvägsinfektioner (begränsat underlag)

Kontraindikation för lokal östrogenbehandling

Vid adjuvant behandling med aromatashämmare efter genomgången bröstcancer är lokal behandling med östradiolpreparat kontraindicerat. För östriolpreparat gäller särskilt övervägande i samråd med bröstoncolog

Behandlingsrekommendationer

Östrogen

- Lägsta effektiva östrogendos ska användas
- Till lågdos räknas: 0,5 – 1 mg peroralt östradiol alternativt 25 – 37,5 g transdermalt östradiol

Gestagen

- Hos kvinnor som inte genomgått hysterektomi ska östrogenbehandling alltid kombineras med gestagen för endometrieskydd.
- Den systemiska effekten av gestagener kan minskas genom utglesningsbehandling (14 dagar var tredje månad) eller hormonspiral.
- Val av regim (sekventiell, kontinuerlig kombinerad, utglesningsbehandling, hormonspiral) beror av kvinnas menopausala status, önskemål och andra individuella ställningstaganden.
- Biverkningsprofilen bestämmer vilken gestagentyp och vilken regim som bör användas.

Initiering av behandling

- Kvinnan skall ges noggrann information om för- och nackdelar med HRT för att kunna ta ställning till om hon skall inleda behandling eller ej.
- Startdosen bör individualiseras utifrån xkvinnans ålder och symtomintensitet. Om otillräcklig behandlingseffekt – öka dosen.
- Om tidigare svåra PMS-besvär - planera för utglesning av gestagenperioderna så tidigt som möjligt till maximalt tre månader.
- Före insättning ska blodtryck kontrolleras och gynekologisk undersökning utföras vid symtom.
- Ta ställning till om interkurrenta sjukdomar kan öka riskerna för komplikationer vid HRT.
- Sedvanliga mammografikontroller skall följas.

Uppföljning och avslutande av behandling

- Kontroller bör tillgodoses för utvärdering av behandlingseffekt och för att ge utrymme åt diskussion om utsättningsförsök.
- Vasomotorsymtom varar i medeltal i drygt 5 år. För en frisk kvinna utan kontraindikationer överväger nyttan de eventuella riskerna inom denna tidsram.
- Slentrianmässig förlängning av behandling bör undvikas och enda sättet att bedöma fortsatt behov är att kvinnan gör behandlingsuppehåll.
- Vid utsättning av behandling finns det inget stöd för att nedtrappning jämfört med abrupt avslutande skulle vara mer fördelaktigt.

Biverkningar

- Vanliga biverkningar av hormonbehandling är bröstspänning, huvudvärk, illamående, svullnadskänsla och humörpåverkan. Dessa biverkningar kan vara relaterade till antingen östrogen- eller gestagenkomponenten, eller både och. Biverkningarna är ofta övergående och försvinner då inom tre månader.
- Humörbiverkningar av gestagenkomponenten kan kräva ändrad regim.
- Viktökning är inte en biverkan av HRT.

Risker

Hjärt-kärlsjukdom

- Peroral HRT ökar risken för venös trombos. Transdermal HRT förefaller ej vara associerat med ökad risk för venös trombos. Sedvanliga riskfaktorer bör dock beaktas vid förskrivning av såväl peroral som transdermal HRT.
- HRT insatt i samband med menopaus minskar risken för kardiovaskulär sjukdom hos friska kvinnor. Däremot förefaller HRT till kvinnor över 60 års ålder eller hos kvinnor som varit postmenopausala mer än 10 år vara förenad med en initialt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.

Bröstcancer

- Cirka 5 år eller längre tids hormonbehandling är associerad med en liten men signifikant ökad risk för bröstcancer.
- Kombinerad östrogen-gestagenbehandling tycks ge en större risk för bröstcancer jämfört med enbart östrogen.
- Huruvida risken för bröstcancer är giltig för alla gestagener som grupp eller om det finns alternativa gestagener (dydrogesteron eller naturligt progesteron) utan stimulerande effekt på bröstet kvarstår att utreda.

1. Hormonbehandling under klimakteriet

Kort historik bakom behandlingens uppkomst och utveckling, försäljning, tidiga larm, myndigheters agerande och hur olika behandlingsrekommendationer tillkommit

Viveca Odling

Tidig utveckling av östrogenbehandling

”Menstruationen upphör hos de flesta kvinnor omkring deras fyrtionde år; men hos dem, där den fortsätter längre, varar den ända till deras femtionde år, och det är känt att kvinnor i den åldern har fått barn. Men bortom den åldern finns inga kända fall”. Detta ofta citerade yttrande tillskrivs Aristoteles, som levde på 300-talet före Kristus och är en av de tidigaste referenserna till kvinnans menopaus. Eftersom relativt få kvinnor nådde menopaus i äldre tider, finns inte så mycket skrivet i äldre litteratur. En av de första som i mitten av 1800-talet föreslog att det finns substanser som cirkulerar i blodet och påverkar olika organ-system – dvs det vi idag kallar hormoner – var den franske läkaren Charles-Édouard Brown-Séquard. På sin ålders höst sprutade han testis-extrakt från försöksdjur på sig själv och beskrev den uppiggande effekten. Han lär ha inspirerat till att det redan före sekelskiftet 1900 gjordes försök att tillföra extrakt från ovarier för att lindra symtomet blodvallningar hos menopausala kvinnor. På 1920-talet isolerades östrogen hormon från grisovarian av bl.a. tysken Adolf Butenandt, och något senare även progesteron, vilket 1939 ledde till att denne tilldelades Nobelpriset i kemi. Under 1930-

talet försökte kemister vid läkemedelsföretaget Ayerst i USA kommersiellt framställa östrogen från urin från gravida kvinnor men fann snart att det var lättare att extrahera från urin från gravida ston. Ett läkemedel baserat på konjugerade östrogener från häst (ekvina) för behandling av menopausymtom godkändes i USA 1942 (Premarina 1,25 mg) och finns fortfarande, även om det försvunnit från den svenska marknaden. Det är svårt att ange exakt när det första östrogenpreparatet registrerades i Sverige men 1939 godkändes Progynon B Oleosum, som tycks ha varit östradiol i oljelösning för injektion. Tidiga östrogenpreparat hade sannolikt ett dåligt upptag vid oral tillförel, vilket avspeglas i att det under 1940-talet godkändes flera preparat med östradiol i injektionsform eller som droppar och 1945 kom Progynon 25 mg tablett som implantat. De första orala produkterna kom på 1950-talet, t.ex. Linoral/Etivex (10 och 50 µg etinyl-östradiol), Premarina (1,25 mg konjugerade ekvina östrogener), Ovesterin (0,25 mg östriol). Progynontabletter (1 och 2 mg estradiol) registrerades i Sverige 1970.

Det var först på 1960-talet, som hormonbehandling för typiska klimakteriesymtom blev mera väletablerat. En bidragande faktor som kraftigt stimulerade till ökad användning av östrogen var boken *Feminine Forever* av

Robert A. Wilson. I boken, som kom ut 1966 och blev en bestseller, hävdade Wilson att varje kvinna nu har möjligheten att förbli ”för evigt feminin”, dvs östrogenbehandling framhölls som ett sätt att motverka åldrande. Robert A. Wilson, som reste runt i USA på mycket välbesökta föredragsturnéer, framhöll att menopaussymtom helt kan och bör förhindras och att postmenopausala kvinnor som avstod från östrogenbehandling knappast längre kunde betraktas som riktiga kvinnor. Det har hävdats – men inte kunnat bevisas – att doktor Wilson fick pengar från läkemedelsindustrin för sina föredragsresor.

Tidiga negativa rapporter

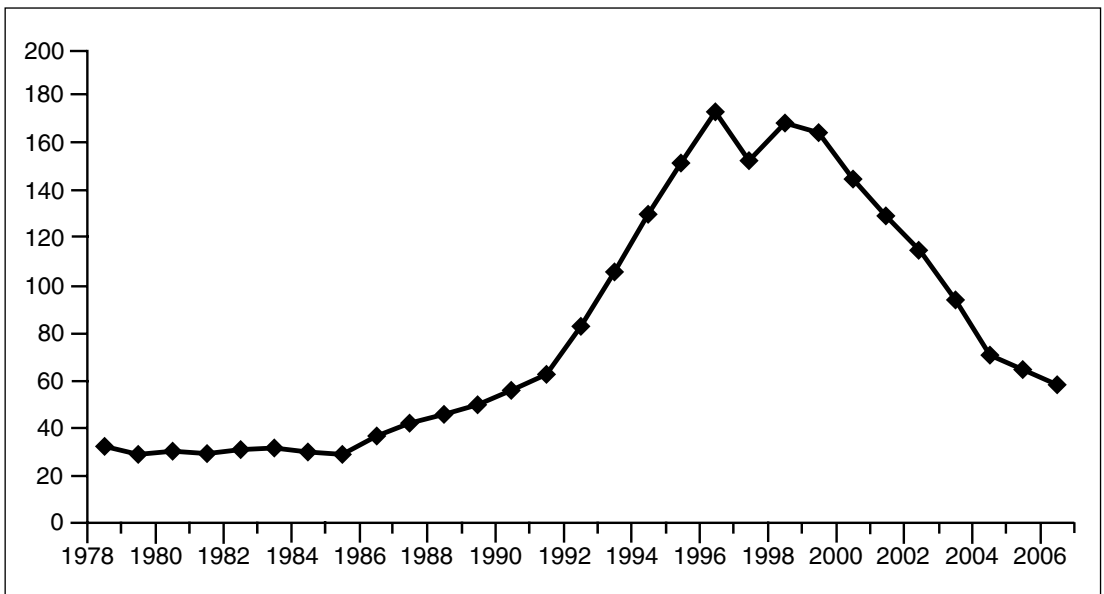
När östrogenbehandling blivit mera etablerat började man även se negativa effekter. Ett av de första stora ”larmen” kom 1975, när 2 författare i samma nummer av New England Journal of Medicine rapporterade en 7-faldig ökning av risken för endometriecancer hos kvinnor som fått östrogenbehandling (1,2).

Några år senare kom rapporter att gestagen-tillägg tycktes kunna skydda mot denna risk (3). I Sverige 1977 utgjordes 44% av nyförskrivningarna av kombinationsbehandling med östrogen-gestagen och redan 1979 hade denna andel ökat till 61% (4). Det kan förmodas att de allra flesta kvinnor med kvarvarande uterus har fått kombinationsbehandling därefter.

Försäljning av HRT

Användning av HRT i Sverige finns dokumenterad från 1973 och uppskattades då till cirka 3,65 DDD/1000 kvinnor. Användning ökade långsamt men stadigt under 1970-talet medan ökningen blev mera kraftig under senare delen av 1980-talet och 1990-talet. En studie från 1980 visade att 8,6% av kvinnor 50-54 år då använde HRT (5) medan användningen 1996 i motsvarande åldersgrupp hade ökat till 24% (6). Försäljningen i Sverige av preparat för HRT nådde en topp 1999 och har därefter minskat (figur 1).

Figur 1. Försäljningen i Sverige av preparat för HRT mellan 1978 och 2006.



Det går bara att spekulera vad som drev på den kraftiga ökningen av HRT användning under 1990-talet. Många av de vetenskapliga rapporterna som kom på 1990-talet talade för övervägande positiva effekter av HRT, vilket kraftigt underströks i läkemedelsreklamen och torde ha påverkat läkarkåren, inte minst gynekologerna. Att svenska gynekologer hade en positiv inställning till HRT visades bl.a. i en enkätstudie 1996, där 88% av postmenopausala kvinnliga gynekologer och 86% av manliga gynekologers postmenopausala fruar uppgav att de använde HRT (7). Mycket positivt skrevs även i veckopressen, vilket säkert direkt påverkade kvinnor ur den stora 40-talistgenerationen, som kom i menopaus på 1990-talet, att aktivt efterfråga HRT.

Vetenskapliga studier

Många tidiga studier avsåg bröstcancer och de flesta kunde inte påvisa ökad risk medan några studier faktiskt visade en måttlig riskökning för bröstcancer. Exempelvis visade en svensk studie en tidsberoende måttlig riskökning för bröstcancer, där den relativa risken efter 9 års behandling var 1,7 (8). I en stor metaanalys av 51 epidemiologiska studier publicerade fram till tidigt 1990-tal visades att användning av HRT i mer än 15 år var förenad med en relativ risk för bröstcancer på 1,6 (9).

Det faktum att kvinnor får hjärt-kärlsjukdom senare i livet än män samt studier, som visade att lipoproteinmönstret påverkas i "gynnsam" riktning av HRT, var grunden till en förväntan att HRT skulle kunna ha en kardioprotektiv effekt. Ett stort antal kohortstudier visade riskminskning för kranskärlssjukdom, speciellt under pågående användning av HRT. Från en meta-analys 1995 av mer än 25 olika studier rapporterades en summerad relativ risk för kranskärlssjukdom vid pågående användning av HRT på 0,53 (95% CI 0,47 - 0,60; 10). De flesta av dessa studier avsåg behandling med konjugerade ekvina östrogener, oftast givet utan gestagentillägg. Effekten av kombinerad HRT har utvärderats i färre studier men en svensk kohortstudie, där en

stor andel av kvinnorna använde HRT i kombination, fann en relativ risk för hjärtinfarkt på 0,81 (95% CI 0,71 - 0,92; 11).

Eftersom många studier talade för en primär kardioprotektiv effekt av HRT, startades studier för att undersöka om HRT kunde ha en sekundärpreventiv effekt. I en randomiserad placebokontrollerad studie (HERS; 12) undersöktes effekten av östrogen och gestagen i kombination hos kvinnor med konstaterad kardiovaskulär sjukdom. Efter drygt 4 år fann man ingen skillnad i risk mellan behandlade och obehandlade men man såg en tidstrend, som tydde på högre risk för icke dödlig hjärtinfarkt och död i kardiovaskulär sjukdom i behandlingsgruppen under första året och lägre risk under de påföljande åren (12). I syfte att undersöka om den minskade risken under de senare åren kvarstod, gjordes en öppen uppföljning under ytterligare knappt 3 år av patienterna i den ursprungliga studien (HERS II). Slutresultaten visade att HRT inte minskade risken för vare sig icke-dödlig hjärtinfarkt eller död i kardiovaskulär sjukdom (13). Resultaten från HERS har senare bekräftats (14).

Risken för stroke hos kvinnor som använt HRT har undersökts i flera stora kohortstudier med delvis motsägelsefulla resultat, sannolikt pga få och svårdefinierade fall. I en svensk kohortstudie fann man en minskad risk för stroke hos kvinnor, som tog HRT med östrogen enbart (RR 0,72; 95% CI 0,58-0,88) och hos kvinnor med HRT med östrogen och gestagen i kombination (RR 0,61; 95% CI 0,40-0,88; 15). I en randomiserad placebokontrollerad studie undersöktes risken för ny ischemisk stroke hos kvinnor, som nyligen haft sin första stroke. Man fann ingen minskad total risk för att dö eller för att få ny icke-fatal stroke. Kvinnorna som fick östrogen hade emellertid en högre risk att få en ny dödlig stroke (RR 2,9; 95% CI 0,9 - 9,0; 16).

Resultaten av HERS, som kom 1998, ledde till omfattande publicitet i media och diskussion om risk-nytta inom profession och myndigheter och bidrog troligen till att dämpa fortsatt ökning av användningen. Resultaten från Women's Health Initiative (WHI; 17) samt

Million Women Study (18) bidrog ytterligare till att risk-nytta balansen för HRT omprövats och studierna har både kritiserats häftigt, diskuterats livligt och lovordats.

Behandlingsrekommendationer i ett tidsperspektiv

Läkemedelsverket har hållit expertmöten och utfärdat rekommendationer om HRT 1982, 1989 och 1999 och 2003. Redan vid det första expertmötet 1982 behandlades risker för bl.a. bröstcancer och kardiovaskulär sjukdom. I rekommendationerna framhölls att behandling bara skulle ges vid typiska besvär, i lägsta effektiva dos och under kortast möjliga tid och att behandlingen skulle omprövas årligen (20). Det fanns då, 1982, inte stöd för att rekommendera behandling i syfte att förebygga benskörrhet, eftersom data saknades.

Även vid expertmötet 1989 diskuterades riskerna för cancer och kardiovaskulär sjukdom och Läkemedelsverket konkluderade att det inte fanns vetenskapligt underlag för att använda HRT för att förebygga kardiovaskulär sjukdom. De allmänna rekommendationerna 1989 beträffande indikationen var ungefär desamma som 1982. Det fanns nu mera data som stödde osteoporosprofylax, men man rekommenderade i första hand livsstilsändringar för kvinnor i riskzonen för benskörrhet. Man presenterade också alternativ till HRT för behandling till kvinnor med klimakteriebesvär som av olika skäl inte ville eller borde ta hormonbehandling (21). Läkemedelsverkets workshop 1999 fokuserade på gestagentillägget och här belystes gestagens möjliga negativa inverkan på bröstet och risken för bröstcancer vid lång tids användning (22).

När frågan om risk-nyttabalansen vid HRT åter väcktes efter publiceringen av WHI och andra studier, tillsatte den Europeiska läkemedelsmyndigheten en expertgrupp med uppdrag att kritiskt granska risk-nyttabalansen för HRT. Utredningen påtalade att den frakturpreventiva effekten av HRT bara kan ses under pågående användning och således inte ger

kvarstående skydd upp i de åldrar där frakturer är vanliga (19). Eftersom effektiv frakturprevention skulle innebära mycket lång tids behandling med HRT bedömdes att enbart de visade positiva effekterna på frakturrisken inte kan motivera användning av HRT. För behandling av typiska klimakteriesymtom, som påverkar livskvaliteten negativt, ansåg emellertid expertutredningen att HRT ger vinster som överväger identifierade risker. Samma slutsats drogs av det expertmöte som Läkemedelsverket höll 2003 som också rekommenderade att lägsta effektiva dos skall användas under kortast möjliga tid (23).

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har belyst ämnet HRT i två systematiska översikter 1996 och 2002. MFR och SPRI anordnade en konsensuskonferens om HRT 1996. Socialstyrelsen gjorde en genomgång om hormonbehandling i klimakteriet 2002.

Konklusion

Möjlighet att behandla östrogenbristsymtom efter menopaus har funnits sedan 1940-talet, men kom i större användning först på 1970-talet och har sedan dess varit föremål för omfattande forskning och fortlöpande omprövningar av risk-nyttan.

Sedan tidigt 1980-tal har Läkemedelsverket och andra myndigheter utfärdat behandlingsrekommendationer med angivande av de risker och fördelar, som varit kända. Vid brist på fullgod dokumentation har regelmässigt en 'försiktighetsprincip' tillämpats i rekommendationerna.

Tidiga resultat har i stor utsträckning förmedlat positiva effekter av HRT medan senare års resultat har givit en mindre positiv helhetsbild av risk-nyttabalansen, vilket är en trolig förklaring till att användningen har minskat kraftigt under senare år.

Referenser

- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial cancer. *N Engl J Med.* 1975;293:1164 - 1167.
- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1975;293:1167 - 1170.
- Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA. Reduced incidence of endometrial cancer among postmenopausal women treated with progestogens. *J Am Geriatr Soc.* 1979;27:389-394.
- Persson I, Adami HO, Lindberg BS, Johansson ED, Manell P. Practice and patterns of estrogen treatment in climacteric women in a Swedish population. *AOGS.* 1983;62:2889-296.
- Persson I. Östrogenanvändning i Sverige. I: Substitutionsbehandling med östrogen. Workshop från Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. 1983;2:17-35.
- Stadberg E, Mattsson LÅ, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *AOGS.* 1997;76:442-448.
- Andersson K, Pedersen AT, Mattsson LÅ, Milsom I. Swedish gynecologists' and general practitioners' views on the climacteric period: knowledge, attitudes and management strategies. *AOGS.* 1998;77: 909-916.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med.* 1989;321:293-297.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350:1047-1059.
- Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38: 199-210.
- Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergström R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R et al T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *BJOG.* 1992;99: 821-828.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-613.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Ann Intern Med.* 2000;133:933-941.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360:2001-2008.
- Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergström R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med.* 1993;153:1201-1209.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1243-1249.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-333.
- Beral V. Million Women Study Collaborators Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-427.
- Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA.* 2004;291:2212-2220.
- Menopaus: Substitutionsbehandling med östrogen. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. Work-shop 1983.
- Pharmacological treatment of the climacteric syndrome. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation. Work-shop 1990.
- Gestagens as additions to oestrogen treatment in the menopause. Läkemedelsverket. Work-shop 2000.
- Behandling med HRT. Behandlingsrekommendationer. Läkemedelsverket 2004. www.lakemedelsverket.se

2. Symtom i klimakteriet

Jan Wesström, Inger Sundström Poromaa

Inledning

Intensiteten av klimakteriesymtom varierar över tid hos varje enskild kvinna men debut-ålder, svårighetsgrad och duration skiljer också mellan olika kvinnor. De flesta kvinnor i Sverige kommer i menopaus mellan 40 till 58 års ålder med en medianålder på 52 år, figur 1. Till skillnad mot ålder för menarche, som är beroende av nutritionstatus och gene-

rell hälsa, så har tidpunkten för menopaus inte förändrats särskilt mycket genom åren (1). Faktorer som är associerade till en tidig menopaus är låg kroppsvikt, nulliparitet, att ej ha använt p-piller, låg socioekonomisk status och etnicitet (2). Kvinnor med latinskt ursprung når menopaus tidigare och japansk-amerikanska kvinnor senare jämfört med kaukasier (3). Hos rökare inträffar menopausen i genomsnitt två år tidigare än hos icke-rökare (2,4).

Figur 1. Översiktlig bild av övergångsåren. Adapterad efter The STRAW staging system (11). Menopaus har inträffat när 12 månaders amenorré följt efter sista menstruationen. Perimenopaus är perioden från den tidpunkt då menscykeln varierar >7 dagar jämfört med normal cykellängd till 12 månader efter menopaus. Postmenopaus – stadium 1 är de första fem åren efter menopaus, stadium 2 från 5 år postmenopausalt till livets slut.

Stadium	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologi	Fertil period			Perimenopaus			Postmenopaus	
	Tidig	Peak	Sen	Tidig	Sen		Tidig	Sen
Periodens längd	Varierande			Varierande		1 år	4 år	Till livets slut
Menstruations cykel	Varierande eller regelbunden	Regelbunden	Varierande eller regelbunden	Varierande cykellängd > 7 dagars skillnad från normal	> 1 överhoppad cykel	Amenorré 12 mån	Ingen	
Endokrin	Normalt FSH		↑ FSH	↑↑ FSH		↑↑↑ FSH		
Symtom				Menorrhagi Metrorrhagi Vasomotoriska symtom Sömnsvårigheter		Vasomotoriska symtom Sömnsvårigheter Torrt i slidan		Sildorrhet Klåda

Eftersom kvinnor blir äldre under tiden de går från peri- till postmenopaus kan det vara svårt att veta om symtom under denna process härrör från äggstockarnas minskande hormonproduktion, eller om de beror på åldrande och förändringar i kvinnornas livssituation.

Frågeställning

- Vilka symtom, bland de som ofta rapporteras av medelålders kvinnor, beror på sjunkande östrogennivåer?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane Library. Vid denna sökning har två konsensusdokument påträffats (NIH Consensus and State-of-the-Science Statements of Menopause-Related Symptoms (7) samt Up To Date – Clinical manifestations and diagnosis of menopause, senaste uppdatering januari 2009).

Dessa dokument har bedömts avseende kvalitet och relevans och merparten av detta kapitel baseras på dessa konsensusdokument. *Sökord:* menopause, symptoms, HRT, randomized controlled trial.

Resultat

Följande symtom är måttligt eller starkt associerade till menopaus: vallningar och nattliga svettningar, torra sköra slemhinnor och sömnstörningar.

Vasomotorsymtom (svettningar, vallningar)

Det finns stark evidens från både longitudinella observationsstudier och tvärsnittstudier att menopaus med sviktande äggstocksfunktion orsakar vasomotorsymtom (5).

Ytterligare bevis för att sjunkande nivåer av östrogen orsakar vasomotorsymtom är att ett stort antal behandlingsstudier av god kvalitet visar att östrogenbehandling minskar eller tar bort besvären (6).

Vasomotorsymtom karaktäriseras av plötsligt påkommen, uttalad värmekänsla som börjar högt upp i bröstet, i ansiktet och som snabbt generaliseras. Det kan följas av svettningar,

hjärtklappning och ibland en ångestliknande känsla. Det varar typiskt i 2 - 4 minuter, ofta nattetid. Prevalensen av dessa symtom varierar i olika studier mellan 15 till 50 procent hos premenopausala kvinnor, till 35 till 50 procent hos perimenopausala kvinnor och mellan 30 till 80 procent hos postmenopausala kvinnor (7). Det är vanligast förekommande sent i perimenopaus och tidigt postmenopausalt och varar i medeltal 5,2 år för kvinnor utan hormonbehandling (8). Hos ca 9 procent av postmenopausala kvinnor fortsätter dock vasomotorsymtomen ända upp i 70-års ålder (9).

Rökning, låg fysisk aktivitet, låg socioekonomisk ställning och tidig menopaus är associerade med mer uttalade vasomotor-symtom. Även om överviktiga kvinnor har högre nivåer av cirkulerande östrogen så har de ändå större risk för klimakteriesymtom (10). Vasomotorsymtom förekommer också oftare och mer uttalat hos yngre kvinnor som snabbt kommer i menopaus efter medicinska eller kirurgiska åtgärder.

Sköra slemhinnor i underlivet och dyspareuni

Torra, sköra slemhinnor vaginalt som ofta medför torrhetkänsla, klåda och smärta och/eller obehag under och efter samlag (dyspareuni) rapporteras ofta av peri- och postmenopausala kvinnor. Dessa symtom blir vanligare och mer uttalade ju längre tid som gått efter kvinnors sista menstruation. Det upplevs av respektive 3, 4, 21 och 47 procent av kvinnor i reproduktiv ålder, tidigt perimenopausalt, sent menopausalt och 3 år postmenopausalt (12,13).

Observationsstudier ger stark evidens för att menopaus orsakar sköra slemhinnor i underlivet. Mikroskopisk undersökning av vaginala celler från postmenopausala kvinnor med torra och sköra slemhinnor påvisar förändringar av cellernas utseende med sjunkande östrogennivåer (14).

Behandling med lokalt eller systemiskt östrogen ger också symtomlindring, även vad gäller dyspareuni, under och efter menopaus (15).

Sömnstörningar

Sömnproblem påverkar alla människors välbefinnande och hälsa och har också stora konsekvenser för folkhälsan (16,17). Även om sömnproblem och sömnstörningar finns i alla åldersgrupper och bland både män och kvinnor så finns evidens (måttlig) för att menopaus är förknippat med en ökad förekomst av sömnproblem (18,19). Faktorer av betydelse för sömnproblem kan vara medicinering, viktökning och nedstämdhet/depression.

Fler kvinnor förefaller ha problem med sömnen när hormonproduktionen från äggstockarna minskar och avtar och det finns en klar koppling till vasomotor besvär nattetid (20-22).

I den stora SWAN-studien rapporterade 38 procent av kvinnor i peri- och postmenopausal ålder dålig sömnkvalité, i sen perimenopaus var förekomsten som högst med 45 procent (23).

Efter insättande av hormonell terapi så ser man många gånger en klar subjektiv förbättring av sömnens kvalité hos kvinnor, även hos de kvinnor där den försämrade sömnen inte beror på nattliga vasomotorsymtom (24). Däremot visar inte studier där sömnregistrering gjorts en lika tydlig objektiv förbättring av sömnen efter insättande av HRT (25).

Blödningsbesvär

Övergången mellan pre- och postmenopaus är associerad med förändrat blödningsmönster beroende på corpus luteum svikt och ökad förekomst anovulatoriska cykler (5). Rikliga menstruationer (menorrhagier) kan inte med säkerhet associeras till menopaus och östrogenbrist (7).

Urininkontinens

Det finns ett litet antal longitudinella studier och tvärsnittsstudier som undersöker samband mellan menopaus och urininkontinens (26-28). Resultaten är motstridiga och säkert samband med sviktande ovarialfunktion kan ej säkerställas, se kapitel 8.

Psykiska symtom och kognitiva störningar

Observationsstudier ger begränsat stöd för att minskning av östrogenproduktion i ovarierna under perimenopaus i sig orsakar depression, ångest och/eller depression. Jämfört med östrogenbrist så finns starkare samband mellan tidigare depressionsepisoder, stressfyllda händelser, tidigare generellt dålig hälsa och psykisk ohälsa under klimakterieperioden. Resultat från studier av östrogenbehandling mot psykisk ohälsa är motstridiga och behandlas närmare i kapitel 15.

Det finns otillräckligt stöd för kausalt samband mellan menopaus och påverkad tankeförmåga, minnessvårigheter, försämrad balans och andra kognitiva svårigheter. Studier kan ännu inte särskilja effekten av åldrande i sig från effekten av minskande nivåer av kvinnligt könshormon (7).

Sexuella problem

Det finns två huvudorsaker till sexuell dysfunktion under perimenopaus: smärtsamma samlag beroende på sköra och torra slemhinnor och nedsatt sexuell lust/svårighet att nå sexuell upphetsning.

Låga östrogennivåer ger minskat blodflöde till vagina och vulva. Det anses vara den viktigaste orsaken till minskad lubrikation och sexuell dysfunktion (29). Nedsatt sexuell lust är starkt associerat med åldersberoende levnadsförändringar såsom förändrad par- och familjesituation och förändrade socioekonomiska förhållanden. Etablerad samvariation mellan hormonella förändringar och nedsatt lust är inte bevisad (7).

Livskvalité

För närvarande finns inga säkra data talande för en menopausberoende upplevelse av påverkad livskvalité som kan särskiljas från vasomotorsymtomen (30-31). Kvinnor som har vasomotorsymtom erhåller dock en klart förbättrad livskvalitet med HRT (32).

Somatiska symtom

De systematiska genomgångarna av östrogenbehandling har inte funnit något samband

mellan kroppsliga symtom såsom ryggvärk, trötthet och ledbesvär och sviktande östrogenproduktion (7). Visst stöd för ett samband mellan ledvärk och låga östrogennivåer föreligger sannolikt trots allt, då muskelvärk och ledvärk är signifikant vanligare biverkningar hos bröstcancerpatienter som behandlas med aromatashämmare i jämförelse med de som behandlas med tamoxifen (33).

Menopaus, inte bara beroende på den stigande åldern i sig, utan också beroende på äggstockarnas ökande ålder med stigande FSH-nivåer, ger ökad kroppsvikt, ökad procentuell andel kroppsfett och också en mer manlig (android) fördelning av kroppsfettet. Studier har visat att dessa förändringar till viss del kan motverkas av HRT (34, 35).

FAKTARUTA 1

Följande symtom är starkt associerat till menopaus: vallningar och nattliga svettningar, torra sköra slemhinnor.

Följande symtom är måttligt associerat till menopaus: sömnstörningar.

Referenser

1. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Pare G, Hankinson SE, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet.* 2009;41:724-8.
2. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol.* 2000;152:463-73.
3. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1287-94.
4. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med.* 1985;103:350-6.
5. Burger HG, Robertson DM, Baksheev L, Collins A, Csemiczky G, Landgren BM. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. *Menopause.* 2005;12:267-74.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD002978.
7. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements.* 2005;22:1-38.
8. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause.* 2009;16:453-7.
9. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause.* 2002;9:156-61.
10. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96:1226-35.
11. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76:874-8.
12. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:14-24.
13. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;96:351-8.

14. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause—cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas*. 1995; 21:51-6.
15. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD001500.
16. Ng AC, Freedman SB. Sleep disordered breathing in chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14: 89-99.
17. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*. 2007;30:1245-53.
18. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2003;26: 667-72.
19. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007;14:826-9.
20. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*. 2006;166: 1262-8.
21. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*. 1981;245: 1741-4.
22. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006;13:576-83.
23. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10: 19-28.
24. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178:1002-9.
25. Polo-Kantola P, Erkkola R. Sleep and the menopause. *J Br Menopause Soc*. 2004;10:145-50.
26. Sampselle CM, Harlow SD, Skurnick J, Brubaker L, Bondarenko I. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1230-8.
27. Van Voorhis BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*. 2005;19;118 Suppl 12B:47-53.
28. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPIN-CONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag*. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53:1150-7.
29. Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res*. 1998; 10 Suppl 2:S91-3.
30. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16:860-9.
31. Matthews KA, Bromberger JT. Does the menopausal transition affect health-related quality of life? *Am J Med*. 2005;19;118 Suppl 12B:25-36.
32. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190.
33. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1793-802.
34. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001; 39:125-32.
35. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:895-901.

3. Svettningar och vallningar – vanliga men vad beror de på?

Mats Hammar, Jessica Frisk, Lotta Lindh-Åstrand, Anna-Clara Spetz

Bakgrund

Värmevallningar och svettningar, s.k. vasomotorsymtom, är välkända och mycket vanliga hos kvinnor omkring och efter menopaus (1-4). Liknande symtom kan uppträda hos män och framför allt hos män som behandlas för prostatacancer (5-8). Kvinnor som besväras av värmevallningar och svettningar, men som också behandlats för bröstcancer, anses inte lämpade för hormonell behandling utan alternativa behandlingsformer är angelägna (9). För att utveckla sådana måste vi lära oss mera om de bakomliggande mekanismerna och vad som gör att vissa kvinnor har besvär medan andra kan passera samma hormonella förändringar kring menopaus utan att utveckla några som helst symtom. Kunskaperna inom området är fortfarande begränsade men ökar successivt.

Kan värmevallningar mätas?

Värmevallningar och svettningar hos kvinnor och män beskrivs ofta på ett typiskt sätt; de börjar vanligen i övre delen av bröstet, som ett tryck med samtidig värmekänsla, som sprider sig ut i armarna och via halsen till ansiktet (10-14) och åtföljs av en känsla av att man rodnar och ofta börjar svettas. Vallningen kan pågå under bara någon till några minuter men vid enstaka tillfällen upp till en timme. Eftersom symtomen kommer såväl i pressade situationer som helt utan förvarning upplevs de både obehagliga och olämpliga i den sociala situation personen befinner sig i.

Många av de beskrivna symtomen kan mätas objektivt. Med hjälp av pletysmografi och termografi kan man under en vallning påvisa ökat blodflödet i framför allt armar och händer och ökad genomblödning med hudtemperaturökning (1,10-14). Temperaturstegringen tycks vara kraftigare ju svalare huden är före attacken. Samtidigt ökar hudkonduktansen som tecken på svettning. Det föreligger en hög överensstämmelse mellan subjektivt rapporterade symtom och objektivt registrerbara förändringar i laboratoriemiljö, såväl under vaket tillstånd som under sömn (15). Om något kan man objektivt påvisa något fler vallningar än vad kvinnan rapporterar. Nattetid kan man påvisa hur sömndjupet minskar i samband med fluktuationer i blodflöde och hudtemperatur, inte sällan ledande till att personen i fråga vaknar.

Temperaturregleringen i olag

Mekanismerna som utlöser värmevallningarna och svettningarna är fortfarande oklara. Symtomen utlöses sannolikt dock av att temperaturregleringen i hypotalamus blir mindre stabil och redan vid små temperaturhöjningar ställs in på en lägre nivå. En alternativ förklaring är att den ”termoneutrala zonen”, inom vilken temperaturvariationer inte leder till kompenserande reaktioner, blir smalare (11,15-16). Detta leder till signaler som avser sänka den centrala kroppstemperaturen, genom att bland annat omfördela blodflödet till subkutana kärl och framkalla svettning.

Mekanismerna regleras via nervsignaler, vilket bland annat visats genom att vallningarna kan blockeras ensidigt med hjälp av blockad av ganglion stellatum med lokalanestesimedel (17).

Östrogennivåerna i hypotalamus spelar uppenbarligen roll för temperaturregleringen, men troligen inte genom direkta effekter (1,10,12). Till exempel har inte prepubertala flickor instabilitet i sin termostat. En kvinna med ovariell dysgenesi utvecklar vanligen inte heller värmevallningar eller svettningar. Sannolikt medieras effekterna istället via transmittorsystem i CNS som påverkas av de minskande östrogennivåerna.

β-endorfin, östrogen och temperaturreglering

Cellkärnorna för GnRH-neuronen ligger mycket nära temperaturreglingscentrum i hypotalamus. När denna "termostat" fungerar normalt upprätthåller den en kroppstemperatur som är optimal för organfunktion oberoende av omgivningstemperatur och värmealstrande aktivitet. GnRH-neuron i hypotalamus moduleras av såväl dopaminerga som noradrenerga neuron, som i sin tur påverkas av bland annat β-endorfinnehållande neuron. Länken mellan den förändrade GnRH-pulsatiliteten, gonadotropininsöndringen och minskade östrogennivåerna efter menopaus är troligen bland annat β-endorfin, vars produktion delvis regleras av könssteroider. Sålunda påverkar östrogen normalt bildningen av β-endorfin i speciella neuron i hypotalamus (16,18). Nappi och medarbetare (19) fann lägre β-endorfinkoncentration i cerebrospinalvätska hos postmenopausala kvinnor än hos kvinnor i fertil ålder och även en positiv korrelation mellan plasma östradiol och β-endorfin. Detta överensstämmer med rapporter om att opioidantagonisten naloxon stimulerar LH-sekretionen hos kvinnor i fertil ålder, vilket däremot inte är fallet före pubertet, efter menopaus eller hos hypogonadala kvinnor (20-22).

β-endorfinneuron balanserar GnRH-in-

söndringen och stabiliserar troligen också termostatens inställning. Vid ett bortfall av β-endorfin blir termostaten labil med möjlighet till snabba växlingar i dess inställning. Direkt injektion av β-endorfin och andra opioider i CNS hos djur höjer termostatens inställning och den centrala temperaturen (23-26) via opioidsystemets my-receptor medan stimulering av den opioida kappa-receptorn leder till hypotermi (27-28). Även andra transmittorer som cholecystokinin (29), neurotensin (30) och calcitonin gene-related peptide (CGRP) tycks via direkta eller indirekta effekter på endorfinsystemet påverka temperaturinställningen (31).

Hos postmenopausala kvinnor minskar kroppstemperaturen vid blockering av opioidreceptorer med naloxoninfusion (32-33), talande för att β-endorfin bibehåller en stabil temperatur. Endogena opioider verkar vara generellt involverade i temperaturregleringen till exempel under muskelarbete och bastubad (34). En teoretisk modell till varför östrogenminskningen efter menopaus ofta leder till värmevallningar och svettningar är alltså att bildningen av β-endorfin minskar, varvid termostatens stabilitet försämras.

Andra neurotransmittorer, östrogen och temperaturreglering

Östrogen påverkar flera olika neurotransmittorer via en rad mekanismer som förändrat genuttryck, receptorproteinsyntes och enzymaktivitet men har även direkta effekter på neuron via membranbundna jonkanaler. Via sådana mekanismer kommer minskande östrogennivåer efter menopaus att kunna förändra funktionen i till exempel serotonin- och noradrenalinsystemen, som båda är involverade i temperaturregleringen. Detta är troligen orsaken till att den alfa-adrenerga agonisten klonidin har en viss, om än svag, effekt på vallningar medan både selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har mer tydliga effekter på dessa symptom (35).

Calcitonin gene-related peptide – en ledtråd till mekanismen bakom vasomotorsymtom?

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) är en mycket potent vasodilaterande substans, som bildas i både det centrala och det perifera nervsystemet (36-38). CGRP givet intravenöst till friska manliga försökspersoner leder till värme-känsla och hudrodnad i övre delen av bröstet, armarna och halsen (39). CGRP-bildningen i perifera nerver tycks bland annat regleras av den centrala β -endorfinaktiviteten (40). Man kan av dessa orsaker tänka sig att CGRP har relevans för vasomotorsymtom.

Postmenopausala kvinnor utan vasomotor-symtom har lägre dygnsutsöndring av CGRP än kvinnor med symtom (41) och CGRP stiger i serum under pågående vallning (42-43). Akupunkturbehandling av vasomotorsymtom hos postmenopausala kvinnor leder till minskad dygnsutsöndring av CGRP i urin parallellt med symtomminskning (44).

Faktorer som påverkar vasomotorsymtom

Andra faktorer än rent biologiska kan påverka förekomsten av vasomotorsymtom. Tiden runt menopaus sammanfaller ofta med stora förändringar i livssituationen; barnen flyttar hemifrån, de egna föräldrarna åldras, ökade krav i yrkeslivet, m.m. Vissa studier visar att kvinnor som upplever sig ha en viktig roll i familjen eller på sin arbetsplats, får mindre besvär än kvinnor med sämre självkänsla och som i mindre grad bekräftas av sin omgivning. Upplevelsen av somatiska symtom och sensationer varierar mellan olika individer och bidrar därmed till om, och i vilken grad en person upplever vasomotorsymtom (45).

Även personlighetsfaktorer och stress tycks vara av betydelse. Kvinnor utan vasomotor-symtom har visats ha bättre förmåga till stresshantering är kvinnor med symtom som också hade en högre grad av neuroticism (46).

Etniska skillnader finns och framför allt kvinnor från delar av Asien har visat sig ha

lägre förekomst av vasomotorsymtom (47). Sociala skillnader, genetiska faktorer och livsstil kan förklara detta. En kost rik på fytoöstrogener och soyaproteiner, som kan utöva östrogenliknande effekter, har bland annat framförts som bidragande orsak till detta (48).

FAKTARUTA

- Vasomotorsymtom är vanligt hos kvinnor efter menopaus men även hos män som genomgått kastrationsbehandling.
- Orsaken till vasomotorsymtomen verkar vara att termostatens stabilitet rubbats och detta i sin tur beror troligen på förändrad neurotransmittoraktivitet i hypotalamus, bl.a. β -endorfinaktiviteten men också aktiviteten i serotonerga och noradrenerga neuron.
- CGRP är en potent vasodilaterande peptid, som möjligen medierar värmevallningarna och svettkörtelaktivering genom att frisättas perifert.
- Personlighet, livsstilsfaktorer och stressbenägenhet påverkar i vilken utsträckning kvinnor upplever vasomotorsymtom efter menopaus.

Referenser

1. Sturdee DW. The menopausal hot flush – anything new? *Maturitas*. 2008;60:42-9.
2. Hammar M, Berg G, Fåhraeus L, Larsson-Cohn U. Climacteric symptoms in an unselected sample of Swedish women. *Maturitas*. 1984;6:345-50.
3. Jaszmann LJB. Epidemiology of the climacteric syndrome. In: Campbell S, ed. *The management of the menopause and postmenopausal years*. Lancaster: MTP Press, 1976;11-23.
4. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 1992;14:103-15.
5. Spetz AC, Hammar M, Lindberg B, Spångberg A, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group-5 Trial Study. Prospective evaluation of hot flashes during treatment with parenteral estrogen or complete androgen ablation for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 2001;166:517-20
6. Solstad K, Garde K. Middle-aged Danish men's ideas of a male climacteric - and of the female climacteric. *Maturitas*. 1992;15:7-16.
7. Spetz AC, Fredriksson MG, Hammar ML. Hot flashes in a male population aged 55, 65, and 75 years, living in the community of Linköping, Sweden. *Menopause*. 2003;10:81-7.
8. Karling P, Hammar P, Varenhorst E. Prevalence and duration of vasomotor symptoms after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *J Urology*. 1994;152;1170-3.
9. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19:1669-80.
10. Rebar R, Spitzer I. The physiology and measurements of hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156:1284-8.
11. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric*. 2009;12:3-15.
12. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:97-106.
13. Tataryn IV, Lomax P, Meldrum DR, Bajorek JG, Chesarek W, Judd HL. Objective techniques for the assessment of postmenopausal hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1981;57:340-4.
14. Sturdee DW, Reece BL. Thermography of menopausal hot flashes. *Maturitas*. 1979;1:201-5.
15. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005; 23:117-25.
16. Shoupe D, Lobo R. Endogenous opioids in the menopause. In: Speroff L, Lobo R, eds. *Role of opioid peptides in reproductive endocrinology. Seminars in Reproductive Endocrinology*. Vol 5, No 2, New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1987; 199-206.
17. Lipov EG, Lipov S, Joshi JR, Santucci VD, Slavin KV et al. Stellate ganglion block may relieve hot flashes by interrupting the sympathetic nervous system. *Med Hypotheses*. 2007;69:758-63.
18. Wardlaw SL, Wehner WB, Ferin M, Antunes JL, Frantz AG. Effect of steroids on β -endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55:877-81.
19. Nappi C, Petralgia F, Gambardella A, De Masellis G, Di Carlo C, Genazzani AR, et al. Relationship between cerebrospinal fluid β -endorphin and plasma pituitary-gonadal hormone levels in women. *J Endocrinol Inves*. 1990;13:149-53.
20. Petralgia F, Porro C, Facchinetti F, Cicoli C, Bertelli E, Volpe A et al. Opioid control of LH secretion in humans, menstrual cycles, menopause and aging reduce the effect of naloxone but not of morphine. *Life Sci*. 1986;38:2103-10.
21. Reid RL, Quigley ME, Yen SSC. The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:1107-10.
22. Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183:29-32.
23. Widdowson PS, Griffiths EC, Slater P. Body temperature effects of opioids administered into the periaqueductal grey area of the rat brain. *Regul Pept*. 1983;7:259-67.
24. Spencer RL, Hruby VJ, Burks TF. Alteration of thermoregulatory set point with opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;252:696-705.
25. Murphy MT, Lipton JM. β -endorphin effects on thermoregulation in aged monkeys. *Neurobiol Aging*. 1983;4:187-90.
26. Gordon CJ, Rezvani AH, Heath JE. Role of β -endorphin in the control of body temperature in the rabbit. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8:73-82.
27. Handler CM, Geller EB, Adler MW. Effect of mu-, kappa- and delta-selective opioid agonists on thermoregulation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;43:1209-16.
28. Chen XH, Geller EB, de Riel JK, Liu-Chen LY, Adler MW. Antisense oligodeoxynucleotides against mu- or kappa-opioid receptors block agonist-induced body temperature changes in rats. *Brain Res*. 1995; 688:237-41.
29. Kapás L, Benedek G, Penke B. Cholecystokinin interferes with the thermoregulatory effect of exogenous and endogenous opioids. *Neuropeptides*. 1989;14:85-92.

30. Handler CM, Mondgoek DJ, Zhao SF, Geller EB, Adler MW. Interaction between opioid agonists and neurotensin on thermoregulation in the rat. I. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:284-92.
31. Smith FL, Welch SP, Dombrowski DS, Dewey WL. The role of endogenous opioids as mediators of the hypothermic effects of intrathecally administered calcium and calcitonin gene-related peptide in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;266:1407-15.
32. Cagnacci A, Melis GB, Paoletti AM, Soldani R, Fioretti P. Interaction between veralipride and endogenous opioid system in the regulation of body temperature in postmenopausal women. *Life Sci.* 1988; 42:547-53.
33. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Gambacciani M, Paoletti AM, Fioretti P. Regulation of body temperature in postmenopausal women: interactions between bromocriptine and the endogenous opioid system. *Life Sci.* 1989;44:1395-402.
34. Armstrong DW 3rd, Hatfield BD. Hormonal responses to opioid receptor blockade: during rest and exercise in cold and hot environments. *Eur J Appl Physiol.* 2006;97:43-51.
35. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes; systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057-71.
36. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, River J, Vale WW, Evans RM: Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature.* 1983;304:129-35.
37. Wimalawansa SJ. Effects of in vivo stimulation on molecular forms of circulatory calcitonin gene-related peptide in man. *Mol Cell Endocrinol.* 1990;71: 13-9.
38. Transforini G, Margutti A, Portaluppi F, Menegatti M, Ambrosio MR, Bagni B, et al. Circadian profile of plasma calcitonin gene-related peptide in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:945-51.
39. Jernbeck J, Edner M, Dalsgaard C-J, Pernow B. The effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP) on human forearm blood flow. *Clinical Physiology.* 1990;10:335-43.
40. Collin E, Frechilla D, Pohl M, Bourgoin S, Le Bars D, Hamon M, et al. Opioid control of the release of calcitonin gene-related peptide-like material from the rat spinal cord in vivo. *Brain Research.* 1993; 609:211-22.
41. Wyon Y, Frisk Y, Lundeberg T, Theodorsson E, Hammar M. Postmenopausal women with vasomotor symptoms have increased urinary excretion of Calcitonin Gene-related Peptide. *Maturitas.* 1998; 30:289-4.
42. Wyon Y, Spetz AC, Theodorsson E, Hammar M. Concentrations of Calcitonin Gene-related Peptide and Neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause.* 2000; 7:25-30.
43. Valentini A, Petralgia F, De Vita D, Nappi C, Margutti A, Uberti E, Genazzani A. Changes of plasma calcitonin gene-related peptide levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 638-42.
44. Wyon Y, Lindgren R, Lundeberg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause.* 1995;2:3-12.
45. Olofsson AS, Collins A. Psychosocial factors, attitudes to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric.* 2000;3:33-42.
46. Nedstrand E, Wijma K, Lindgren M, Hammar M, The relationship between stress-coping and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas;* 1998;31:29-34.
47. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world; a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197-214.
48. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas.* 2008;61:27-33.

4. Hormonell behandling av vasomotorsymtom

Lars-Åke Mattsson, Pia Hedberg och Lotta Lindh-Åstrand

Bakgrund

Närmare 90 procent av alla kvinnor upplever någon typ av symtom i anslutning till menopaus. Mellan 40 och 85 procent i denna åldersgrupp besvärar av värmevallningar och svettningar i varierande grad och frekvens beroende på i vilken period i ”övergångsfasen” kvinnan befinner sig (1,2). Stora skillnader i symtomatologi har rapporterats mellan olika etniska grupper (3). Det är vanligare med besvär i Västvärlden (Europa, USA) än t.ex. i Sydostasien. Oftast varar symtomen i 0,5-5 år efter menopaus (4) men 10-15 procent rapporterar fortfarande besvär upp till 15 år efter menopaus (5,6). En longitudinell studie visade nyligen att den totala durationen av vasomotorsymtom, räknat från symtomstart, i medeltal är drygt 5 år (7).

För behandling av klimakteriebesvär används medelpotenta östrogener, ensamt eller med tillägg av gestagen, tabell 1.

Gestagener är steroidhormoner med progesteronliknande effekt. Gestagener definieras som ämnen som förändrar ett proliferativt endometrium till ett sekretoriskt endometrium. Beroende på gestagenets farmakologiska egenskaper varierar dess inverkan på diverse fysiologiska funktioner. Effekten av ett specifikt gestagen i ett biologiskt system kan inte extrapoleras till ett annat. Exempelvis kan gestagens effekt på bröstvävnad vara helt annan än i endometriet. Gestagens affinitet till receptorer i olika organsystem påverkar den biologiska effekten. När man anger ekvipotenta doser av olika gestagen måste man alltså definiera vilket målorgan som avses.

Man brukar klassificera gestagener utifrån deras farmakologiska egenskaper som progesteronlika, androgena, antiandrogena och anti-mineralkortikoida gestagener. För kompletterande information om gestagener rekommenderas ett par översikter (8,9) som tar upp olika

Tabell 1. Medelpotenta östrogener för systemiskt bruk och gestagentillägg

Medelpotenta östrogener		Gestagener	
Substans	Beredningsform	Substans	Beredningsform
Estradiol	Tablett	Medroxyprogesteron acetat (MPA)	Tablett
	Plåster	Noretisteronacetat (NETA)	Tablett
	Gel		Plåster
Estradiolvalerat	Tablett	Drospirenon	Tablett
Konjugerade östrogener	Tablett	Dydrogesteron	Tablett
	Registrerade preparat saknas i Sverige		
		Levonorgestrel	Spiral

Tibolon*

*Tibolon är en syntetisk substans med östrogena, gestagena och androgena egenskaper.

aspekter av östrogen/gestagen kombinationsbehandling till kvinnor med vasomotorbesvär.

Frågeställningar

- Vilka indikationer finns för östrogen/gestagen behandling och hur effektiv är denna?
- Vilka biverkningar och risker finns med HRT och vilka är kontraindikationerna för behandling?
- Vilken evidens finns för rekommenderad östrogendos, behandlingstid och avslutning av behandling?
- Hur skiljer sig olika behandlingsregimer vad gäller effektivitet och säkerhet?
- Vilken miljöpåverkan har östrogenpreparat?

Sökstrategi

Randomised Controlled trials (RCT), EMAS guidelines (10), PubMed, Cochrane Library, Läkemedelsverkets rekommendationer 2004 (11), SBU rapport 2002 (12), och NIH Consensus and State-of - the - Science Statements (13)

Resultat

Indikationer för HRT

Den huvudsakliga indikationen för HRT är vasomotorsymtom.

När sömnstörning och vasomotorsymtom uppträder samtidigt är hormonbehandling ett rimligt förstahandsval. Detta gäller även patienter som hade sömnbesvär före menopaus.

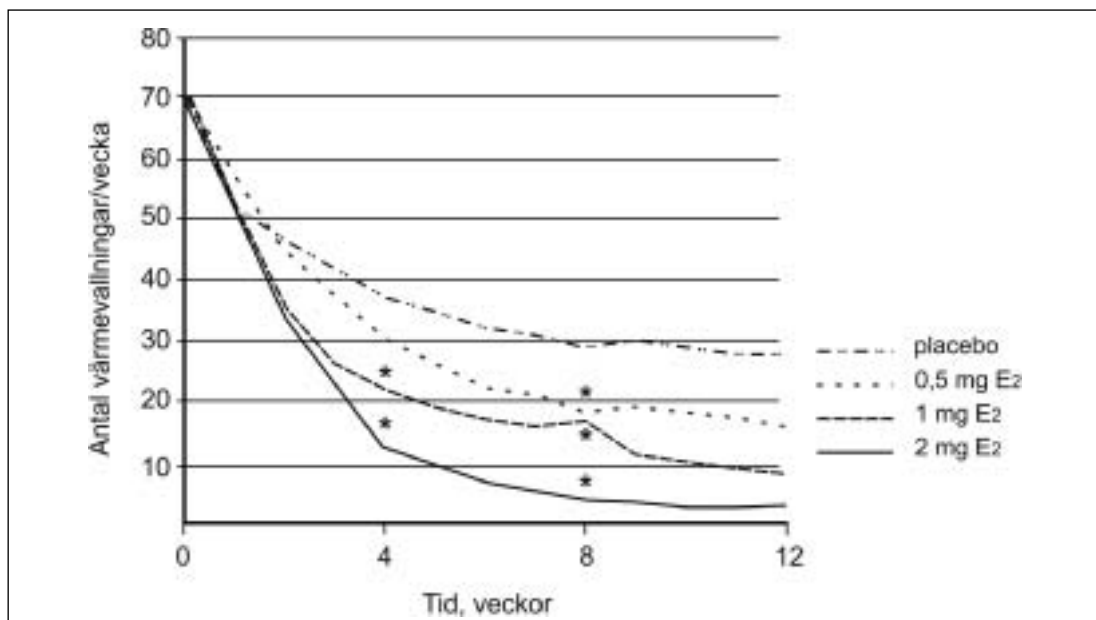
Hos kvinnor i perimenopaus kan anovulatoriska blödningstörningar regleras med gestagen alternativt östrogen-gestagenbehandling även om bevis för effekt från randomiserade kliniska prövningar saknas.

HRT kan övervägas hos kvinnor med hög frakturrisik, < 60 års ålder om andra osteoporosbehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Hormonbehandling som profylax mot hjärt- kärlsjukdom rekommenderas inte (se kapitel 13). Östrogen utgör inte heller något förstahandsalternativ som profylax mot benskörhet eller behandling av etablerad osteoporos trots dokumenterad god effekt under pågående behandling (se kapitel 11).

Figur 1. Behandlingseffekten av HRT är dosrelaterad. Adapterad från Notelowitz et al, *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 726-31.

* signifikant ($p < 0,05$) skiljt från placebo.



Kroppsliga symtom som ryggvärk, allmän trötthet och ledbesvär utgör inte indikation för HRT (13).

Hur effektivt är HRT?

Medelpotenta östrogener med eller utan gestagen, oavsett regim och administrationsätt är en mycket effektiv behandling av vasomotorisktymtom och de sammanvägda studierna har högsta evidensgrad (12).

Behandlingseffekten av HRT är dosrelaterad, figur 1 (14).

Hos kvinnor med vasomotorisktymtom har man i randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (RCT) registrerat placeboeffekter på mellan 50 och 60% medan man med aktiv HRT påvisat en reduktion av frekvensen och svårighetsgrad av värmevallningar med upp till 90% (12,14). Det tar längre tid innan fullgod effekt uppnås med låg jämfört med hög dosering (14). Huruvida gestagener potentiär effekten av östrogen är osäkert eftersom dokumentationen är bristfällig. Många studier har rapporterat god effekt på livskvalitet hos kvinnor med vasomotorisktymtom (15,16). Det är däremot osäkert om östrogen förbättrar hälsorelaterad livskvalitet hos asymtomatiska individer (17). Effekten av tibolon på vasomotorisktymtom har i flera studier visat sig vara likvärdig med östrogen (18,19).

Biverkningar och risker med HRT

Biverkningar kan orsakas av både den östrogena och gestagena komponenten. Merparten av lindriga bieffekter kan enbart registreras under de första veckorna efter det att behandlingen inletts. I dessa fall skall kvinnan uppmantras att stå kvar på insatt terapi i 8-12 veckor innan en eventuell omvärdering görs. Vanliga östrogen och gestagenrelaterade biverkningar finns i tabell 2. Gestagena biverkningar av HRT behandlas utförligt i kapitel 16.

Många kvinnor upplever att de går upp i vikt vid tiden för menopaus och påbörjar inte eller avslutar sin behandling av den orsaken. Det finns dock stark evidens för att kvinnor inte går upp i vikt under HRT (12, 20).

Tabell 2. Vanliga östrogen - och gestagenrelaterade biverkningar

Östrogenrelaterade	Gestagenrelaterade
Bröstspänning	Bröstspänning
Huvudvärk	Huvudvärk
Illamående	Svullnadskänsla
Olaga blödning	Humörförändringar/ nedstämdhet
Benkramp	Akne

Risker med HRT inkluderar bröstcancer, djup ventrombos/lungemboli, stroke och hjärtinfarkt. Det finns inga belägg för att tibolon skiljer sig från övriga sexualsteroider i detta avseende. Detaljerad information om allvarliga biverkningar med HRT återfinns i separata kapitel i rapporten.

Kontraindikationer mot systemisk östrogenbehandling med medelpotenta preparat återfinns i tabell 3.

Tabell 3. Kontraindikationer mot systemisk östrogenbehandling med medelpotenta preparat

Känd eller tidigare genomgången östrogenberoende cancer
Genital blödning utan känd etiologi
Obehandlad endometriehyperplasi
Tidigare eller pågående djup ventrombos/lungemboli
Aktuell eller nyligen genomgången hjärtinfarkt eller stroke
Angina pectoris
Aktuell allvarlig leversjukdom

Behandling

Patienterna skall förskrivas lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och behandlingens längd skall helst inte överskrida fem år (11).

Dosen av östradiolpreparat är vanligtvis 0,5 - 2 mg peroralt per dag och som transdermal behandling med plåster 25 - 50 µg/24h eller gel 0,5 - 1,5 mg dagligen. Man strävar mot att ge lägsta effektiva dos och "lågdos" av östrogenpreparat är för peroralt östradiol 0,5 - 1 mg per dag, för transdermal östradiolbehandling med plåster 25 µg/24h. Av peroralt givet östradiol har 0,25 mg dagligen visats ge god symptomlindring (21) och god blödningskontroll (22) utan att ge ökad brösttätthet (23).

Gestagendosen som behövs för endometrieskydd och blödningskontroll styrs av vilken mängd östrogen som ges d.v.s. ju högre östro-

Tabell 4. Exempel på tillstånd som kan orsaka tveksamheter eller kräva skärpt uppmärksamhet vid systemisk behandling med medelpotenta östrogener.

Tillstånd	HRT
Myom	Kan medföra tillväxt av myomen
Endometrios	Liten ökad risk för reaktivering föreligger
Cervixdysplasi	Ingen kontraindikation
Hypertoni	Ingen kontraindikation vid välkontrollerad hypertoni
Hyperlipidemi	Ingen kontraindikation
Diabetes mellitus	Skärpt uppmärksamhet vid kärlkomplikationer
Migrän	Migränsjukdom kan försämrats. Transdermal behandling att föredra
Gallstenssjukdom	Ökad risk för recidiv föreligger
Obesitas	Ingen kontraindikation men ökad risk för trombos varför transdermal behandling är att föredra
Reumatoid artrit	Ingen kontraindikation
SLE	Försiktighet och individuellt ställningstagande
Astma	Ingen kontraindikation
Epilepsi	Ingen kontraindikation
Parkinsons sjukdom	Ingen kontraindikation
Porfyri	Kontroll av urinmetaboliter av porfyrin. Behandling i samråd med porfyrikunnig kollega.
Hypothyreoidism	Ingen kontraindikation. Eventuellt behöver Levaxindosen ökas

gendos desto högre gestagendos. Med tanke på gestagens biverkningsprofil är det särskilt viktigt att ge lägsta effektiva dos. Vid val av gestagen har man under senare år tenderat att reducera den androgena effekten så mycket som möjligt. Det kan göras genom dosminskning eller genom att välja gestagener med så liten androgen effekt som möjligt. Ytterligare en metod är att glesa ut gestagentillägget till t.ex. fyra gånger per år. Även varierande receptoraffinitet kan ha betydelse för gestagens olika biverkningsprofil och man kan pröva att byta preparat hos ”gestagenkänsliga” individer.

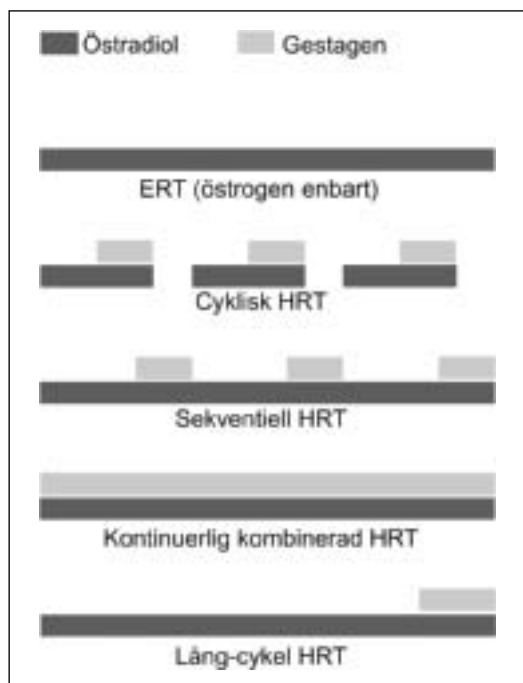
Av tibolon ges vanligen 2,5 mg dagligen (18). Till kvinnor i perimenopaus kan hormonspiral som frisätter 20 mg levonorgestrel per dygn användas för att förhindra endometriehyperplasi vid HRT (24). Ett inlägg med lägre hormonmängd till kvinnor i postmenopausal ålder håller på att utprövas.

Till hysterektomerade kvinnor ges enbart östrogen kontinuerligt. Kvinnor som har livmodern kvar får vanligtvis en kombinationsbehandling med östrogen och gestagen antingen i sekventiell regim, som utglesningsbehandling eller som kontinuerligt kombinerad terapi (figur 2). Risken för hyperplasi minskar

med tilltagande duration av gestagen och gestagenet bör ges under 12 - 14 dagar per månad eller som kontinuerligt tillägg (25,26). Det finns starka bevis för att östrogenbehandling med tillskott av gestagen under tillräckligt lång tid varje månad förhindrar utveckling av endometriecancer (27). Vid utglesningsbehandling finns visst underlag för att det räcker med gestagentillägg under 14 dagar fyra gånger per år för endometrieskydd men dokumentationen är begränsad (28). Kvinnor som använt hormonspiral premenopausalt som preventivmedel kan fortsätta med hormonspiralen som endometrieskydd om de behöver östrogen för vasomotorsymtom i den peri- och postmenopausala perioden (29). Om man ger östrogen enbart som systemisk behandling till kvinnor med livmodern kvar ökar risken för oregelbundna blödningar och endometriehyperplasi/cancer oavsett dos. Endometriecancerrisk vid östriolbehandling eller lokalbehandling med östradiol berörs i kapitel 8.

Blödningsmönster

Med sekventiell terapi kommer 80 - 90% att få en bortfallsblödning. Medelblodförlusten har rapporterats vara 20-30 ml (30,31) jämfört med omkring 35 ml vid menstruation.

Figur 2. Olika typer av HRT-regimer.

Bortfallsblödningen är i medeltal 3,8 dagar (31). Kontinuerlig kombinerad behandling och utglesningsbehandling medför åtminstone under första årets behandling fler oregelbundna blödningar än vad sekventiell terapi gör vilket också medför att fler undersökningar av endometriet måste göras (32). Man behöver ge en något högre gestagendos för att uppnå acceptabel blödningskontroll än för att åstadkomma endometrieatrofi. Vid sekventiell behandling ges en högre daglig dos än vid kontinuerlig kombinerad regim. Vid kontinuerlig kombinerad behandling bestäms amenorréfrequensen av relationen mellan givet östrogen och gestagen – högre gestagendos alternativt lägre östrogendos ger snabbare blödningsfrihet (33).

Endometriet behöver inte undersökas innan behandling påbörjas. Det är vanligt med små blödningar (spottings) under de första 4-6 månaderna med kontinuerligt kombinerad behandling men dessa kräver i allmänhet ingen åtgärd. Om en kvinna börjar blöda efter en längre tids amenorré, söker för långdragna

blödningar eller noterar en påtaglig ökning av blödningsmängd så bör detta föranleda undersökning av endometriet (8,33).

Hur skiljer sig olika behandlingsregimer åt i effektivitet och säkerhet

Peroral HRT är lika effektivt som transdermal behandling för behandling av vasomotorsymtom (12). Det är framför allt farmakokinetiken som skiljer de olika administrationsvägarna åt. Med transdermal behandling undviker man ”första leverpassagen”. Detta medför mindre effekt på levermetabolismen med lägre påverkan på nivåerna av t.ex. reninsubstrat, SHBG (sex hormone binding globulin), koagulationsfaktorer och lipider, jämfört med peroral behandling. Det är troligt att transdermal behandling medför något lägre risk för djup ventrombos (34,35), se vidare i kapitel 13. I klinisk praxis spelar administrationsättet obetydlig roll för majoriteten av användare.

Inledning och uppföljning av behandling

Vid insättning av behandling är det viktigt att individualisera dosen pga riskfaktorer, ålder, symtomatologi och patientens egna önskemål. Kvinnan skall ges noggrann information om för- och nackdelar med HRT för att kunna ta ställning till om hon skall inleda behandling eller ej. Före insättning ska blodtryck kontrolleras och gynekologisk undersökning utförs vid symtom. Sedvanliga mammografikontroller skall följas.

Vid atypiska symtom bör man tänka på antidepressiva läkemedel, thyreotoxikos och malignitet som orsak till svettningar. Feokromocytom och carcinoid är ovanliga tillstånd men kan vara orsak till ”flusher” hos kvinnor. Om man påbörjat behandling med HRT på grund av sömnstörning men kvinnan inte upplever förbättring av sömnen efter några månaders behandling bör annan orsak till sömnproblemen än östrogenbrist övervägas (36). De viktigaste differentialdiagnoserna hos perimenopausala kvinnor med sömnbesvär är depression, ångestsyndrom, obstruktivt sömnapné syndrom, restless legs syndrom och fibromyalgi (37,38).

Vissa kvinnor upplever symtom innan menstruationerna slutar och man behöver inte invänta amenorré för att påbörja behandling. Initialt rekommenderas sekventiell behandling i perimenopausal fas för att minimera blödningstörningar och 1-2 år efter menopaus kontinuerlig kombinerad eller utglesningsbehandling. En majoritet av postmenopausala kvinnor föredrar behandling som inte ger blödningar. Blödningrubbningar vid HRT berörs även i kapitel 16.

Kontroller för värdering av behandlingseffekt och för att ge utrymme åt diskussion om utsättningsförsök bör tillgodoses.

Avslutning av behandling

Det enda sätta att ta reda på om besvären med värmevallningar/svettningar klingat av eller försvunnit är att kvinnan provar att avsluta sin hormonbehandling. I litteraturen har man beskrivit olika typer av utsättningsregimer som att avsluta direkt eller att trappa ut sin hormonbehandling antingen genom att minska den dagliga dosen successivt eller att minska antalet behandlingsdagar/vecka (39). Observationsstudier och RCT utförda efter det att WHI-studien publicerats har visat att mellan 30-85% av de kvinnor som avslutat hormonbehandling fått tillbaka besvär med vallningar och/eller svettningar (40-44). Faktorer som har rapporterats öka risken för att få tillbaka besvären är om hormonbehandling har initierats pga. vallningar/svettningar eller genomgången hysterektomi alternativt pågått under lång tid (45-48).

De observationsstudier (40,45) och RCT (42,43) som hittills genomförts för att undersöka hur hormonbehandling ska avslutas på bästa sätt har inte kunnat visa någon skillnad i återfall av symtom eller i andelen av kvinnor som återupptar hormonbehandling mellan de kvinnor som avslutat abrupt eller som trappat ut sin behandling. I en observationsstudie av Haskell et al (48) fann man dock att nedtrappning av hormonbehandling var associerat med en lägre poäng på en symtomskala efter justering för övriga faktorer. Nedtrappning var däremot associerat med större

risk att återuppta hormonbehandling och således finns idag inget som talar för att nedtrappning av behandlingen skulle minska risken att återfå besvären.

Östrogener och miljö

Forskning om hormoners påverkan på miljön är relativt ny. Under tidigt 90-tal observerades dubbelkönade mörtar utanför kommunala reningsverk i England och man började undersöka hormoners effekt på framförallt fiskar. Inom akvarieindustrin hade man sedan tidigare kännedom om att man kunde manipulera könstillhörighet med hormoner. Zebrafisk som exponerats för etinylöstradiol under fosterstadiet utvecklas enbart till honor (49). Andra fiskar som exponerats för hormoner i hög dos eller vid olämplig tidpunkt kan resultera i dubbelkönade fiskar. Detta har studerats på både karp och regnbågslax som förvarats i burar nedanför reningsverk (50). Man har påvisat dessa effekter både med syntetiskt etinylöstradiol och naturliga östrogener (51). Etinylöstradiol har längre halveringstid än östradiol, 17 respektive 1,2 dagar. Effekten av gestagener är studerad i mindre omfattning.

Merparten av etinylöstradiol har sitt ursprung i p-piller, p-plåster och p-ring men även metaboliter från kroppseget östrogen som kommer ut i naturen med kvinnors urin.

Vid introduktion av nya läkemedel skall en miljöriskbedömning göras, men enligt EU-regler får miljörisken inte vägas in vid eventuellt godkännande av läkemedlet. I Sverige finns en frivillig miljöklassificering som består av en miljöriskbedömning (utförs av Läkemedelsindustriföreningen) och en miljöfarlighetsbedömning (utförs av Stockholms läns landsting och Apoteket AB). Resultatet publiceras på FASS.se. Den akuta toxiska miljörisken anses vara hög både för etinylöstradiol och östradiol men kan heller inte uteslutas för östriol, noretisteron och drospirenon. Som förskrivare kan vi bidra med att inte förskriva mer läkemedel än vad en patient behöver, be patienten lämna in överblivna läkemedel på Apoteket och informera om att läkemedlen inte ska spolas ner i toaletten.

Referenser:

1. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:772-80.
2. L Thunell, E Stadberg, I Milsom, LÅ Mattsson. A longitudinal population study of climacteric symptoms and their treatment in a random sample of Swedish women. *Climacteric.* 2004;7:357-65.
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96:1226-35.
4. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: S312-6.
5. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause.* 2002;9:156-61.
6. Berg G, Gottwall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden in 1986. *Maturitas.* 1988;10: 193-9.
7. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause.* 2009;16: 453-7.
8. Gestagens as addition to oestrogen treatment in the menopause. *Läkemedelsverkets workshop 2000.*
9. Skouby SO, Jespersen U. Progestins in HRT: suffe- rance or desire. *Maturitas.* 2009;62:371-5.
10. A Gompel, S Rozenberg, D.H. Barlow, the EMAS board members. The EMAS 2008 update in clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2008;61:227-32.
11. Behandling med HRT. *Behandlingsrekommenda- tioner. Läkemedelsverket 2004.* (www.lakemedelsverket.se)
12. Behandling med östrogen. *SBU-rapport nr 159, 2002.*
13. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consensus State Sci Statements.* 2005 21-23;1-151.
14. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;95:726-31.
15. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LÅ. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168: 824-30.
16. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symp- toms in postmenopausal women after receiving hor- mone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) trial. *JAMA.* 2002;287:591-7.
17. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003;348:1839-54.
18. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA, TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose con- tinuous combined hormone treatment: Vaginal ble- eding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG.* 2007; 114:1522-9.
19. Al-Azzawi, Wahab M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement thera- py compared with tibolone. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:258-64.
20. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in menopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995;273:199-208.
21. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric.* 2007;10:120-31.
22. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E. Ultra- low-dose continuous combined estradiol and nore- thisterone acetate: improved bleeding profile in post- menopausal women. *Climacteric.* 2008;11:63-73.
23. Lundstrom E, Bygdeson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climac- teric.* 2007;10:49-56.
24. Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterin release of levonorgestrel-a new way of adding progestogen in hormone replacement Therapy. *Obstet Gynecol.* 1992;79:963-7.
25. Paterson ME, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JW. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climac- teric. *BMJ.* 1980;280:822-4.
26. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A et al. Risk of endome- trial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Ins.* 1999; 91:1131-7.
27. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in post- menopausal women and risk of endometrial hyper- plasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2): CD000402.

28. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle oestrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc.* 2004;1:9-13.
29. Peled Y, Perri T, Pardo Y, Kaplan B. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms—a review. *Menopause.* 2007;14:550-4.
30. Rees MCP, Barlow DH. Quantification of hormone replacement-induced withdrawal bleeds. *BJOG.* 1991;98:106-107.
31. Sporrang T, Rybo G, Mattsson L-Å, et al. An objective and subjective assessment of uterine blood loss in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *BJOG.* 1992;99:399-401.
32. Habiba MA, Bekk SC, Abrams K, et al. Endometrial responses to hormone replacement therapy: the bleeding pattern. *Human Reproduction.* 1995;11:503-8.
33. van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56:231-48.
34. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conrad J, Meyer G, Lévesque H, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women, impact of the route of estrogen administration and progestagens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115:840-5.
35. International Menopause Society Consensus Statement. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric.* 2009;12:368-77.
36. Polo-Kantola P, Erkkola R. Sleep and the menopause. *J Br Menopause Soc.* 2004;10:145-50.
37. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med.* 2005;1:291-300.
38. Westrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to Menopause. *Climacteric.* 2008;11:422-8.
39. Grady D.A. 60-year-old women trying to discontinue hormone replacement therapy. *JAMA.* 2002; 287:2130-7.
40. Haskell S. After the Women's Health Initiative: Postmenopausal women's experiences of discontinuation estrogen replacement therapy. *Journal of Women's Health.* 2004;13:438-42.
41. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2006;53:356-61.
42. Aslan E, Bagis T, Kilidag EB, Tarim E, Erkanli S, Esra K. How to best discontinue hormone therapy: Immediate or tapered? *Maturitas.* 2007;56:78-83.
43. Haimow-Kochman R, Barak-Glantz, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy dose not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause.* 2006;13:370-376.
44. Lind-Åstrand L, Brynhildsen J, Hoffmann M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. *Menopause.* 2009;16:1213-7.
45. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1233-9.
46. Ockene J, Barad D, Cochrane B et al. Symptoms experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA.* 2005;249:183-93
47. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Ein-Mor E, et al. Duration not severity of the climacteric syndrome predicts resumption of hormone therapy after discontinuation: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2006;21:2450-4.
48. Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy; an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause.* 2009;16:494-9.
49. Örn S, Holbech H, Madsen TH, Norrgren L, Petersen G. Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to ethinylestradiol and methyltestosterin. *Aquatic Toxicology.* 2003;65:397-411.
50. Purdin CE, Hardiman PA, Bya VJ, Eno NC, Tyler CR, Sumpter J. Estrogenic effects from sewage treatment works. *Chem Ecol.* 1994;8:275-85.
51. Desbrow C, Routledge EJ, Brighty G C, Sumpter JP, Waldock M. Identification of estrogenic chemicals in STW effluents. 1. Chemical fractionation and in vitro biological screening. *Environmental Science and Technology.* 1998;32:1549-58.

5. Annan farmakologisk (icke-hormonell) behandling för vasomotorsymtom

Sabine Naessén och Marie Bixo

Inledning

Östrogenbehandling är en mycket effektiv behandling för värmevallningar och svettningar i klimakteriet men många kvinnor kan av medicinska orsaker inte använda hormontterapi (HRT), medan andra avstår p.g.a. rädsla för eller upplevda biverkningar. Således är behovet av kunskap om alternativ behandling för vasomotorsymtom stort. De alternativa behandlingar som studerats är i de flesta fall substanser som påverkar transmittorsystem som acetylcolin, serotonin eller noradrenalin, vilka antas vara involverade i uppkomsten av vasomotoriska besvär.

SSRI-preparat hämmar effektivt återupptaget av serotonin i synapsen och ökar därmed tillgången på serotonin. Till skillnad från tri-cykliska antidepressiva har SSRI låg affinitet till muskarin- och svaga antikolinerga egenskaper. Preparaten har dokumenterat god effekt på egentlig depression och samtliga ångestsyndrom. De vanligaste biverkningarna är illamående, sexuell funktionsstörning, yrsel, tremor, somnolens, sömnlöshet och svettningar.

SNRI-preparat hämmar återupptag av serotonin, noradrenalin och i viss mån även dopamin från synapsen. SNRI har samma indikationer som SSRI preparat. Biverkningarna liknar dem vid behandling med SSRI med tillägg av flera centralnervösa bieffekter som förvirring, mardrömmar, huvudvärk och asteni.

Även för dessa preparat anges svettningar, särskilt nattliga sådana, vara en vanlig biverkan.

Gabapentin har indikationerna epilepsi och perifer neuropatisk smärta. Verkningsmekanismen är inte fullständigt känd men man har funnit att gabapentin binder till en receptor kopplad till calciumkanaler i CNS. Biverkningar är vanliga. Somnolens, yrsel och ataxi förekommer initialt hos en av tio användare men avklingar oftast.

Frågeställning

- Påverkar behandling med icke-hormonella läkemedel vasomotorsymtom hos postmenopausala kvinnor?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane Library, Clinical Evidence

Sökord: hot flash, menopause, nonhormonal therapies, SSRI, SNRI, progestogens, randomized, double-blind, placebo controlled trials.

Resultat

Det finns en metaanalys som har utvärderat icke hormonella, farmakologiska terapiers effekt på vasomotorsymtom hos postmenopausala kvinnor (1). Denna metaanalys är av god kvalitet och relevant för svenska förhål-

landen i de flesta avseenden. Metaanalysen tar upp behandling med antidepressiva (SSRI och SNRI), klonidin och isoflavoner. Vi presenterar endast resultat för de farmakologiska behandlingar som finns tillgängliga i Sverige. Klonidin eller metyldopa, som numera är avregistrerade i Sverige, kommer därför inte att beröras. Efter metaanalysen har även två studier med sertralin, en med venlafaxin och en med desvenlafaxin publicerats.

I meta-analysen ingick inga studier av effekter av gestagener på vasomotorsymtom. Tillgängliga studier med gestagen, och nyare studier med SSRI och SNRI, har granskats separat efter sökning i PubMed.

Selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin och noradrenalin återupptagshämmare (SNRI)

Doserna för SSRI och SNRI preparat vid behandling av vasomotorsymtom motsvarar de som används initialt vid depression. I behandlingsstudierna med SSRI-preparat ses en minskning av antalet flusher med ca 50%, se tabell 1. Detta kan jämföras med effekten av HRT som är ca 90% (se kapitel 4), men direkt jämförande studier med SSRI/SNRI preparat saknas. En studie med paroxetin uppvisar god kvalitet, övriga medelgod. Flera studier rapporterar frekventa biverkningar vilka orsakat en hög drop-out frekvens.

Likvärdig effekt avseende vasomotorsymtom har noterats med SNRI-preparat, men då i ganska hög dos vilket även ökar frekvensen biverkningar. Det finns tre studier av god kvalitet, en med venlafaxin och två med desvenlafaxin, tabell 1.

Gestagener

Någon teoretisk förklaring till varför gestagener kan minska vasomotorsymtom går inte att finna. Kunskapen om att gestagener skulle kunna ha en egen effekt mot klimakteriebesvär bygger till största delen på empiri.

En studie av medelgod kvalitet har visat bättre effekt på vasomotorsymtom av mycket hög dos medroxyprogesteronacetat (MPA; 400 mg depoinjektion) jämfört med venlafaxin. En

mindre studie av ooforektoomerade kvinnor med vallningar och svettningar visade att peroralt MPA i dosen 10 mg dagligen hade lika god effekt som östrogen, tabell 2.

Gabapentin

Doser upp till 900 mg/dygn har testats i studier som behandling mot vasomotorsymtom och det motsvarar ungefär en tredjedel av de doser som används vid epilepsi och neurogen smärta.

Det finns två randomiserade, kontrollerade studier av god kvalitet. I den ena studien behandlades friska kvinnor med klimakteriebesvär och i den andra studien behandlades kvinnor med tidigare bröstcancer och tamoxifenbehandling. Båda studierna rapporterade god effekt av 900 mg gabapentin dagligen men även hög frekvens biverkningar, tabell 3.

Konklusion

- Det finns måttligt stöd för att SNRI-preparat har effekt mot vasomotorsymtom.
- Frågan om SNRI-preparat har lika god effekt som östrogen kan ej besvaras då direkt jämförande studier saknas.
- Effekten av SSRI är i vissa studier lika god som för SNRI men resultaten är inte lika konklusiva och underlaget är sämre.
- Både SSRI och SNRI preparat är behäftade med hög andel drop-outs i studierna vilket sannolikt är betingat av biverkningar.
- Gestagener som behandling för vasomotorsymtom är under utvärdering och positiva resultat har visats i mindre studier. Hur säkra dessa preparat är för patienter som har tidigare bröstcancer kan vi idag inte svara på. De doser och administrationssätt av gestagener som utvärderats varierar mellan studier vilket gör att vi inte kan ge några rekommendationer om hur behandling ska utformas.
- Gabapentin är också en möjlig behandling av vasomotorsymtom men det vetenskapliga underlaget är begränsat. Biverkningsprofilen är problematisk varför behandling tills vidare bör betraktas som experimentell.

Tabell 1. RCT av medelgod till god kvalitet där SSRI och SNRI behandling mot vasomotorsymtom testas mot placebo eller mot andra behandlingar.

Författare/år	Studiebas	Behandling	Resultat	Bortfall
Stearns 2003	165 kvinnor 7% BC+SERM ≥14 flusher/vecka	Paroxetin 12,5-25 mg vs. placebo 6 veckor parallell	1,8-3,3 färre flusher/dag	14/26 avbröt på grund av biverkningar
Stearns 2005	151 kvinnor >80% BC >60% SERM ≥14 flusher/vecka	Paroxetin 10-20 mg vs. placebo 4 veckor cross-over	50 % färre flusher	17/39 avbröt på grund av biverkningar
Loprinzi 2002	81 BC 54% SERM >14 flusher/vecka	Fluoxetin 20 mg vs. placebo 4 veckor cross-over	1,5 färre flusher/dag	15/15 – lika biverkningar båda grupper
Suvanto-Luukkonen 2005	150 kvinnor	Fluoxetin 20-30 mg, Citalopram 20-30 mg vs. placebo 9 mån parallell	Förbättring 50 % från baseline. Ingen grupp-skillnad	15/53 avbröt på grund av biverkningar
Loprinzi 2000	221 kvinnor 100% BC 69% SERM >14 flusher/vecka	Venlafaxin 37,5, 75 och 150 mg vs. placebo 4 veckor parallell	30-58 % färre flusher Bättre effekt på högre dos	30
Evans 2005	80 kvinnor >14 flusher/dag	Venlafaxin XR 75 mg vs. placebo	Ingen skillnad i frekvens. Subjektiv förbättring	19
Gordon 2006* (2)	102 kvinnor	Sertralin 50 mg vs. placebo 4 veckor cross-over	5 färre flusher/vecka	Ej rapporterat
Kimmick 2006* (3)	62 kvinnor med BC+SERM	Sertralin 50 mg vs. placebo 6 veckor cross-over	50 % färre flusher	23
Speroff 2008* (4)	707 kvinnor ≥ 50 flush/vecka	Desvenlafaxin 50, 100, 150 eller 200 mg vs. placebo 52 veckor parallell	100 mg 25 % bättre än placebo	48% bortfall 31% i placebogrupp
Archer 2009* (5)	458 kvinnor ≥50 flush/vecka	Desvenlafaxin 100 -150 mg vs. placebo 12 veckor parallell	65- 67% färre flusher vs. placebo 51%. Minskad svårighetsgrad	Lika mellan grupperna
Loprinzi 2006* (6)	218 kvinnor	Venlafaxin 37,5-75 mg vs. MPA 400 mg i.m. 6 veckor	Bättre effekt av MPA 79% minskning vs. 55%	Färre biverkningar i MPA-gruppen

BC = bröstcancerpatienter; SERM = selektiv östrogenreceptormodulator, vanligen tamoxifen;

MPA = medroxyprogesteronacetat; MP = menopaus

* Studier som granskats separat.

Tabell 2. RCT med medelgod kvalitet där gestagenbehandling mot vasomotoriska besvär testas mot placebo eller mot andra behandlingar.

Författare/år	Studiebas	Behandling	Resultat	Bortfall
Prior 2007* (7)	41 kvinnor oophorectomi vid inklusion	MPA 10 mg vs. CEE 0,6 mg 1 år parallell	Lika god effekt	Ej rapporterat
Bertelli 2002* (8)	71 kvinnor med BC	MPA 500 mg i.m. dag 1, 14 och 28 Vs. MA 40 mg 6 veckor parallell	86% lägre antal flusher i båda grupperna. Effekten kvar 24 veckor i MPA-gruppen	Ej rapporterat
Goodwin 2008* (9)	288 BC 85% SERM 75% hade flusher 40%>63 flusher/v	MA 20 mg och 40 mg vs. placebo 6 mån parallell	Förbättring 65-48% 20 mg bättre än 40 mg	Ej rapporterat

BC = bröstcancerpatienter; SERM = selektiv östrogenreceptormodulator, vanligen tamoxifen;
MPA=medroxyprogesteronacetat; CEE=konjugerat östrogen; MA=megestrolacetat

Tabell 3. RCT med medelgod-god kvalitet där gabapentinbehandling mot vasomotoriska besvär testas mot placebo.

Författare/år	Studiebas	Behandling	Resultat	Bortfall
Pandya 2005	420 BC ≥2flusher/d 71% SERM	Gabapentin 300mg, 900 mg vs. placebo 8 veckor parallell	Förbättring (30% vs. placebo) med 900 mg. Ingen effekt av 300mg	22/73 avbröt på grund av biverkningar
Guttuso 2003	59 kvinnor, 53 år, ≥7 flusher/d	Gabapentin 900 mg vs. placebo 12 veckor parallell	Färre flusher (45% vs. 29%) för gabapentin vs placebo	4 avbröt på grund av biverkningar

BC = bröstcancerpatienter; SERM = selektiv östrogenreceptormodulator, vanligen tamoxifen

Referenser

- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:2057-71.
- Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause*. 2006;13:568-75.
- Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J*. 2006; 12:114-22.
- Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:77-87.
- Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200:e1-238.
- Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevich DA, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol*. 2006;24:1409-14.
- Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flashes: a 1-year randomized double-blind trial following premenopausal ovariectomy. *Clin Sci*. 2007;112: 517-25.
- Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol*. 2002; 13:883-8.
- Goodwin JW, Green SJ, Moynour CM, Bearden JD, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol*. 2008;26:1650-6.

6. Komplementära alternativa behandlingar för vasomotorsymtom

Elizabeth Nedstrand

Inledning

Kvinnors livskvalitet i övergångsåldern är beroende av ett samspel mellan olika faktorer såväl hormonella som sociala och kulturella, personliga karaktäristika såsom förmåga att hantera stress (1) och även det hälsotillstånd som kvinnan befinner sig i när hon kommer in i klimakteriet (2,3,4).

För många blir vasomotorsymtomen svåra och den behandling man idag kan erbjuda inom sjukvården är vanligtvis farmakologisk.

Alternativa behandlingar mot klimakteriebesvär är vanliga och många kvinnor i övergångsåldern har provat alternativ. Det finns studier som talar för att uppemot 50 procent av kvinnor i menopaus använder en icke-farmakologisk hormonfri behandling (5,6).

Akupunktur är numera en accepterad alternativ behandlingsform för olika smärttillstånd och även en av de mest populära komplementära behandlingsmetoder som används för klimakteriebesvär (7). Man definierar metoden som nålstick på definierade punkter s.k. "acupoints" för terapeutiska och preventiva syften. Akupunkturpunkter kan stimuleras genom nålstick med elektricitet, laser, tryck samt värme eller ultravågor. I Sverige används mest västerländsk akupunktur eller traditionell kinesisk akupunktur. Den teoretiska förklaringen till att akupunktur skulle ha effekter på vasomotorbesvär är att den endogena endorfinhalten ökar och påverkar de centrala delar av hjärnan som reglerar kroppstemperaturen (se kapitel 3).

Tillämpad avslappning bygger på coping-teknik och går ut på att lära sig snabb avslappning. Metoden fungerar hos välmotiverade kvinnor och kräver daglig egen träning under en behandlingsperiod. Under behandlingen "tränar" kvinnan avslappning enligt ett program och tillämpar därefter avslappningen när den behövs; vid symtom, vid insomning, vid stress mm. Det finns en teori om och även en del data som talar för att förhöjt sympatikuspåslag i övergångsåldern är involverat i framkallandet av vallningar/svettningar (8). Att tillämpa avslappning skulle kunna sänka sympatikusaktiviteten och öka endorfinpåslaget. Sannolikt skulle detta kunna vara mekanismerna bakom ett minskat antal vallningar och svettningar.

Yoga är en form av kroppskännedomsträning, och har utövats under minst tusen år framför allt i Indien. Inom yoga tränas mjuk stretching, andningskontroll och meditation.

Intresset för alternativa former som yoga för klimakteriebesvär har ökat de senaste tio åren och det finns studier som talar för att yoga ökar det psykologiska välbefinnandet och ger minskad stress (9,10,11).

Frågeställning

- Kan alternativa behandlingar som akupunktur, avslappning och yoga ge symptomlindring vid vasomotorsymptom?

Sökstrategi

Databaser: Cochrane library, Pub Med.

Sökord: vasomotor symptoms and acupuncture, alternative treatments for vasomotor symptoms, vasomotor symptoms and yoga, vasomotor symptoms and cognitive behaviour treatment

Resultat

Akupunktur

I svenska studier av Wyon, Nedstrand och Hammar m fl har man sett att tre av fyra kvinnor svarar bra på akupunkturbehandling och att effekten håller i sig flera månader efter avslutad behandling. Det finns flera publicerade studier avseende effekten av akupunktur och nyligen har en systematisk översiktsartikel publicerats avseende effektiviteten av akupunktur jämfört med "skenakupunktur" för klimakteriebesvär i perimenopaus och menopaus (7). Skenakupunktur kan göras på olika sätt. Man kan placera nålen väldigt ytligt och löst hängande så att man inte framkallar nervstimulering och man har även utvecklat en teleskopisk nål som inte penetrerar huden. Man kan också placera nålarna på icke definierade s.k. "acupoints" för att framkalla skenakupunktur. Den systematiska översikten inkluderade totalt sex randomiserade studier där klassisk akupunktur hade jämförts med skenakupunktur. Studier där kvinnor med inducerad menopaus och/eller bröstcancer ingick exkluderades ur analysen. Primärt utfallsmått i denna översikt var förändringen av medelantalet vallningar/svettningar och frekvensen eller graden av besvär jämfört med före behandlingsstart. Två av de randomiserade studier som kunde analyseras kom från Sverige (12,13). Utfallen av de sex randomiserade studier kunde inte visa någon fördel för "aktiv akupunktur" jämfört med skenakupunktur.

Sammantaget saknas vetenskapligt stöd för att akupunkturbehandling i sig har effekt vid vasomotorsymtom. I flera studier hade både aktiv och skenakupunktur lika god effekt på vallningar och svettningar men någon fördel för "aktiv" akupunktur kunde inte påvisas. Vid

akupunktur är beröring och lugn och ro viktiga komponenter i behandlingen och detta skulle kunna frigöra kroppsegna endorfiner, liksom själva akupunkturen. Randomiserade studier med rena kontrollgrupper utan någon annan behandling skulle bättre kunna besvara frågan om aktiv akupunktur verkligen fungerar på klimakteriebesvär.

Avslappning

Avslappning i olika former har testats på kvinnor i klimakteriet under flera år. Det finns studier där man visat att vallningar och svettningar förbättras av avslappning i olika former (14,15,16).

Flera svenska studier har testat om tillämpad avslappning har effekt på vasomotorsymtom hos både friska och bröstcancerbehandlade postmenopausala kvinnor (16,17,18). I dessa studier där kvinnorna lottades till tillämpad avslappning eller annan behandling som östrogen, motion eller akupunktur (friska kvinnor) och tillämpad avslappning eller akupunktur (kvinnor med bröstcancerdiagnos) fann man att nästan fyra av fem friska kvinnor svarade på behandlingen och motsvarande siffra hos bröstcancerpatienterna var drygt 70 procent. Andelen kvinnor som rapporterade > 70 procents minskning av värmevallningar/svettningar var i gruppen tillämpad avslappning 10 av 14 och i gruppen som fått akupunktur 11 av 17. Vallningarna minskade signifikant i båda grupperna och det var ingen skillnad mellan behandlingarna. Effekten höll i sig i minst 6 månader i båda grupperna (16,17,18). Övriga studier som gjorts med avslappning för menopausala besvär är inte randomiserade eller kontrollerade.

Tillämpad avslappning kan fungera på vasomotorsymtom hos kvinnor som är motiverade att träna enligt ett visst schema dagligen under 10 till 12 veckor. Behandlingen kan också ha effekt på välbefinnande och sömn och många kvinnor beskriver att de ökar sin självkänsla genom att de har förmåga att lindra och minska sina symtom på egen hand (19) Det vetenskapliga underlaget får dock anses vara svagt.

Yoga

Det finns en systematisk översikt över yoga och dess roll i behandlingen av vasomotor-symtom (20). Den systematiska översikten bygger på sju studier, varav endast fyra var randomiserade. Två av de randomiserade kontrollerade studierna jämförde effekten av yoga och gång och resultaten visade inte någon fördelaktig effekt av yoga på menopausbesvär. De två övriga randomiserade kontrollerade studierna visade inte någon effekt av yoga på menopausbesvär jämfört med en vänteliste-grupp. Två okontrollerade studier visade att yoga hade effekt på fler menopausbesvär men eftersom studierna var okontrollerade är evidensgraden mycket låg. Ingen av studierna kunde påvisa någon effekt av yoga på vallningar och svettningar.

Sammantaget finns inte evidens för att yoga skulle ha effekt mot vasomotorsymtom hos postmenopausala kvinnor.

Konklusion

akupunktur, tillämpad avslappning och yoga kan vara alternativ för kvinnor med vasomotorbesvär som av medicinska orsaker eller personliga skäl inte kan/vill använda hormonpreparat eller annan farmakologisk behandling. Det vetenskapliga underlaget får dock anses vara svagt.

Referenser

- Nedstrand E, Wijma K, Lindgren M, Hammar M. The relationship between stress-coping and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 1998;31:29-34.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353:571-80.
- Swartzman LC, Edelberg R, Kemman E. Impact of stress and objectively recorded menopausal hot flushes and on flush report bias. *Health Psychology*. 1990;5:529-45.
- Barth Olofsson BA, Collins A. Psychosocial factors, attitude to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric*. 2000;1:33-42.
- Stadberg E, Mattsson L-Å, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population AOGS. 1997;76:442-8.
- Factor-Litvak P, Cushman LF, Kroneneberg F, Wade C, Kalmuss D. Use of complementary and alternative medicine among women in New York City. *J Altern Complement Med*. 2001;7:659-66.
- Lee M.S, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review *Climacteric*. 2009;12:16-25.
- Freedman RR. Physiology of hot flushes. *Am J Human Biology*. 2001;13:453-64.
- Kagan L. Mind/body interventions for hot flushes *Menopause*. 2006;13:727-9.
- Innes KE. Menopause the metabolic syndrome and mind/body therapies. *Menopause*. 2008;15:1005-13.
- Hutchinson S. Yoga therapy for coronary heart disease: a systematic review. *Perfusion*. 2004; 17: 44-51.
- Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, Hammar M. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment for vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2004;7:153-64.
- Wyon Y, Lindgren R, Lundeberg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause*. 1995;2:3-12.
- Hunter M.S, Liao K.L. Treatment options for menopausal hot flushes: cognitive relaxation therapy. *Br J Health Psychology*. 1996;1:113-25.
- Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: evaluation of ambulatory monitoring. *Am J Obstet*. 1992; 167: 436-9.
- Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Öst LG Behav Res Ther*. 1987;25:397-409.
- Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;51:154-62.
- Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breastcancer randomised to treatment with applied relaxation or electroacupuncture. *Climacteric*. 2005; 8:243-50.
- Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M and Wijma K. Psychological wellbeing ameliorates in women with breastcancer randomised to treatment with applied relaxation or acupuncture for vasomotor symptoms. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2006;27:193-9.
- Lee MS, Kim JL, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms; a systematic review. *Menopause*. 2009;16:602-8.

7. Växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott vid klimakteriebesvär

Ewa Hellberg

Inledning

Det är vanligt att patienter använt eller använder naturläkemedel och kosttillskott bland annat för klimakteriebesvär. Naturläkemedel är läkemedel vars verksamma beståndsdelar har ett naturligt ursprung, det vill säga utgörs av en växt- eller djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning. Naturläkemedel är receptfria och får endast användas mot enklare besvär som inte kräver läkarbehandling. Naturläkemedel står under tillsyn av Läkemedelsverket och indelas i väletablerade växtbaserade läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel.

Väletablerade växtbaserade läkemedel behöver godkännande från Läkemedelsverket, liknande det som krävs för konventionella läkemedel. För dessa naturläkemedel finns således viss dokumentation. För de traditionella växtbaserade läkemedlen finns inga krav på att effekten har visats i kliniska studier. Det räcker med att de har använts under 30 års tid, varav 15 år inom EU, för registrering hos Läkemedelsverket efter en förenklad utvärderingsprocess vad gäller kvalitet och säkerhet.

Kosttillskott lyder under livsmedelslagen och för sådana behövs inget godkännande från myndigheten. Inga krav finns på studier av kosttillskott, ej heller på deras effekt eller säkerhet.

I Sverige säljs idag två olika typer av traditionella växtbaserade läkemedel mot vasomotorisktymtom; ett pollenextrakt och silverax.

Frågeställningar

- Har naturläkemedel eller kosttillskott effekt vid vasomotorisktymtom?
- Finns det någon kunskap om hur dessa läkemedel påverkar endometrium och bröst?

Resultat

Pollenextraktet innehåller ett flertal substanser. Det marknadsförs i Sverige som Femal®. Preparatet var ursprungligen tänkt för behandling av PMS men efter några mindre studier, marknadsförs det också som hjälp mot klimakteriebesvär. Endast en randomiserad placebokontrollerad studie finns publicerad. Denna 12 veckors studie, där 64 kvinnor inkluderades och 54 fullföljde, visade signifikant bättre effekt på olika former av klimakteriebesvär av pollenextrakt jämfört med placebo (1). Ingen signifikant påverkan på lever, njurar och blod noterades, ej heller allvarliga bieffekter i någondera av grupperna.

Det andra preparatet som har använts betydligt mer är silverax (*cimicifuga racemosa* eller *actaea racemosa*), engelsk översättning black cohosh, som växer vilt i Kanada och östra USA. Silverax marknadsförs i Sverige som Remifemin®. Silverax innehåller flera olika

biologiskt aktiva ingredienser, men den exakta verkningsmekanismen för biologisk effekt är ej klarlagd. I USA, varifrån många av de studier gjorts om silverax, kategoriseras silverax som ett kosttillskott.

Silverax har utvärderats i en systematisk översikt som omfattar alla kliniska studier publicerade t.o.m. 2007 samt i en nyligen publicerad meta-analys från 2010. Sexton studier inkluderades i den systematiska översikten och slutsatsen från denna var att resultaten var motsägelsefulla, att studierna hade låg kvalitet, använde varierande utfallsmått och ofta saknades placebo-grupp (2). Dessutom påtalar översikten att det finns biverkningar med preparatet som behöver utforskas ytterligare. I meta-analysen ingick 9 st randomiserade placebokontrollerade studier (3). Bland dessa visade sex studier en signifikant förbättring med silverax jämfört med placebo. Baserat på sju studier, beräknades att silverax förbättrar vasomotoriska symtom till 26% men att det var stora skillnader i effekt mellan studier. Man konstaterar att det behövs mer data om både effekt och säkerhet. En Cochrane-analys av effekten av silverax på vasomotorisktymtom pågår (4).

Biverkningar och säkerhet vid användning av silverax har utvärderats i en svensk öppen studie efter 6 månaders användning. Bland 65 fullföljande kvinnor fann man ingen ökning av mammografisk täthet, bröstcellsproliferation eller endometrietjocklek (5).

Fytoöstrogener har analyserats i en Cochrane-sammanställning (6). En del av dessa preparat klassificeras som kosttillskott och har extraherats från en mängd olika växtprodukter, av vilka många innehåller soja eller rödklöver. De flesta studier som har gjorts har varit små, kortvariga och av låg kvalitet. Cochrane-analysens slutsats är att fytoöstrogener inte har någon effekt vid vasomotorisktymtom.

Konklusion

Sammantaget finns idag ingen evidens för att traditionella växtbaserade naturläkemedel har effekt på vasomotorisktymtom. Det finns förvisso ett fåtal studier som visar att traditionella växtbaserade naturläkemedel har effekt på måttliga klimakteriebesvär men det saknas långtidsstudier.

Referenser

1. Winther K, Hedman C. Femal, a herbal remedy, made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women; a randomized, placebo controlled, parallel study. *Climacteric*. 2005;8:162-70.
2. Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms; a systematic review of clinical trials. *Drugs Aging*. 2009; 26:23-36.
3. Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med*. 2010;16: 36-44.
4. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3 Art. No: CD007244. DOI:10.1002/14651858. CD007244
5. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von Schoultz, B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:89-96.
6. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms *Cochrane Database of Systematic Review*. 2007, Issue 4 Art. No: CD001395. DOI: 10.1002/14651858. CD001395.pub3.

8. Östrogenbehandling vid urogenitala symtom

Kerstin Nilsson, Inga Fröding, Eva Hardmeier, Annika Lundgren Cronsjö

Introduktion

Symtom från urogenitaltrakten är vanligt förekommande under åren kring och efter menopause, och brukar sammanfattas under beteckningen urogenitalatrofi. Till symtomkomplexet hänförs vaginal torrhet, klåda, sveda, sekundära infektioner med flytningar, ytliga blödningar samt dyspareuni men även urinvägsymtom som täta trängningar, miktionsveda, urininkontinens samt recidiverande urinvägsinfektioner.

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att vaginal torrhet och därmed orsakade besvär är direkt relaterat till fallande östrogennivåer men för övriga symtom är sambanden mer osäkra. Framför allt vid urininkontinens är de bakomliggande mekanismerna komplexa och i vilken utsträckning hormonella faktorer spelar en roll är inte klarlagt. Förekomsten av urininkontinens ökar närmast linjärt med åldern hos kvinnor men något klart samband med menopause har inte kunnat visas (1,2).

Urogenitaltrakten är extremt östrogenkänslig, och i Sverige har östrogenbehandling i form av östriolpreparat för vaginalt eller peroralt bruk eller östradiol i låga doser givet vaginalt varit de vanligaste behandlingsalternativen vid symtom från urogenitaltrakten som uppfattats bero på sjunkande endogena östrogennivåer.

I det följande har vi sökt det vetenskapliga underlaget för östrogenbehandling vid urogenitala symtom postmenopausalt för de behandlingar som finns tillgängliga i Sverige.

Frågeställningar

- Vilken effekt har östrogenbehandling vid besvär som beror på vaginal atrofi?
- Vilken effekt har östrogenbehandling vid urininkontinens och urgency?
- Vilken effekt har östrogenbehandling vid recidiverande urinvägsinfektioner?
- Vilken effekt har östrogenbehandling vid prolaps eller inför prolapskirurgi?
- Vilka allvarliga risker finns beskrivna med östrogenbehandling vid ovanstående tillstånd, i allmänt samt särskilt för kvinnor med tidigare behandlad östrogenberoende tumör?

Sökstrategi

Nedanstående slutsatser grundar sig på systematiska översikter/metaanalyser identifierade genom sökning i Cochrane Library och TRIP-databasen och via organisationer som SBU, NICE och AHRQ, samt på originalstudier publicerade senare än identifierade systematiska översikter/metaanalyser. Dessa har sökts i Pubmed.

Som sökord har använts vaginal atrophy, vaginal dryness, urogenital atrophy, urogenital symptoms, urge, urge incontinence, urinary symptoms, recurrent urinary tract infections, recurrent cystitis i kombination med estrogen i olika variationer. Begränsning har gjorts till systematiska översikter/metaanalyser och randomiserade kontrollerade studier. Biverkningar och risker har inte sökts på ett systematiskt

sätt utan har identifierats från kända kunskapskällor.

Resultat

Vaginala symtom

I en SBU-rapport från 2002 konkluderas att det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att östrogenbehandling ger en utmognad av vaginalslemhinnan och ett måttligt starkt stöd för förbättring av symtomet vaginal torrhet. Samma slutsats dras i en rapport från The Agency for Health Research and Quality i USA 2004 (1,2). I en Cochraneöversikt från 2006 studerades vaginal östrogenbehandling vid urogenitala besvär postmenopausalt avseende effekt och säkerhet. I översikten ingick 19 studier omfattande 4162 kvinnor, där alla studier hade en duration på minst tre månader. Krämer, vagitorier, vaginaltabletter och den vaginala ringen var alla mer effektiva vid behandling av vaginala symtom än placebo eller icke-hormoninnehållande krämer (3). Någon skillnad avseende effekt mellan de aktiva behandlingsformerna kunde inte påvisas, men deltagande kvinnor uttryckte något större tillfredsställelse med den vaginala ringen jämfört med övriga alternativ. En kompletterande sökning för perioden efter de systematiska översikternas sökningar och fram till maj 2009 identifierade några få randomiserade studier som stödjer de tidigare slutsatserna.

Urininkontinens och andra urinvägssymtom

Östrogenbehandling vid urininkontinens och andra urinvägssymtom har granskats i SBU-rapporten, i en Cochraneöversikt från 2003, samt i underlaget till NICE Clinical Guideline no 40, 2006 (2,4,5). Dessa omfattar till stor del samma litteratur även om inklusionskriterier och tidsperiod skiljer sig något. En sammanfattande slutsats från dessa studier är att östrogenbehandling har viss effekt på symtom på överaktiv blåsa vid samtidig förekomst av urogenital atrofi. Någon direkt effekt av östrogenbehandling på objektivet mätt detrusorinstabilitet kunde emellertid inte påvisas. Vid urininkontinens har några studier visat sub-

jektiv förbättring vid trängningsinkontinens men det är ingen säkerställd effekt och det vetenskapliga underlaget anges som otillräckligt. Studier över effekten på längre sikt saknas. Vid ansträngningsinkontinens har någon gynnsam effekt av östrogenbehandling inte kunnat visas i en sammanfattande bedömning av de studier som haft som primärt eller sekundärt syfte att studera detta. Från andra stora studier såsom HERS och WHI som primärt inte haft urininkontinens som utfallsmått har systemisk östrogenbehandling rapporterats kunna försämra urininkontinens (6,7). Mekanismerna för detta är inte tillfredställande klarlagda och bilden är komplex. Alldeles klart kan dock konstateras att östrogenbehandling inte kan rekommenderas för behandling av ansträngningsinkontinens.

Recidiverande urinvägsinfektioner

Recidiverande urinvägsinfektioner definieras som tre episoder inom 12 månader eller två episoder inom de närmast föregående sex månaderna. Östrogenbehandling för att minska förekomsten av recidiverande urinvägsinfektioner hos postmenopausala kvinnor har belysts i SBU-rapporten, i en Cochraneöversikt från 2008 samt i en systematisk kunskapsammansättning från Clinical Evidence också publicerad 2008 (2,8,9).

Slutsatserna är i stort sett samstämmiga även om de senare översikterna grundar sig på fler studier. I Cochraneöversikten genomfördes en metaanalys över fyra studier, totalt omfattande 2798 kvinnor där oral östrogenbehandling jämfördes med placebo. Någon skyddande effekt av östrogenbehandling kunde inte påvisas, (RR 1,08; 95% CI 0,88 – 1,33).

För vaginal behandling grundade sig bedömningen på endast två studier, totalt omfattande ca 200 kvinnor. Någon metaanalys kunde inte genomföras pga alltför heterogena data men båda studierna uppvisade en minskad förekomst av recidiverade infektioner i östrogengruppen jämfört med placebo. Det vetenskapliga underlaget bedöms som svagt.

Prolaps/prolapskirurgi

Vaginalt administrerad östrogenbehandling har länge varit i kliniskt bruk inför prolapskirurgi, i syfte att åstadkomma en utmognad av slemhinnan och därmed underlätta dissektion vid operation. Det vetenskapliga underlaget för denna praxis är dock bristfälligt. Endast en liten randomiserad studie har påträffats. I denna studie jämfördes östradioltabletter givet vaginalt med placebo inför prolapskirugi. Risken för urinvägsinfektion postoperativt minskade signifikant i östrogengruppen jämfört med placebo. Det är tveksamt om denna effekt är generaliserbar till dagens förhållanden då alla patienter i studien behandlades med KAD under flera dagar postoperativt. I övrigt kunde några väsentliga skillnader i utfall inte påvisas i det omedelbara förloppet eller vid uppföljning efter tre år (10,11). Effekt på utfall som prolapsrecidiv eller långsiktig risk för recidiverande urinvägsinfektioner vid kortvarig preoperativ östrogenbehandling är dock inte rimligt att förvänta sig.

Då vetenskapligt underlag saknas finns inte anledning att rekommendera vare sig att rutinemässigt använda preoperativ östrogenbehandling eller att avstå från detta, utan detta får vara en fråga för individuellt ställningstagande.

Risker vid östrogenbehandling pga urogenitala symtom

Här avhandlas endast risken för östrogenberoende tumorsjukdomar vid östrogenbehandling given i lågdosregim som östriol, antingen peroralt eller vaginalt, eller intravaginalt administrerat östradiol. Övriga biverkningar som är väl identifierade i klinisk praxis såsom bröstömhet, sveda och obehag vid vaginal applikation av vagitorier eller kräm är övergående besvär som försvinner efter en tid eller vid utsättande av behandling. Dessa berörs inte vidare här. Vaginala blödningar finns beskrivet vid östrogenbehandling mot urogenitala symtom. Sådana blödningar skall dock alltid föranleda en bedömning avseende endometriet, oavsett given behandling och tas inte upp här.

Risken för endometriecancer vid behandling med östrogen i lågdosregimer har studerats i några få studier från Sverige och Norge. Från såväl en fall-kontrollstudie som två prospektiva kohortstudier finns en överrisk för endometriecancer visad för användning av peroral östriolbehandling. Det rör sig i alla studier om få fall och riskökningen förefaller främst gälla högt differentierade tumörformer. För vaginal behandling finns ingen säkerställd riskökning visad (12-14).

För patienter med tidigare genomgången bröstcancer är systemisk östrogenbehandling kontraindicerad p.g.a. ökad risk för recidiv (15). Vaginal östrogenbehandling har tidigare dock ansetts vara acceptabel att använda efter bröstcancer. Sedan introduktionen av aromatshämmare som adjuvant behandling efter primärbehandling av bröstcancer har dock situationen blivit något annorlunda. Aromatshämmarna verkar genom att hämma den endogena östrogenproduktionen och syftet är att pressa östrogennivåerna till icke mätbara nivåer (< 5 pmol/l). I en liten studie publicerad 2006 där man studerade den vaginala absorptionen av östradiol i lågdos hos sju patienter, kunde hos sex av dessa kvinnor kliniskt betydelsefulla nivåer av östradiol uppmätas i blodet efter fyra veckor. Hos de två patienter som fullföljde studien återgick nivåerna dock till ursprungsnivån efter 12 veckor (16). Denna studie har föranlett svenska bröstcancerologer att avråda från lokal östrogenbehandling till kvinnor med samtidig behandling med aromatshämmare. Man rekommenderar i första hand hormonfria alternativ, i andra hand och under särskilda överväganden vaginal östriolbehandling. För kvinnor med genomgången bröstcancer utan behandling med aromatshämmare rekommenderas i första hand vaginal östriolbehandling (17).

Dosering vid behandling av urogenitala symtom

Vid behandling av vaginal atrofi grundar sig bedömningen av effekten nästan uteslutande på studier som använt vaginal behandling i konventionella doser, d v s motsvarande 25 µg

östradiol, 0,5 mg östriol eller den vaginala ringen, som totalt innehåller 2 mg mikroniserat 17-östradiol. I några studier har även vaginal kräm innehållande konjugerat östrogen i dosen 0,625 mg använts, denna beredning är dock inte tillgänglig i Sverige (3). Det finns endast några få studier publicerade där effekten av lägre doser, motsvarande 10 µg östradiol i vaginaltablett värderats. I en tidig svensk studie primärt designad som en farmakokinetisk studie bedömdes även subjektiva symtom samt värderades vaginal atrofi kliniskt och cytologiskt. I denna studie visade användande av såväl 25 som 10 µg östradiol god effekt vid subjektiva besvär, och klinisk samt cytologisk utmognad av vaginalslemhinnan. Vid cytologisk analys av uretraslemhinnan nåddes dock inte samma grad av utmognad vid 10 µg som vid behandling med 25 µg (18). I en multicenterstudie från USA omfattande 309 patienter där 10 µg östradiol jämfördes med placebo visade motsvarande effekt på vaginalslemhinnan och på kliniska symtom, men även denna studie har flera begränsningar (19).

Vid behandling av överaktiv blåsa och andra urinvägssymptom inkluderande recidiverande urinvägsinfektioner saknas helt studier av lägre doser än de konventionellt använda.

Konklusion

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att behandla vaginala symtom som torrhet, och därav följande besvär, med östrogen. Lågpotenta preparat som östriol eller intravaginalt applicerat östradiol i låga doser är tillfyllest.

Det finns ett visst vetenskapligt underlag för att behandla besvär vid överaktiv blåsa med östrogen vid samtidig förekomst av urogenital atrofi.

Det finns inget stöd för att östrogenbehandling har effekt vid ansträngningsinkontinens.

Vid recidiverande urinvägsinfektioner finns ett svagt vetenskapligt stöd för att vaginal östrogenbehandling i lågdos kan minska antalet recidiv.

Peroral behandling med östriol har visats innebära en måttligt ökad risk för endometrie-cancer vid längre tids användning.

Hos kvinnor med tidigare behandlad bröstcancer och pågående behandling med aromatashämmare avrådes från lokal östrogenbehandling och framförallt för preparat innehållande östradiol.

Det vetenskapliga underlaget för behandling av vaginal atrofi med lägre doser än de konventionellt använda är otillräckligt. För behandling av urinvägssymptom med lägre doser saknas vetenskapligt underlag.

Referenser

1. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence report/Technology Assessment No 120. AHRQ Publication No 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Health Research and Quality. March 2005.
2. Behandling med östrogen. SBU-rapport nr 159, 2002.
3. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 4. Art. No: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub2.
4. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 2. Art. No: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.
5. NICE Clinical guideline No40 Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. 2006 www.nice.org.uk Citerad 090609.
6. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS research group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol.* 2001;97:116-20.
7. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005;293:93-148.
8. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 2. Art. No: CD005131. DOI:10.1002/14651858.CD005131.pub2.
9. Sen A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *Clin Evid (online).* 2008 Jul 17;2008.pii:0801. Citerad 090611.
10. Fielding C, Mikkelsen AL, Clausen HV, Loft A, Larsen LG. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double blind trial. *Maturitas.* 1992;15:241-9.
11. Mikkelsen AL, Felding C, Clausen HV. Clinical effects of Preoperative Oestradiol Treatment before Vaginal repair Operation. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;40:125-8.
12. Weidepass E, Baron J, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case control study. *Lancet.* 1999;353:1824-8.
13. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian women cancer study. *Int J Cancer.* 2004;112:130-4.
14. Epstein E, Lindqvist P, Olsson H. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. *Int J Cancer.* 2009. DOI10.1002/ijc.24284.
15. Holmberg L, Andersson H. HABITS(hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe? A randomized controlled trial stopped. *Lancet.* 2004; 363:453-5.
16. Kendall A, Dowsett M, Folklerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006;17:584-7.
17. Svenska Bröstcancergruppen Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer www. swebcg.roc.se Citerad 090611.
18. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992;15:121-127.
19. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer D, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1053-60.

9. Hormonsubstitution vid prematur ovariell insufficiens

Angelica Lindén Hirschberg, Eva Innala, Caroline Lindholm

Inledning

Prematur ovariell insufficiens (POF) är ett tillstånd av hypergonadotrop hypogonadism hos kvinnor yngre än 40 år med amenorré. Benämningen prematur menopaus bör undvikas eftersom tillståndet ofta är fluktuerande och 5-10% normaliseras spontant medan upp till 50% uppvisar periodvis normalisering (1). Diagnosen ställs efter förhöjt FSH i serum > 40 E/L vid minst två mätningar och > 1 månads mellanrum. Prevalensen är ca 1% medan incidensen för POF är ca 1% vid 40 år och 0,1% vid 30 år (2). POF är en relativt vanlig orsak till primär amenorré och förklarar upp till 30% av fallen men är mindre vanlig vid sekundär amenorré.

Etiologin till POF är okänd (idiopatisk) i 90% av fallen (3). 20-30% av patienterna har dock släktingar med samma diagnos, vilket talar för att hereditära faktorer kan vara involverade. Vidare har 20% av patienterna en associerad autoimmun sjukdom som hypothyreos, Addisons sjukdom eller typ 1 diabetes. Den vanligaste kända orsaken till POF är iatrogen och som konsekvens till cancerbehandling med cytostatika och/eller strålning. Andra kända orsaker är karyotypavvikelser som Turners syndrom (TS) med monosomi X, vilket ses hos drygt hälften av TS- kvinnorna eller Turner mosaik med en normal X-kromosom och en strukturellt förändrad X-kromosom, gonad-dysgenesier (XX och XY) samt Fragil-X-syndrom. Vidare förekommer specifika mutationer av FSH- och LH-receptorn. Resistant

ovary syndrome är en idiopatisk form av POF med hypergonadotrop hypogonadism och normalt antal antrala folliklar.

POF kan debutera i olika åldrar och därmed ge upphov till varierande symtom. Tidig debut av ovariell svikt kan leda till utebliven eller ofullständig pubertetsutveckling med primär amenorré medan senare debut kan orsaka nedsatt fertilitet, sekundär amenorré och bortfallssymtom som vallningar, svettningar och sömnstörning samt dyspareuni och andra atrofiska besvär. I status bedöms pubertetsutveckling vid primär amenorré samt gynekologiskt status inkluderande vaginalt ultraljud alternativt abdominellt ultraljud eller MR om patienten är virgo.

I utredningen av en patient med påvisad ovariell insufficiens ingår kromosomanalys vid primär amenorré samt vid sekundär amenorré om patienten är yngre än 40 år. Det senare görs bland annat för att utesluta Turner-mosaicism. Vid TS-diagnos skall en kompletterande kromosomanalys, s.k. FISH (fluorescens in situ hybridiseringsteknik), beställas med frågeställningen mosaicism, Y-fragment. Förekomst av Y-kromosom kräver borttagande av gonaderna eftersom det annars finns risk för malignitetsutveckling i ovarierna (gonadoblastom) (4). Vidare bör man utreda eventuell förekomst av autoimmunitet som Hashimoto tyreoidit (tyreoideastatus inklusive antikroppar (TPO)) samt antikroppar mot gonader (Cyt P450 SCC, 17-alfahydroxylas) och binjurebark (21-hydroxylas). Vid misstanke om hereditär form av POF kan specifika

genetiska analyser utföras efter konsultation med Klinisk Genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna. Sådana är till exempel FSH-receptormutation (kan misstänkas om FSH är högt men LH är normalt eller lågt) samt FMR1-mutation (vid misstanke om Fragil-X-syndrom och hereditet för mental retardation).

Det är generellt dålig prognos för fertilitet vid POF men spontan graviditet har rapporterats i 5-10% av fallen (5). Markörer för ovariereserven är serumnivåer av FSH, AMH (anti-Müllerian hormone) och inhibin B samt antalet antrala folliklar. Ovulationsstimulering är sällan meningsfullt vid förhöjda FSH-nivåer utan de flesta patienter är hänvisade till äggdonation. Forskning pågår dock att utveckla fertilitetsbefrämjande åtgärder för denna patientgrupp. Vid TS-diagnos rekommenderas utredning och uppföljning enligt vårdprogram för TS. Kontakt bör tas med tvärdisciplinära vårdteam som finns på Turnercentrum vid universitetssjukhusen.

Kvinnor med POF utan hormonsubstitution har en ökad risk för osteoporos, fraktur (6-7) och ökad total mortalitet samt mortalitet beroende på hjärtkärlsjukdom (8-11) men en minskad risk för bröstcancer (12). Vid POF rekommenderas därför östrogensubstitution för att behandla vasomotoriska symtom, atrofiska besvär samt för att motverka förlust av benmassa och ökad risk för hjärtkärlsjukdom. Det saknas dock klara riktlinjer för vilken slags hormonbehandling som bör erbjudas och hur länge patienten ska substitueras. Vidare finns en osäkerhet om eventuella risker med behandlingen.

Frågeställningar

- Vilken typ av hormonell substitution kan rekommenderas vid POF?
- Hur länge ska patienten substitueras?
- Kan alla patienter med POF erbjudas hormonell substitution?
- Innebär hormonell substitution vid POF ökad risk för bröstcancer?

Sökstrategi

Databaser: Pub Med, Cochrane Library

Sökord: premature ovarian failure, hormone replacement therapy, breast cancer

Resultat

Hormonell substitution med östrogen behandlar effektivt vasomotoriska symtom och atrofiska besvär (13) samt motverkar osteoporos (14) och hjärtkärlsjuklighet hos kvinnor med POF (15-17). Det saknas randomiserade placebo-kontrollerade studier för denna patientgrupp men beträffande hjärtkärl effekter är det viktigt att notera att vid POF har endast positiva effekter av hormonell substitution rapporterats. Medicinering vid POF kan således inte jämföras med liknande behandling hos äldre kvinnor.

Hormonell substitution vid POF rekommenderas av internationella professionella organisationer samt av Läkemedelsverket (18-20). Det finns dock inga evidensbaserade riktlinjer för vilken hormonell substitution som är ideal vid POF. Både sedvanlig hormonell medicinering vid klimakteriebesvär (HRT) och p-piller används till kvinnor med POF (21). HRT ger inget skydd mot oönskad graviditet, vilket är relevant för de patienter som kan misstänkas ha en fluktuerande ovariefunktion.

Det saknas studier som har jämfört olika hormondoser och regimer av HRT för behandling av POF. En vanlig rekommendation i litteraturen är dock 100 mg östradiol transdermalt (3,13), vilket ger serumnivåer inom normalområdet för en fertil kvinna (22). Observera att denna dos är minst dubbelt så hög jämfört med vad som normalt ges till postmenopausala kvinnor med klimakteriebesvär. Transdermal medicinering innebär sannolikt en mindre risk för tromboembolism jämfört med oral östrogenbehandling (23). Gestagentillägg vid kvarvarande uterus kan ges antingen cykliskt eller kontinuerligt som vid sedvanlig klimakteriebehandling (24). Behandlingen bör individualiseras utifrån patientens önskemål. En del kvinnor upplever nedsatt libido

och vitalitet trots adekvat östrogensubstitution, vilket kan bero på androgenbrist. I dessa fall kan androgensubstitution övervägas (se kapitel om androgensubstitution 10).

Hormonell substitution vid POF rekommenderas upp till åtminstone normal klimakterieålder (50-52 år) av både professionella internationella organisationer (3,13,19) samt Läkemiddelsverket (20). När det gäller fortsatt substitution kan liknande ställningstagande göras som för andra postmenopausala kvinnor.

Sedvanliga kontraindikationer vid HRT behandling ska beaktas vid insättande av hormonsubstitution vid POF, se kapitel 4. Dessa patienter bör istället erbjudas alternativ behandling (se kapitel 5-7). Tidigare venös tromboembolism är ingen absolut kontraindikation men dessa patienter bör ordinerats transdermal östrogenmedicinering för minsta möjliga påverkan på koagulationen (23).

Kvinnor med POF utan hormonsubstitution har en minskad risk för bröstcancer (12). Även om det saknas randomiserade placebo-kontrollerade studier finns det inga data som stödjer att hormonbehandling till dessa kvinnor ger en ökad risk för bröstcancer utöver den risk som föreligger hos normalt menstruerande kvinnor (19, 25-27). Kvinnor med POF behöver därför inte starta mammografisk screening tidigare än de allmänna riktlinjerna för mammografiscreening om det inte finns andra riskfaktorer att ta hänsyn till. Diskussionen om risker med hormonbehandling för kvinnor i normal klimakterieålder är inte tillämplig för kvinnor med POF.

Konklusion

Kvinnor med POF kan med få undantag rekommenderas östrogensubstitution som är effektiv behandling mot vasomotorsymtom och atrofiska besvär samt motverkar osteoporos och hjärtkärlsjuklighet hos denna patientgrupp.

Det saknas dock evidensbaserade riktlinjer för vilken typ av hormonell substitution som bör erbjudas. En vanlig rekommendation är full-dos substitution motsvarande 100 mg östradiol i plåster. Gestagentillägg vid kvarvarande uterus kan ges som vid sedvanlig klimakteriebehandling. Kombinerade p-piller kan i vissa fall vara ett alternativ.

Medicineringen rekommenderas upp till åtminstone normal klimakterieålder.

Det finns inget stöd för att hormonbehandling till kvinnor med POF ger en ökad risk för bröstcancer.

Patienter med kontraindikationer för hormonsubstitution vid POF bör erbjudas alternativ behandling.

FAKTARUTA 1

Kända orsaker till POF

Primära

- Kromosomrubbingar (Turners syndrom, gonaddysgenesi, Fragil X)
- FSH-, LH-receptor-, inhibin B-mutationer

Sekundära

- Autoimmuna sjukdomar (Hashimoto tyreoidit, Addisons sjukdom, typ 1 diabetes)
- Strålning, kemoterapi
- Bilateral oophorektomi
- Oophorit

FAKTARUTA 2

Definition och utredning vid POF

- Förhöjt FSH > 40 E/L tillsammans med lågt östradiol vid minst två mätningar och > 1 månads mellanrum hos en kvinna yngre än 40 år.
- Kromosomanalys vid primär amenorré samt vid sekundär amenorré om patienten är yngre än 40 år.
- Autoimmunitet: antikroppar mot tyreoida (TPO-ak), gonader och binjurar
- Vid misstanke om hereditet kan specifika genetiska analyser diskuteras med Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

FAKTARUTA 3

Riktlinjer för hormonbehandling vid POF

- Östrogensubstitution motsvarande dosen 100 mg östradiol i plåster rekommenderas. Gestagentillägg vid kvarvarande uterus kan ges som vid sedvanlig klimakteriebehandling.
- Hormonell substitution upp till normal klimakterieålder rekommenderas.
- Det finns inga hållpunkter för att hormonbehandling till kvinnor med POF ger en ökad risk för bröstcancer.

Referenser

1. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990;53:804-10.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF, et al. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986 67:604-6.
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:606-14.
4. Sultana R, Meyerson , Disteché CM. In situ hybridization analysis of the Y chromosome in gonadoblastoma. *Genes Chromosom Cancer.* 1995;13:257-62.
5. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5:483-92.
6. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone.* 2001;28:327-31.
7. van der Voort DJ, van Der Wiejer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int.* 2003;14:525-30.
8. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996; 347:714-8.
9. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:303-7.
10. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol.* 2005;162:1089-97.
11. Ossewarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16:556-62.
12. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:783-9.
13. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: Management challenges. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:273-9.
14. Eastell R. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:222-7.
15. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35-44.
16. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:101-9.
17. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Hosseinzadeh Attar MJ, Halcox JPP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima thickness and metabolism. *Clin Endocrinol.* 2007;66:557-64.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2004; 82: Suppl 1:S33-S39.
19. Pitkin J, Rees MC, Gray S, Lumsden MA, Marsden J, Stevenson JC, Williamson J. Management of premature menopause. *Menopause Int.* 2007;13:44-5.
20. Läkemedelsverket. Behandling av osteoporos. 2007 (18) 4.
21. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005;83:1327-32.
22. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggens P et al. Biologic effects of transdermal estroadiol. *N Engl J Med.* 1986;314: 1615-20.
23. Canonico M et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115:840-5.
24. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000, Issue 1.
25. Ewertz M, Mellekjær L, Poulsen AH, Friis S, Sorensen HT, Pedersen L, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer.* 2005;92:1293-7.
26. Bösze P, Tóth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355:2599-600.
27. Benetti-Pinto CL, Soares PM, Magna LA, Petta CA, Dos Santos CC. Breast density in women with premature ovarian failure using hormone therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2008;x24:40-3.

10. Testosteronbehandling till kvinnor

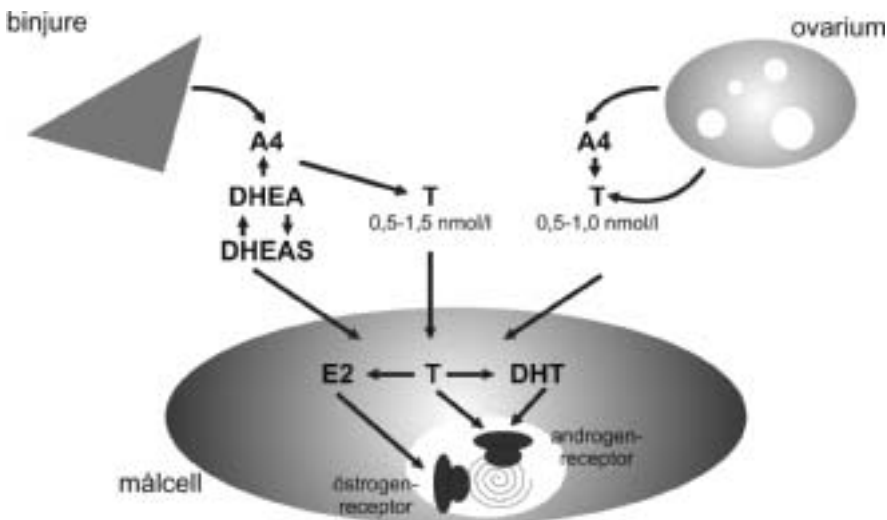
Angelique Flöter Rådestad, Angelica Lindén Hirschberg

Inledning

Androgener är betydelsefulla könshormoner för kvinnan och verkar via specifika receptorer i en mängd olika organ och vävnader som hjärna, lever, ben, muskulatur, fettväv, hud, bröst och genitalia. Ungefär hälften av androgenproduktionen sker i ovarierna och resterande del i binjurarna, se Figur 1. Cirkulerande testosteron inkluderar både proteinbundet och fritt hormon. Cirka 75% av testosteronet är fast bundet till sexualhormonbindande protein (SHBG) och mindre än 25% är löst bundet till albumin. Endast 1-2% av testosteronet är fritt. Den albuminbundna fraktionen tillsammans med fritt testosteron anses vara

bioaktivt. Cirkulerande testosteron sjunker långsamt med åldern framför allt beroende på minskad produktion från binjurarna (1). Däremot är testosteronnivån runt menopaus väsentligen oförändrad (1), vilket kan förklaras med att ökad LH-stimulering upprätthåller produktionen av testosteron från ovariets stroma medan thecacellernas produktionen avtar. Bilateral ooforektomi hos både pre- och postmenopausala kvinnor leder dock till en halvering av mängden cirkulerande testosteron (1). Låga nivåer av bioaktivt testosteron kan ha negativ inverkan på sexuell funktion och psykologiskt välbefinnande hos kvinnor (2). Lite är dock känt om androgeners biologiska

Figur 1. Androgenproduktion hos kvinnan sker i binjurar och äggstockar. Binjurarna producerar mindre aktiva androgener som androstendion (A-4), dehydroepiandrosteron (DHEA) och dess sulfat DHEAS som kan omvandlas till testosteron (T). Ovarierna kan bilda T och A-4. T binder direkt till androgenreceptorn eller omvandlas till dihydrotestosteron (DHT). T kan även omvandlas till östradiol (E2) som utövar effekt via östrogenreceptorn.



funktion och hur ”androgenbrist” påverkar kvinnors hälsa i stort.

Begreppet kvinnlig androgenbrist (female androgen insufficiency, FAI) myntades 2002 vid ett konsensusmöte i Princeton, USA och tre kriterier skall vara uppfyllda för diagnos (3):

1. Kliniska symtom i form av sexuell dysfunktion, nedsatt välbefinnande/stämningsläge, kronisk trötthet och somatiska besvär som t.ex. nedsatt muskelstyrka och minskad benmassa.
2. Östrogenbristsymtom skall ha uteslutits.
3. Nivåerna av fritt testosteron skall vara låga. Diagnossättningen är problematisk, bland annat för att det saknas en definierad gräns för vad som är lågt fritt testosteron hos kvinnor. Tillgängliga mätmetoder för totalt testosteron är varken tillräckligt känsliga eller tillförlitliga för mätningar i det låga området och mätning av fritt testosteron är ingen rutinmetod. Detta gör det svårt att fastställa nedre referensvärde för fritt testosteron i serum hos kvinnor. I klinisk praktik ger kvoten total testosteron/SHBG en god skattning av fritt testosteron.

Det finns flera tänkbara orsaker till androgenbrist hos kvinnor t.ex. ovariell insufficiens, hypofys- eller binjurebarkssvikt. Andra orsaker kan vara läkemedelsbehandling som p-piller, oralt östrogen, kortikosteroider, GnRH-agonister m.m. Även naturligt postmenopausala kvinnor med konventionell hormonbehandling kan ha symtom på FAI och efterfråga testosteronbehandling. För att bemöta dessa kvinnor med underbyggd kunskap har vi sökt svar på följande frågor:

Frågeställningar

- Har testosteronmedicinering positiva effekter på sexualitet, välbefinnande, benmassa och kroppssammansättning hos postmenopausala kvinnor?
- Vilken/vilka är indikationerna för testosteronbehandling till kvinnor och vilka preparat finns att tillgå?
- Vilka är biverkningarna och riskerna med testosteronbehandling till kvinnor?

Sökstrategi

Databaser: Pub Med, Cochrane Library

Sökord: androgens, testostosterone, sexual function, well-being, oophorectomy, lipids, bone, body composition, female androgen insufficiency

Resultat

Sexualitet

Minskad libido är vanligt efter naturlig menopaus och bilateral ooforektomi (4-5). Flera studier har visat att olika slags testosteronmedicinering i kombination med östrogen-gestagenterapi (HRT) har positiva effekter på lust, gensvar och tillfredsställelse hos både naturligt och kirurgiskt postmenopausala kvinnor (6-9). Resultaten har bekräftats i en färsk Cochrane översikt omfattande 35 randomiserade studier som sammanfattar att det finns gott vetenskapligt stöd för att korttidsbehandling (medel 6 månader) med testosteron i kombination med HRT förbättrar sexuell funktion hos postmenopausala kvinnor med lustproblem (10). Vidare visades nyligen i en stor randomiserad placebo-kontrollerad studie att även testosteron utan HRT förbättrar sexuell funktion hos naturligt och kirurgiskt postmenopausala kvinnor med nedsatt libido (11). Testosteron gavs i form av ett plåster, antingen 300 mg/dygn eller 150 mg/dygn, och effekten var dosberoende.

Välbefinnande

Naturligt postmenopausala och ooforekto-merade kvinnor kan känna nedsatt vitalitet, energi, och stämningsläge trots adekvat östrogensubstitution (12). Några behandlingsstudier har visat en positiv effekt på psykologiskt välbefinnande med testosteron som tillägg till östrogen jämfört med enbart östrogen (6,8) medan andra inte har visat det (7). Det saknas ännu evidens för en tydlig positiv effekt av testosteronbehandling på psykologiskt välbefinnande (10).

Bentäthet och kroppssammansättning

Östrogen och testosteron påverkar benmetabolismen på olika sätt. Östrogen hämmar nedbrytning av ben medan testosteron både kan hämma nedbrytning och stimulera uppbyggnad (13). Den bästa utfallsvariabeln för att studera benhälsa är incidensen av osteoporosfrakturer, men sådana studier när det gäller testosteronbehandling till kvinnor saknas. De flesta studier har istället använt bentäthet som utfallsvariabel. Prospektiva behandlingsstudier (6-24 månader) har visat varierande resultat på bentäthet med testosteron som tillägg till östrogenterapi. Vissa studier har visat en bättre effekt på bentätheten jämfört med enbart östrogen (14-15) medan andra inte har gjort det (7,16). Det saknas ännu evidens för att testosteron i kombination med östrogen har en positiv effekt på bentäthet utöver östrogen enbart.

Åldrande och menopaus associeras ofta med förlust av muskelmassa och ökad fetma. BMI ökar hos cirka 60% av postmenopausala kvinnor, vilket innebär en ökad risk för metabola och kardiovaskulära sjukdomar. Androgener har en anabol effekt på muskulatur. Några studier har påvisat ökad muskelmassa med testosterontillägg till östrogenbehandling (17-19). Hos överviktiga kvinnor har testosteronbehandling reducerat fettmassan (20). Det behövs fler studier för att bedöma effekten av testosteronbehandling på kroppssammansättning hos kvinnor.

Indikation för testosteronbehandling till kvinnor

Symtom på androgenbrist som nedsatt sexuell funktion och/eller välbefinnande hos kvinnor med ovariell insufficiens, hypofys- eller binjurebarkssvikt är indikation för testosteronbehandling. Det finns även andra grupper av kvinnor som kan ha nytta av testosteronbehandling, se tabell 1.

Tabell 1. Indikationer för testosteronbehandling enligt Konsensuskonferens (3).

Symtom på androgenbrist vid:

1. Ovariell svikt (ooforektomi, prematur ovariell insufficiens, strålbehandling, cytostatika)
2. Binjurebarkssvikt
3. Hypofyssvikt
4. Postmenopausala kvinnor med sexuell dysfunktion trots adekvat östrogensubstitution
5. Premenopausala kvinnor med androgenbrist

Testosteronpreparat

I Sverige finns idag endast ett testosteronplåster godkänt för behandling av androgenbrist hos ooforektomerade kvinnor. Plåstret (Intrinsa[®]), 300 mg/dygn byts 2 ggr i veckan och ger stabila serumnivåer av testosteron inom normalområdet för kvinnor i fertil ålder (6,9). Preparatet är inte rabattberättigat och därför dyrt för patienten. Andra alternativ är preparat avsedda för män. Testosterongel/kräm 5-10 mg/dag förefaller vara en lämplig dos till kvinnor (21). Detta motsvarar en dos varje eller varannan dag med testosterongel i pumpflaska (Tostrex[®]). Intramuskulär injektion av testosteron (75-150 mg) var 4-6:e vecka har använts. En nackdel är att det ger höga toppvärden i serum med risk för ackumulering och biverkningar och en annan är sänkning av HDL-kolesterol samt risk för levertoxicitet vid höga doser (22). Testosteronundekanoat (Undestor[®]) är ett oralt testosteronpreparat. Det är fettlösligt och kan till stor del absorberas i tarmkanalen via lymfsystemet. På detta sätt undviks en del av den första leverpassagen. I en farmakologisk pilot- och behandlingsstudie med 40 mg per dag erhöles serumkoncentrationer över 3 nmol/l hos hälften av kvinnorna (23). 40 mg varannan dag gav upphov till serumnivåer under 3 nmol/l (19) och är sannolikt en tillräcklig dos. Nackdelen är dock en snabb omsättning med fluktuerande serumnivåer.

Risker och biverkningar

Ökad kroppsbehåring och acne är biverkningar som är associerade med testosteronbehandling hos kvinnor enligt en aktuell Cochrane rapport (10). Vid behandling med testosteronplåster 300 mg/dygn under ett år utan kombination med HRT rapporterades ökad hårväxt hos 19,9% i testosterongruppen jämfört med 10,5% i placebogruppen (11). Däremot rapporterades ingen ökad frekvens av acne, alopeci eller röstpåverkan i testosterongruppen. Lokala hudreaktioner av plåstret var vanligt och ledde till avslutande i studien hos ca 5% i både testosteron- och placebogruppen. Efter 6 månaders behandling med testosteronundekanoat 40 mg dagligen i kombination med östrogen förekom en lätt ökad behåring och/eller akne hos enstaka kvinnor (7). Viriliserande biverkningar är dock sällsynta om testosteronnivåerna hålls inom referensområdet för kvinnor i fertil ålder.

Hyperandrogena tillstånd som t.ex polycystiskt ovariesyndrom har associerats med ökad förekomst av insulinresistens, som är en riskfaktor för typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom. Korttidsstudier antyder en negativ effekt av testosteronmedicinering på glukosmetabolismen (19,24). Androgener kan också påverka lipidmetabolismen via levern. Oralt testosteron, syntetiska androgener och suprafysiologiska doser av androgener ger ofta en sänkning av HDL-kolesterol upp till 20% (19,25) medan parenteral behandling påverkar lipiderna i liten utsträckning. Oralt östrogen medför en stegring av ett flertal koagulationsfaktorer och triglycerider vilket tycks motverkas av androgener som stimulerar fibrinolysen (26). I en studie motverkade testosteron även den negativa effekten av östrogenbehandling på inflammatoriska riskmarkörer för hjärtkärlsjukdom (27).

Androgenreceptorer finns i bröstvävnad men testosteronets fysiologiska roll i bröstet är ännu ej klarlagd. Sex månaders behandling med testosteronplåster i kombination med HRT hos postmenopausala kvinnor visade ingen ökad proliferation av bröstepitelet i motsats till HRT enbart som gav en signifikant

ökning av proliferationen i bröstvävnad (28). Mammografisk täthet är en riskmarkör för bröstcancer. I en 12 månaders studie med testosteronplåster utan HRT påvisades ingen ökning av mammografisk täthet i likhet med placebo (29). Även endometriet innehåller androgenreceptorer. Ett fåtal studier har undersökt effekten av testosteron på endometriet men långtidsstudier saknas. En korttidsstudie med oralt testosteron visade minskad östrogeninducerad endometrieproliferation samt utebliven endometrieproliferation med testosteron enbart (30).

Konklusion

Det finns klar evidens för att testosteronbehandling enbart eller i kombination med HRT har positiv effekt på sexuell funktion hos postmenopausala kvinnor.

Vissa studier talar för att benmassa och psykologiskt välbefinnande kan förbättras med testosterontillägg till HRT men här saknas evidens.

Risken för uttalade androgena biverkningar är låg med behandling inom fysiologiska testosteronnivåer för kvinnor i fertil ålder.

Ökad kunskap behövs avseende långtidseffekter på hjärta/kärl, bröst och endometrium. Eftersom kunskapsläget är otillräckligt måste testosteronbehandling tills vidare betraktas som kontraindicerat vid bröstcancer och gynekologisk cancer samt vid hjärtkärl- och leversjukdom.

FAKTARUTA

- Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i ovarier och resterande del i binjurarna. LH är den viktigaste stimulerande faktorn för ovariestromats testosteronproduktion som till stor del är oförändrad efter menopausen.
- FAI (Female Androgen Insufficiency) - Androgenbrist hos kvinnan är ett begrepp som bygger på samtidig förekomst av symtom och lågt fritt testosteron i serum. Orsaken kan vara en dysfunktion i äggstockar, binjurar eller hypofys. Vid symtomgivande androgenbrist kan indikation för testosteronbehandling föreligga.
- Bilateral ooforektomi ger upp till en 50% minskning av testosteronnivåerna i serum hos både pre- och postmenopausala kvinnor. Det kan påverka sexuell funktion och psykologiskt välbefinnande men också innebära metabola konsekvenser.
- Det finns klar evidens för att testosteronbehandling förbättrar sexuell funktion hos postmenopausala kvinnor medan det är mindre säkert om behandlingen även har positiva effekter på välbefinnande och benmassa.
- Ett testosteronplåster (Intrinsa®) är sedan 2006 godkänt inom EU för testosteronbehandling till ooforektomerade kvinnor med sexuell dysfunktion.

Referenser

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Monalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3847-53.
2. Flöter A. Testosterone treatment in women – an overview. *Current Womens Health Review.* 2009; 5:29-43.
3. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002;77:660-5.
4. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to ageing or menopause? *Fertil Steril.* 2001;76:456-60.
5. Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 1992; 34:797-810.
6. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med.* 2000; 343:682-8.
7. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric.* 2002;5:357-65.
8. Nathorst-Böös J, Flöter A, Jarkander-Rolff M, Carlström K, von Schoultz B. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas.* 2006;53:11-8.
9. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause.* 2006; 13:770-9.
10. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD004509.
11. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med.* 2008; 359:2005-17.
12. Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil.* 2002;47:77-86.
13. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2004;25:389-425.

14. Davis SR, McCloud PI, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 1995;21:227-36.
15. Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M. A two-year double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically PM women: effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med*. 1999;44:1012-20.
16. Miller BE, De Souza MJ, Slade K Luciano AA. Sublingual administration of micronized estradiol and progesterone, with and without micronized testosterone: effect on biochemical markers of bone metabolism and bone mineral density. *Menopause*. 2000;7:318-26.
17. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1509-16.
18. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, Ohlsson C, Ringertz H, von Schoultz B. Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:155-60.
19. Zang H, Carlström C, Arner P, Hirschberg AL. Effects of treatment with testosterone alone or in combination with estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2006;86:136-44.
20. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greens C et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2198-203.
21. Nathorst-Böös J, Jarkander-Rolff M, Carlström K, Flöter A, von Schoultz B. Percutaneous administration of testosterone gel in postmenopausal women – a pharmacological study. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:243-8.
22. Slayden SM. Risks of menopausal androgen supplementation. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16:145-52.
23. Flöter A, Carlström K, von Schoultz B, Nathorst-Böös J. Administration of testosterone undecanoate in postmenopausal women: effects on androgens, estradiol and gonadotrophins. *Menopause*. 2000; 7: 251-6.
24. Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, Sherwin RS, Defronzo RA. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4420-5.
25. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Serum lipids in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy. *Maturitas*. 2004;47:123-9.
26. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas*. 1996;24:147-55.
27. Kocoska-Maras L, Hirschberg AL, Byström B, von Schoultz B, Flöter A. Testosterone addition to estrogen therapy-effects on inflammatory markers for cardiovascular disease. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25: 823-7.
28. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hagerström T, von Schoultz, B. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in menopausal women. *Menopause*. 2007; 14:183-90.
29. Davis SR, Hirschberg AL, Rodenberg C, Lohdi I, von Schoultz, B. The effect of testosterone transdermal patch on mammographic density in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy: findings from the Aphrodite study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4907-13.
30. Zang H, Sahlin L, Masironi B, Eriksson E, Hirschberg AL. Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2169-75.

11. Hormonbehandling efter menopaus – effekter på benmassa och frakturrisik

Tord Naessen, Ingrid Bergström

Inledning

Benet består av organiska (matrix) och oorganiska komponenter. De organiska komponenterna utgörs i huvudsak av kollagena proteiner som bildas av osteoblasterna, benformationscellerna (1). De oorganiska komponenterna kalcium och fosfat är förenade i hydroxyapatit, kroppens viktigaste kalciumreservoar (2). Benet remoduleras under hela livet, vilket är nödvändigt för att benets hållfasthet ska bibehållas och för kalciummetabolismen. Remoduleringen, som sker på benytan i fokala enheter, osteon, är tiofalt högre i det trabekulära benet eftersom trabekulärt ben svarar för 80 procent av benytan. En ökad benomsättning märks således främst där vi har mest trabekulärt ben: handled, kotor och höft, där risken för frakturer pga osteoporos också är störst (3,4).

Benmetabolismen kontrolleras genom en komplex samverkan mellan hormoner, cytokiner, prostaglandiner och mekanisk belastning. Aktiveringen av osteoklasten leder till benresorption och är det initiala steget i remoduleringen. Därefter kommer uppbyggnadsfasen som utgår från osteoblasten (5). Östrogen modulerar produktionen av benresorptiva och benstimulerande faktorer (6). Benresorberande faktorer (PTH, 25-hydroxy-vitamin D3, prostaglandiner, cytokiner) stimulerar osteoblasterna att producera signalsubstansen RANK-ligand (RANKL), som interagerar med sin receptor RANK på preosteoklasten, vilket leder till att den utmognar till en osteoklast.

Östrogen stimulerar bildningen av osteoprotegerin (OPG) som fungerar som en ”falsk” receptor för RANKL. En tillräcklig mängd östrogen kommer att bevara OPG-nivåerna och förhindra osteoklasten att mogna. När östrogennivåerna sjunker minskar hämningen av osteoklasternas utmognad vilket resulterar i ett ökat antal aktiva osteoner så att primär osteoporos uppstår (2). Efter menopaus inträder i allmänhet en obalans mellan benresorption och benformation så att benmassa förloras över tid.

Synen på postmenopausal hormonbehandling i allmänhet och som osteoporosprofylax har under senare år genomgått en stark omvärdering. I Sverige är numera HRT inte längre förstahandsrekommendation till kvinnor med ökad frakturrisik (7). Däremot gäller fortfarande, att kvinnor som redan står på HRT, eller behöver HRT utifrån klimakteriebesvär, i allmänhet får ett fullgott skydd mot förlust av benmassa och en minskad frakturrisik.

Frågeställning

- Hur påverkar HRT benmassa och frakturrisik?
- Med vilka mekanismer, förutom ökad benmassa, kan östrogen påverka frakturrisiken?

Sökstrategi

Med-line. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), publicerade 2003 en systematisk översikt i SBU-rapporten Osteoporos

-prevention, diagnostik och behandling (8) samt en rapport om Behandling med östrogen, 2002 (9). Därefter har Läkemedelsverket (LV) publicerat rapporten 'Osteopopofylax för att förebygga frakturer', 2004 (10) och Behandling av osteoporos – Behandlingsrekommendationer och Bakgrundsdokumentation, 2007 (7).

Den korta sammanställning som presenteras här fokuserar på effekter av östrogenbehandling (med eller utan gestgener) och är endast ett komplement till tidigare omfattande översikter (7-10).

Resultat

Effekter på frakturrisik och benmassa

Tidigare utvärderingar (8-10) sammanfattade att östrogenbehandling kombinerad med gestagen har en primärpreventiv effekt vad gäller risken för höftfraktur, kotfrakturer och övriga osteoporosbetingade frakturer, med reducerad relativ frakturrisik för respektive frakturtyp om 34, 34 och 24 procent. Även i WHI-studien, som är den enda prospektiva randomiserade frakturstudien, fann man en minskad risk för höftfraktur i behandlingsgruppen jämfört med placebo, HR 0,67; 95% CI (0,47 - 0,96) (11), se även tabell 1, kapitel 13. Stora randomiserade kontrollerade studier där effekten av hormonbehandling studeras med fraktur som utfallsmått saknas ännu för patienter med osteoporos. Hormonbehandling efter menopaus har dock en primärpreventiv effekt vad gäller förlust av benmassa (8) och ger en ökad benmassa i kotor och höft även hos grupper av kvinnor med medelålder över 60 år (11).

Betydelsen av låg benmassa minskar med stigande ålder

Låg benmassa har ett klart samband med ökad frakturrisik. Med ökad ålder blir dock andra faktorer viktigare samtidigt som betydelsen av låg benmassa minskar som förklaring till ökad risk för höftfraktur. Majoriteten av alla frakturer drabbar individer som ej har osteoporos. Det har uppskattats att endast 13 procent av den ökade frakturrisiken mellan 60 till 80 års

ålder kan förklaras av minskad benmassa (12). I den välkända studien, Study of Osteoporotic Fractures (SOF) inträffade 80 procent av alla frakturer hos individer som ej hade osteoporos vid perifer mätning av benmassa (13). I den s.k. Rotterdamstudien inträffade likaså mer än hälften av alla icke-vertebrala frakturer bland individer utan osteoporos (14). Man har uppskattat att över 90 procent av alla höftfrakturer inträffar i samband med ett falltrauma (15).

Frakturskyddande effekten av hormonbehandling över tid

Effekten av hormonbehandling på risken för höftfraktur tycks vara färskvara. Effekten kommer snabbt efter insatt behandling men försvinner också snabbt efter dess utsättande (16-18).

Effekter av ålder vid insättandet av hormonbehandling

I en meta-analys, baserad på 14 randomiserade studier, fann man att en relativt kort postmenopausal hormonbehandling har en starkare skyddseffekt på risken för höft- och radiusfrakturer när behandlingen påbörjas före 60 års ålder (RR 0,45; 95% CI 0,26 - 0,79), jämfört med efter 60 års ålder (RR 0,88; 95% CI 0,47 - 1,59) (19). Dessa fynd stämmer bra med data från tidigare observationsstudier (16,17). Den starkare frakturskyddande effekten hos yngre, jämfört med äldre individer, förefaller paradoxal eftersom benmassan vanligtvis är 'normal' strax efter menopaus. Ökningen i benmassa efter hormonbehandling är också mer uttalad vid behandling i högre åldrar med lägre benmassa från början.

Stark primärpreventiv frakturskyddande effekt även hos icke-osteoporotiska individer

Hormonterapi efter menopaus har sedan länge en dokumenterad effekt att signifikant reducera risken för fraktur, inklusive höft och radiusfrakturer, även hos individer med normal benmassa (8). Hormonterapi skiljer sig därvid från andra preparatgrupper, t.ex. bisfosfonater, som ej har samma klara effekt i detta

avseende. En frakturprofylaktisk effekt hos individer med närmast normal benmassa talar för att hormonterapi påverkar andra faktorer av betydelse för att fraktur skall inträffa. En viktig faktor för frakturrisik, förutom låg benmassa, är dålig postural balans och en tendens att falla (20).

Hormonbehandling - frakturskydd delvis medierat via effekter på hjärna och balansfunktion?

I en nyligen publicerad randomiserad studie med 100 deltagande kvinnor gav hormonbehandling, insatt strax efter menopaus, redan efter 3 månader signifikant förbättrad balansfunktion (posturografi) och minskad känsla av yrsel, jämfört med placebo. Efter 6 månader uppnåddes värden för balans i nivå med de som tidigare noterats hos kvinnor mellan 20 - 30 års ålder (21). Resultaten i en gruppjämförande studie talar för att långvarig och pågående östrogenbehandling, som påbörjas i nära anslutning till menopaus, kan bevara en bra balansfunktion upp i hög ålder (22).

Om HRT kan bibehålla eller förbättra balansförmågan skulle detta kunna vara en orsak till ovan nämnda särdrag för effekter av hormonbehandling: att frakturskyddet inträder och försvinner snabbt i relation behandlingen; att ett snabbt insättande frakturskydd ofta noteras hos yngre jämfört med hos äldre; att hormonbehandling har primärpreventiv effekt hos individer med normal benmassa samt hormonbehandlingens snabba och tydliga frakturskydd på perifera frakturer (höft och radiusfrakturer) jämfört med effekten av t. ex. bisfosfonater.

Kvinnor med steroidbehandling

Hos kvinnor med behandling med glukokortikoider, t.ex. vid reumatoid artrit, skyddar HRT vanligtvis mot de negativa effekterna av steroidbehandling på benmassan (23) För osteoporosprofylax i denna grupp rekommenderas dock i första hand behandling med bisfosfonater samt tillskott av kalcium och vitamin D (24).

Trend mot allt lägre östrogendoser vid hormonbehandling efter menopaus

Man ser en trend mot allt lägre östrogendoser i hormonbehandling efter menopaus. Data från en stor placebo-kontrollerad studie talar för att en så låg östrogendos som 0,5 mg östradiol, i kombination med mycket låg dos gestagen, bevarar flera önskvärda effekter av behandlingen. Resultaten från en öppen studie visade att även skelettmassan bevaras med denna regim (25). Hos äldre kvinnor förefaller även ultra-låga östrogendoser (7,5–14 mg/24h) ha positiv inverkan på benmassa (26,27).

Tibolon

Tibolon är ett ämne som liknar i sin struktur NETA. Tibolon har både östrogena, gestagena och androgena egenskaper (28). Tibolon minskar vasomotorsymptom. Tibolon, även i låg-dos (1,25 mg) bevarar benmassan vid behandling tidigt efter menopaus (29), liksom hos äldre osteoporotiska kvinnor (30). Nyligen publicerades data på 3-års uppföljning av låg-dos tibolon (1,25 mg) givet till osteoporotiska kvinnor som var över 60 år. Resultaten visade en signifikant minskad risk för kotfrakturer (HR 0,55; $p < 0,001$) och icke-kotfrakturer (HR 0,74; $p = 0,01$) jämfört med placebo (31). Studien avbröts i förtid på grund av en ökad risk för stroke i denna grupp av äldre osteoporotiska kvinnor (HR 2,2; $p = 0,02$) (31).

Konklusion

Östrogenbehandling enbart eller kombinerad med gestagen motverkar förlust av benmassa och har en primärpreventiv effekt vad gäller risken för höftfraktur, kotfrakturer och övriga osteoporosbetingade frakturer.

Hos kvinnor med pågående HRT behandling på grund av vasomotorsymtom behövs ingen ytterligare specifik osteoporosbehandling.

Enligt Läkemedelsverket är risk-nyttan balansen på lång sikt sådan att östrogenbehandling inte utgör förstahandsalternativ för fraktur-

prevention, men kan övervägas hos kvinnor med hög frakturrisik, < 60 års ålder, om andra behandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Troligtvis kan hormonbehandling påverka frakturrisiken via andra mekanismer än ökad benmassa, t.ex. centrala effekter som förbättrad balansfunktion. En sådan mekanism för effekten av HRT skulle förklara flera skillnader i behandlingseffekter jämfört med andra preparat som används vid osteoporos.

Det är en trend mot allt lägre östrogen- och gestagendoser med bibehållande av önskvärda effekter på benmassa, liksom på klimakteriebesvär och lipider.

Referenser

1. Puzas JE. Osteoblast cell biology-lineage and functions. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism: Am Soc Bone Mineral Res. 1996. 11-6.
2. Törring O, Ljunggren Ö, Johnell O, Werner S. Kalcium och skelettmetabola sjukdomar. In: Werner S, editor. Endokrinologi. Stockholm: Liber AB; 2004. 194-210.
3. Lerner U. Skelett i käkar och annorstädes. Tandläkartidningen. 2004;8:42-55
4. Lee CA, Einhorn TA. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. SanDiego: Academic press; 2001. p. 9-19.
5. Mundy CR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism: Am Soc Bone Mineral Res. 2003. 46-8.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and the perimenopause transition. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. 691-8.
7. Behandling av osteoporos - Behandlingsrekommendation och Bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket 4:2007:19-59.
8. Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling. SBU-rapport Nr 165/1+2 2003;
9. Behandling med östrogen. SBU-rapport Nr 159. 2002.
10. Behandling av osteoporos för att förebygga frakturer. Information från Läkemedelsverket. 2:2004:11-60.
11. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003;290:1729-38.
12. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. BMJ. 1997;315:221-5.
13. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004;164:1108-12.
14. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004;34:195-202.
15. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359:1761-7.

16. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 1990;113:95-103.
17. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1995; 122:9-16.
18. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA.* 2004;291:2212-20.
19. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001; 285:2891-7.
20. Cummings SR, Nevitt MC. A hypothesis: the causes of hip fractures. *J Gerontol.* 1989;44:M107-11.
21. Naessen T, Lindmark B, Lagerstrom C, Larsen HC, Persson I. Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. *Menopause.* 2007;14:14-9.
22. Naessen T, Lindmark B, Larsen HC. Better postural balance in elderly women receiving estrogens. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:412-6.
23. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1499-505.
24. Behandling av osteoporos - Behandlingsrekommendation och Bakgrundsdokumentation. Information från Läkemiddelsverket. 4:2007:26.
25. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas.* 2008;59:2-6.
26. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:115-9.
27. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:443-51.
28. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;76:231-8.
29. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18:9-16.
30. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:1153-60.
31. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359:697-708.

12. HRT vid annan kronisk sjukdom

Sabine Naessén, Per Holmqvist, Inger Sundström Poromaa

Inledning

Syftet med det här kapitlet är att ge en evidensbaserad grund för rekommendationer kring HRT hos kvinnor med vanliga folksjukdomar. Det ligger dock utanför ramen för denna ARG-rapport att ge en fullständig översikt över alla de sjukdomar som patienterna kan uppvisa. Sällsynta sjukdomar berörs inte här, utan där hänvisas läsaren till speciallitteratur i ämnet.

För vissa vanligt förekommande sjukdomar som Sjögrens syndrom och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) finns överhuvudtaget inga behandlingsstudier kring HRT publicerade varför vi inte heller berör dessa tillstånd i detta kapitel.

Det här kapitlet gör heller inga anspråk på att vara heltäckande, inte ens för de sjukdomar som vi valt att ta upp. HRT behandling hos patienter med svåra kroniska sjukdomar bör givetvis individualiseras och i vissa fall utformas tillsammans med patientens behandlande läkare. För de tillstånd där skärpt uppmärksamhet är av vikt, se vidare kapitel 4

Frågeställningar

- Påverkar behandling med HRT symtomen vid reumatoid artrit, SLE, astma, multipel skleros och migrän?
- Påverkar HRT insjuknande i och sjukdomsaktivitet vid diabetes?
- Kan vi förskriva HRT till en patient med ovanstående tillstånd?

Sökstrategi

Databaser: PubMed, Cochrane Library

Sökord: reumatoid arthrit, SLE, diabetes mellitus, astma, multiple sclerosis, migraine menopause, HRT, estrogen, randomized controlled trial.

Resultat

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk ledsjukdom som drabbar cirka en procent av befolkningen. RA innebär inflammation i främst mindre leder och kan medföra skador på ledbrosk och omgivande skelett och även skada blodkärl samt hjärt- och lungsäck. Förändringar i leder ger smärta, stelhet och efter en tid nedsatt funktion. Sjukdomen kan börja smygande, går ibland i skov, med växlande hög och låg sjukdomsaktivitet, i andra fall kan sjukdomen vara konstant högaktiv. Orsaken till RA är än så länge okänd, men det finns ärftliga faktorer. Ungefär två av tre drabbade är kvinnor men orsaken till skillnader i sjukdomsmottaglighet och sjukdomsuttryck för olika kön är oklar (1,2). Under graviditet finner man som regel minskad incidens av RA och minskad sjukdomsaktivitet (3). Insjuknande i RA är vanligast under kvinnans perimenopausal ålder och tyder på en koppling mellan sjukdomen och hormonella förändringar (4).

Utveckling av nya biologiska läkemedel för behandling av reumatoid artrit har inneburit enorma framsteg för patienterna och ger en betydligt bättre symtomkontroll än tidigare.

Studier av hur östrogenbehandling skulle påverka RA hos patienter med modern behandling saknas.

En engelsk studie med 200 kvinnor med RA som randomiserades till östrogenplåster eller placebo kunde inte påvisa någon förbättring av objektiva effektmått på sjukdomsaktivitet. I en subgruppsanalys av de behandlade kvinnor som erhöll östradiolkoncentrationer > 100 pmol/l fann man dock förbättring av sjukdomsaktivitet mätt som minskad sänka och ledsmärta (5).

En svensk randomiserad studie med 88 postmenopausala kvinnor med RA som behandlades med lågdosöstrogen under två års tid visade klart positiv effekt vad gäller sjukdomsaktivitet, inflammation och benmineraltäthet i ländrygg och även en minskad ledförslitning. Samtliga patienter behandlades dagligen med kalcium och D-vitamin och de kvinnor som randomiserades till hormonbehandling erhöll kontinuerlig kombinerad behandling med 2 mg E2 + 1 mg northisteronacetat (6,7).

I en delrapport till WHI studien följdes kvinnor med känd RA och de som insjuknande i RA under studiens gång. Sextiotre kvinnor hade känd RA vid studiens start och hos dessa kunde ingen förbättring av HRT visas avseende subjektiv rapportering av ledsvullnad (OR 1,27; 95% CI 0,08 - 19,63) eller minskade ledsmärtor (OR 0,72; 95% CI 0,11-4,68) (8). 105 kvinnor utvecklade RA under studiens gång och man fann en minskad risk för utveckling av RA med hormonell substitutionsbehandling som dock ej var signifikant (HR 0,74; 95% CI 0,51 - 1,10) (8). Det låga antalet kvinnor med RA som deltog i WHI studien gör att studiens resultat är svåra att värdera.

Konklusion reumatoid artrit

Befintliga studier som inkluderat patienter med äldre typer av RA-behandling indikerar att patienter med RA skulle kunna ha en positiv effekt på sina ledsymtom vid behandling med HRT. Om detta även gäller kvinnor med modern RA-behandling återstår att visa.

Patienter med RA och vasomotorsymtom kan erbjudas behandling.

Systemisk lupus erythematosus

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en kronisk autoimmun sjukdom med okänd etiologi. SLE är vanligare hos kvinnor jämfört med hos män. 90% av de drabbade är kvinnor i åldern 15-45 år. I en omfattande studie kartlades reproduktiva och menopausala faktorer och SLE-risk hos kvinnor i åldrarna 25-55 år som följdes upp mellan åren 1976 och 2003. Studien visade att tidig menarche, användning av p-piller, tidig menopaus (naturlig och/eller kirurgiskt orsakad) och hormonterapi efter menopaus var associerade till ökad risk för insjuknande i SLE (9).

Den hittills största studien av postmenopausala kvinnor med SLE inkluderade 351 kvinnor som randomiserades till konjugerat östrogen och MPA eller placebo. Svåra skov av sjukdomen var sällsynta i båda grupperna och skiljde sig ej åt mellan aktiv behandling och placebo. Milda och måttliga skov var dock signifikant vanligare förekommande bland de kvinnor som erhöll hormonell behandling (1,14 skov/år hos HRT-användarna jämfört med 0,86 skov/år hos dem som fick placebo) (10). SLE i sig innebär en ökad risk för tromboembolism, vilket inte minst avspeglas i ovan studie där man rapporterar ett dödsfall, ett fall med stroke, två fall med djup ventrombos och ett fall med trombos i en arteriovenös graft bland de kvinnor som behandlades med HRT (10).

Ytterligare en studie av 106 kvinnor med SLE randomiserade till sekventiell östrogen/gestagenbehandling eller placebo finns att tillgå. Denna studie rapporterade jämförbar sjukdomssvårighetsgrad, jämförbart antal skov och lika lång tid innan första skovet inträffade efter behandlingsstart. Även denna studie rapporterade dock fler fall av djup ventrombos bland de patienter som fick HRT (tre patienter med HRT och en patient med placebo) (11).

En relativt nyligen publicerad studie har utvärderat effekten av Tibolon på sjukdomsaktivitet hos 30 kvinnor med SLE. Man rap-

Tabell 1. Sammanställning av metaanalysens resultat

	Friska kvinnor	Kvinnor med diabetes
Midjemått	-0,8% (CI -1,2 till -0,4%)	
Bukfetma	-6,4% (CI -11,8 till -1,9%)	
Insulinresistens (HOMA-IR)	-12,9% (CI -8,6 till -17,1%)	-38,5% (CI -19,8 till -51,7%)
Faste glukos	-2,5% (CI 1,5 till -3,5%)	-11,5% (CI -5,1 till -18,0%)
Faste insulin	-9,3% (CI 4,9 till -13,7%)	-20,2% (CI -4,2 till -36,3%)
Nyinsjuknande i diabetes	OR 0,7 (CI 0,6 - 0,9)	

Förändring i jämförelse med placebobehandling eller ingen behandling. Endast variabler med signifikant skillnad i jämförelse mot placebo/ingen behandling presenteras i tabellen (14).

porterar ingen ökad sjukdomsaktivitet i den grupp som erhöll aktiv behandling, men slutsatser är svåra att dra då studiens storlek är begränsad (12).

Enstaka epidemiologiska studier med avsikt att bestämma risk för tromboembolism hos SLE patienter med HRT finns att tillgå, men några säkra slutsatser från dessa studier är svåra att dra då patientantalet är ringa (13).

Konklusion SLE

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med hormonell substitution innebär en ökad risk för milda eller måttliga SLE-skov.

Försiktighet tillråds vid behandling med östrogen hos patienter med SLE och sådan behandling bör göras i samråd med patientens behandlande läkare.

Trombosrisk vid HRT behandling av patienter med SLE bör beaktas.

Diabetes mellitus

I Sverige har omkring 3 – 4% av befolkningen diabetes. Omkring 90% av alla patienter med diabetes har typ 2 diabetes. Vid typ 2 diabetes är kroppens känslighet för insulin är nedsatt (insulinresistens). Sjukdomen drabbar många organsystem i kroppen och det finns ett starkt samband mellan blodsockernivån och utvecklingen av komplikationer vid diabetes.

Avseende effekten av hormonbehandling på komponenter i det metabola syndromet finns det en meta-analys av 107 randomiserade kli-

niska prövningar med över 33,000 deltagare och kring 50,000 personår av uppföljning (14). Resultaten visar att hormonbehandling minskar abdominellt fett, insulinresistens, insjuknande i diabetes, blodtryck, inflammatoriska markörer, koagulationsfaktorer samt förbättrar lipidprofilen hos kvinnor utan diabetes. Hos kvinnor med diabetes förbättras insulinresistens och fasteblodsocker, tabell 1.

I metaanalysen framgår dock inte om patienter med diabetes typ 1 också studerats. Hur HRT påverkar risken för kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker beskrivs i kapitel 13.

Efter metaanalysen har en finsk epidemiologisk studie av nyinsjuknande i diabetes publicerats. Den finska studien bekräftar att risken för insjuknande i diabetes är minskad hos pågående östrogenanvändare (HR 0,31; 95% CI 0,16 - 0,60) medan skyddseffekten förefaller försvinna hos tidigare användare (HR 0,53; 95% CI 0,24 - 1,15) (15).

Studier som utvärderar effekten av HRT hos patienter med diabetes typ 1 saknas.

Konklusion diabetes

HRT minskar incidensen av typ 2 diabetes. Behandlingen har också god effekt på faste glukosnivåer och insulinresistens hos kvinnor med typ 2 diabetes.

Hormonterapi till postmenopausala kvinnor med vasomotor symptom och okomplicerad typ 2 diabetes kan rekommenderas.

Kunskapsläget avseende HRT användning hos patienter med typ 1 diabetes är obefintligt.

Multipel Skleros

Multipel Skleros (MS) är en autoimmun sjukdom som innebär demyelinisering av axon i CNS och progredierande neurologiska symtom. Etiologin och patofysiologin är inte helt klarlagd men experimentella data talar för att komponenter i myelinet är mål för autoreaktiva T-celler (16). Incidensen av MS är två till tre gånger högre bland kvinnor än bland män (17) och det finns också skillnader i sjukdomsförlopp mellan könen (18). Studier har visat att kvinnor med MS ofta upplever minskade symtom under graviditet och en försämring av sjukdomen efter förlossning (19-23).

Autoimmuna sjukdomar har i sin patofysiologi ofta en övervikt av antingen Th-1 eller Th-2 lymfocytmedierade processer. De immunologiska förändringarna vid MS involverar främst Th-1 celler. Eftersom förändringar i serumkoncentration av könssteroider påverkar Th-1/Th-2 balansen kan aktiviteten i MS-sjukdomen påverkas när nivåerna av könssteroider förändras, exempelvis under menscykeln, under och efter graviditet och i samband med menopaus (24-25). En förskjutning mot Th-2 övervikt sker vid graviditet (24), troligen beroende på de höga östrogen-nivåerna under graviditet.

Den vetenskapliga basen för rekommendationer kring HRT vid MS är mycket svag. I en retrospektiv studie med 19 kvinnor rapporterade 10 av dessa en försämring av MS-symtom efter menopaus (26) och sex av åtta som provat HRT rapporterade förbättring under behandlingen.

I en svensk enkätstudie uppgav 40% av kvinnorna att deras MS-symtom försämrats i samband med menopaus medan 56% inte upplevt någon förändring. Av de som provat HRT upplevde 87% ingen förändring av MS-symtom i relation till start av behandling (27).

Konklusion MS

Det finns än så länge inga studier som ger stöd för att rekommendera HRT generellt till postmenopausala kvinnor med MS men det finns heller inga studier som talar för att HRT skulle kunna försämra MS-sjukdomen.

Rekommendationen är att behandla kvinnor med MS med HRT på samma indikationer som kvinnor som inte har MS och att inte se MS som en kontraindikation för HRT.

Astma

Innan puberteten är astma vanligare hos pojkar än hos flickor. Förekomst och svårighetsgrad av astma förändras dock i samband med puberteten då sjukdomen blir vanligare hos flickor. Efter menopaus sjunker astmaincidensen hos kvinnor och blir likartad den hos männen.

Epidemiologiska studier har visat att risken för insjuknande i astma ökar vid användning av enbart östrogen (HR 2,29; 95% CI, 1,59 - 3,29) såväl som vid kombinationsbehandling med östrogen och gestagen (HR 2,03; 95% CI, 1,42 - 2,90). Däremot var nyinsjuknande i KOL ej vanligare hos östrogenanvändare (HR 1,05; 95% CI, 0,80 - 1,37) (28).

Nyinsjuknande i astma är dock ovanligt efter menopaus och enligt en metaanalys från 2004 är HRT associerat med förbättrad lungfunktion och minskat antal astma-exacerbationer hos patienter med manifest astma (29). Efter denna metaanalys finns endast två randomiserade prövningar publicerade angående HRT-användning och astma. Den ena studien visar på oförändrade resultat mätt med spirometri (FEV1) av såväl insättande som utsättande av HRT hos kvinnor med astma (30). Den andra studien som även använde subjektiva utfallsmått i form av astmaattacker och användning av glukokortikoider kunde påvisa ett minskat antal astmaattacker, förbättrade spirometriparametrar och minskad användning av glukokortikoider efter sex månaders behandling med sekventiell HRT (31).

Konklusion astma

Även om HRT ökar incidensen av astma är nyinsjuknande i astma ovanligt i de åldersgrupper där HRT är aktuellt.

Tillgängliga studier talar för att HRT förbättrar lungfunktion hos kvinnor med känd astmasjukdom.

Migrän

Huvudvärk och migrän är vanliga bekymmer hos kvinnor och hos kvinnor ses ofta ett samband mellan migränanfall och menstruation (menstruationsrelaterad migrän). Patienter med menstruationsrelaterad migrän har sällan aura. I samband med menopaus förefaller prevalensen av migrän utan aura att minska från omkring 17% hos premenopausala kvinnor till 10% hos postmenopausala kvinnor. Förekomsten av migrän är lägre hos kvinnor som genomgått naturlig menopaus i jämförelse med kvinnor med kirurgisk menopaus och tid sedan menopaus har också betydelse för förekomsten. Hur migrän med aura däremot förändras vid menopaus är ej studerat (32). I en amerikansk epidemiologisk studie fann man en ökad risk för migrän hos HRT-användare (OR 1,42; 95% CI 1,24 - 1,62) efter justering för ålder, etnicitet, rökning, alkoholanvändning, tidigare p-piller användning, ålder vid menopaus och menopaus typ (33). Liknande fynd finner man i en populationsbaserad norsk studie där användning av HRT, såväl lokalt som systemiskt, var associerat med ökad förekomst av huvudvärk (OR 1,3; 95% CI 1,1 - 1,5) och migrän (OR 1,6; 95% CI 1,4 - 1,9) (34). Problemet med dessa två tvärsnittsstudier är dock att de ej kan besvara om HRT initialt kan ha varit insatt som möjlig behandling av huvudvärk och om migränsjukdomen försämrats efter start av behandling.

Det finns ett mindre antal randomiserade prövningar av HRT hos migränpatienter, som tyvärr samtliga inkluderat relativt små patientgrupper. Sammantaget rapporterar dock samtliga studier ökad frekvens migränattacker, ökat antal dagar med huvudvärk och ökad analgetikaanvändning med HRT i jämförelse med placebo (35-39).

Flertalet av dessa studier har dock framför allt varit designade för att klargöra vilken typ av HRT som skulle kunna vara mest gynnsam för migränpatienter. Sammantaget förefaller HRT-regimer som resulterar i jämna serumkoncentrationer av östradiol vara att föredra. Två studier har jämfört kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagenbehandling med

cyklisk respektive sekventiell behandling och visat att kontinuerlig kombinerad behandling är att föredra (35,36).

Ytterligare två studier har jämfört transdermal behandling med peroral behandling och visat att transdermal HRT ger färre migränattacker än peroral HRT (37,39).

I en relativt nyligen publicerad studie visades att tibolon inducerade mindre migränsymtom än kontinuerlig kombinerad lågdos östrogen/gestagenbehandling (39).

Konklusion migrän

HRT är associerat med ett ökat antal migränattacker och ökad analgetikaanvändning hos patienter med migrän.

Hos postmenopausala kvinnor med migrän där HRT-behov föreligger kan följande behandlingsrekommendationer ges:

Kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagenbehandling är bättre än cyklisk och sekventiell behandling.

Transdermal behandling som ger jämnare serumkoncentrationer av östrogen förefaller vara att föredra framför peroral behandling.

Om peroral behandling önskas förefaller tibolon kunna vara ett bättre alternativ till sedvanlig kontinuerlig kombinerad östrogen/progestagenbehandling.

Referenser

1. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases: mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol.* 1985;121:531-51.
2. Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly's textbook of rheumatology, 6th ed. Richmond (VA): Saunders; 2001:924.
3. Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1992;11:189-94.
4. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol.* 1990. 17:1620-2.
5. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994;54:112-6.
6. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Mattson L-A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, et al The impact of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research Therapy.* 2003;5: R202-9.
7. D'Elia HF, Larsen A, Mattson LA, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1456-63.
8. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis; the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2008;59:302-10.
9. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1251-62.
10. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effects of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:1014-5.
11. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3070-9.
12. Viera CS, Pereira FV, de Sa MF, Paulo LJ, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas.* 2009;62:311-6.
13. Fernández M, Calvo-Alén J, Bertoli AM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA L II): relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:261-5.
14. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:538-54.
15. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:979-83.
16. Martin R, McFarland HF. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1995;32:121-82.
17. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006;5:932-6.
18. Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1993;6:195-201.
19. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983; 12: 69-72.
20. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:1043-5.
21. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:977-89.
22. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovic-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998; 339:285-91.
23. Bernardi S, Grasso MG, Bertolini R, Orzi F, Fieschi C. The influence of pregnancy on relapses in multiple sclerosis: a cohort study. *Acta Neurol Scand.* 1991;84:403-6.
24. Formby B. Immunologic response in pregnancy. Its role in endocrine disorders of pregnancy and influence on the course of maternal autoimmune diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24: 187-205.
25. Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman MJ, de Leij L, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: a Th2-type response? *Fertil Steril.* 2000;74:1008-13.
26. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med.* 1992;85:612-3.

27. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas*. 2006;54:149-53.
28. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2004;164:379-86.
29. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:284-91.
30. Hepburn MJ, Dooley DP, Morris MJ. The effects of estrogen replacement therapy on airway function in postmenopausal, asthmatic women. *Arch Intern Med*. 2001;161:2717-20.
31. Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, Ciesielska-Kopacz N, Kajdaniuk D, Kudla M. Effects of hormone replacement therapy on endocrine and spirometric parameters in asthmatic postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15:304-11.
32. MacGregor EA. Migraine, the menopause and hormone replacement therapy: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33:245-9.
33. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health* 2003;12:1027-36.
34. Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The HEADHUNT study. *Eur J Neurol*. 2007;14:73-8.
35. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G, Sances G. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002;42:924-9.
36. Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache*. 1975;15:36-40.
37. MacGregor A. Effects of oral and transdermal estrogen replacement on migraine. *Cephalalgia*. 1999;19:124-5.
38. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;38:157-63.
39. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006;13:818-25.

13. HRT och hjärtkärlrisk

Tord Naessen, Göran Samsioe

Inledning

Risken för hjärtkärlsjukdomar är extremt låg hos kvinnor före menopaus men ökar därefter successivt för att vara i paritet med risken hos män efter ett par decennier. Oavsett ålder är risken för hjärtkärlsjukdomar högre hos postjämfört med premenopausala kvinnor (1), talande för att könshormoner kan modifiera risken för hjärtkärlsjukdomar. I detta kapitel har vi fokuserat på kardiovaskulär sjukdom hos kvinnor i de åldrar där HRT kan vara aktuell att påbörja, d.v.s. kvinnor yngre än 60 år.

Frågeställningar

- Minskar HRT risken för kardiovaskulär sjukdom hos friska kvinnor som får behandling för vasomotorsymtom?
- Påverkar HRT risken för venös tromboembolism och stroke hos friska kvinnor som får behandling för vasomotorsymtom?
- Ökar HRT risken för kardiovaskulär sjukdom hos kvinnor som har diabetes?
- Kan man förskriva HRT till kvinnor med manifest kardiovaskulär sjukdom (angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt, genomgången stroke)?

Sökstrategi

PubMed. *Sökord:* Cardiovascular disease, venous thromboembolism, stroke, diabetes mellitus, hormone replacement therapy, estrogen, randomized controlled trials

Resultat

Risk för kardiovaskulär sjukdom hos friska kvinnor

WHI studien var den första randomiserade kontrollerade studien av effekterna av kombinerad östrogen och gestagenterapi (HRT) på kardiovaskulär sjuklighet hos tidigare väsentligen hjärt-kärlfriska kvinnor. Studien bröts i förtid, efter att monitoreringsgruppen funnit en signifikant ökad upptäckt av bröstcancer samt koronarsjuklighet (2). Senare rapporter från WHI, analyserade med avseende på antal år efter menopaus vid start av behandling, visar att kvinnor som varit postmenopausala mindre än 10 år när behandlingen påbötjades inte hade ökad risk för kardiovaskulär sjukdom HR 0,87 (3). Endast kvinnor som varit postmenopausala mer än 20 år hade en signifikant ökad risk HR 1,71 (95% CI 1,2- 2,5, uppskattat från figur) (3).

WHI data har också analyserats avseende effekter av östrogenbehandling (konjugerat östrogen) utan gestagen (ERT). De övergripande resultaten visar att ERT inte påverkade risken för kardiovaskulär sjukdom (4). Hos kvinnor som var mellan 50-59 år vid start av ERT fann man tecken på en möjlig skyddseffekt för insjuknande i koronarsjukdom och ett signifikant minskat behov av koronar revaskularisering (4). Vidare fann man i samma åldersgrupp en signifikant mindre utveckling av grav koronarförkalkning undersökt med CT-hjärta (OR 0,39; $p < 0,05$) (5).

I en prospektiv långtidsuppföljning av amerikanska sjuksköterskor, the Nurses' Health Study (NHS), hade kvinnor som påbörjat hormonbehandling nära menopaus (inom 4 år)

en signifikant minskad risk för koronar hjärtsjukdom (CHD), både de som använde ERT (RR 0,66; 95% CI 0,54 - 0,80) och de som använde HRT (RR 0,72; 95% CI 0,56 - 0,92) (6).

En meta-analys avseende hormonbehandling och effekter på koronarsjukdom baserad på 23 randomiserade studier med över 39 000 deltagare och mer än 190 000 personår av uppföljning finns tillgänglig (7). En signifikant minskad risk för insjuknande i koronarsjukdom noterades hos kvinnor som var under 60 år då hormonbehandlingen inleddes, odds ratio 0,68 (95% CI 0,48 - 0,96). Hos kvinnor över 60 år fann man ingen övergripande effekt men en signifikant ökad risk under första året och därefter sänkt risk vid behandlingstider över 2 år (7), tabell 1.

Risk för venös tromboembolism och stroke

I WHI studien fann man generellt ingen ökad risk för hemorragisk stroke och ingen signifikant ökad risk för ischemisk stroke hos kvinnor mellan 50 - 59 år vid insättande av HRT (8). Kunskapsläget är något oklart, men stroke har en låg incidens i åldersgruppen 50 - 59 år, varför en eventuellt ökad relativ risk ger få ytterligare fall (9).

Risken för DVT är ungefär fördubblad vid standarddoser av oral HRT men förblir en säll-

synt händelse eftersom bakgrundsincidensen är låg bland kvinnor under 60 år (9,10). Risken är möjligen lägre vid transdermal jämfört med oral behandling (9,10).

Risk för hjärt-kärlsjukdom vid hormonterapi till kvinnor med diabetes

Diabetes mer än femdubblar risken för hjärtinfarkt hos kvinnor. Kvinnor som haft diabetes lång tid har ökad förekomst av arteroskleros. I en dansk undersökning omfattande 19 898 sjuksköterskor över 45 år, varav en undergrupp också hade diabetes, var den relativa risken för ischemisk hjärtsjukdom bland dem med diabetes klart ökad (HR 4,2; 95 % CI 1,4 - 12,5) (11). En studie från Kalifornien omfattande 24 420 kvinnor med diabetes kunde däremot inte påvisa någon riskökning. Efter justering för övriga kardiovaskulära riskfaktorer blev den relativa risken för ischemisk hjärtsjukdom 0,8 (95% CI 0,61 - 0,97) (12). Kunskapsläget avseende risk för kardiovaskulär sjukdom hos kvinnor med diabetes som behandlas med HRT är således oklart.

Risk för hjärt-kärlsjukdom vid hormonterapi till kvinnor efter genomgången hjärtinfarkt

Risken för hjärt-kärlsjukdom är förhöjd hos kvinnor som får behandling med HRT efter tidigare genomgången hjärtinfarkt (9,13) .

Tabell 1. Resultat från meta-analyser av randomiserade kontrollerade studier som utvärderat effekt av HRT på frakturrisk, kardiovaskulär sjukdom och total mortalitet (mortalitet under HRT, jämfört med placebo) i relation till start av behandling.

Utfall (studie/ref)	Ålder vid start av HRT	Relativ risk, Odds ratio eller Hazard Ratio (95 % CI)
Höft och radiusfraktur (18)	< 60 år	RR 0,45 (0,3-0,8)
Höft och radiusfraktur (18)	> 60 år	RR 0,88 (0,5-1,6)
Kranskärslssjukdom (7)	< 60 år	OR 0,68 (0,48-0,96)
Kranskärslssjukdom (7)	> 60 år	OR 1,03 (0,91-1,16)
Kranskärslssjukdom (7)	>60 år; 1:a året	OR 1,47 (1,12-1,92)
Kranskärslssjukdom (7)	>60 år; >2 års behandling	OR 0,79 (0,67-0,93)
Total mortalitet (14)	< 60 år	OR 0,61 (0,39-0,65)
Total mortalitet (14)	> 60 år	OR 1,03 (0,90-1,18)
Total mortalitet (14)	< 60 år	HR 0,70 (0,51-0,96)

(Modifierad tabell från Information från Läkemedelsverket 4:2007, s.41)

HRT och effekt på total mortalitet

I en meta-analys grundad på 30 randomiserade studier (26 700 kvinnor) gav hormonbehandling, som initierats före 60 års ålder och vid en medelålder av 54 år, 39% reducerad total mortalitet under HRT jämfört med placebo, odds ratio 0,61 (95% CI 0,39 – 0,65) (14). Däremot, om hormonbehandlingen påbörjats efter 60 års ålder fann man ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan kvinnor med HRT respektive placebo (14), tabell 1. Även i WHI-studien finner man 30% minskad total mortalitet under HRT jämfört med placebo vid behandling insatt mellan 50 och 60 års ålder, HR 0,70 (95% CI 0,51 – 0,96) (15), tabell 1. I den Amerikanska 'Leisure World Cohort' studien följdes 8 801 kvinnor med en medianålder på 73 år. Man fann under en medeluppföljningstid av 22 år att långtidsanvändning av östrogen var förenat med en minskad mortalitet (RR 0,91; 95% CI 0,87 - 0,96), vilket var signifikant associerat med längden av östrogenbehandling och närhet till avslutad behandling, talande för ett orsaks samband. Lägre östrogendoser (< 0,625 mg CEE) var förenat med något högre överlevnad än högre doser, men båda doserna medförde signifikant bättre överlevnad än för obehandlade (16).

Kommentar angående samstämmighet mellan resultat från observationsstudier och randomiserade kontrollerade studier

Det framförs ofta att resultaten i observationsstudier respektive randomiserade kontrollerade studier avseende östrogenbehandling och hjärt-kärlsjuklighet uppvisar stor diskrepans. Det finns en risk för systematiska fel i observationsstudier eftersom friskare kvinnor oftare får behandling än vad kvinnor med riskfaktorer får. Diskrepansen i resultat vad gäller hjärtkärleffekter förefaller dock mindre än vad som tidigare uppfattats. Budskapen i randomiserade kontrollerade prövningar, som WHI (15) och HERS (13), och observationsstudier visar stor samstämmighet. Randomiserade kontrollerade prövningar speglar ofta mer kortsiktiga effekter under det att observations-

studier speglar medeleffekter över längre tid.

I senare utvärderingar från observationsstudier som Nurses' Health Study (6,17) redovisas resultat även efter de första åren av hormonterapi och för olika åldrar vid start av behandling. Dessa analyser fångar då även mer kortsiktiga effekter och resultaten stämmer förbluffande väl med de från randomiserade studier som WHI (2,15) och med resultat i meta-analyser av randomiserade kontrollerade studier (7). I båda typerna av studier framträder en skyddseffekt på kardiovaskulär sjukdom (7,17) och lägre mortalitet (14,16) för kvinnor med hormonbehandling som insätts tidigt efter menopaus. Däremot ser man en initialt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom under de första 1 - 2 åren, när hormonbehandling ges till kvinnor över 60 år (7,13), tabell 1. Troligtvis drabbas först de kvinnor som har manifest ateroskleros. Östrogen har kända trombogena egenskaper som kan tänkas bli mer påtagliga när HRT (med höga östrogendoser) ges till äldre kvinnor varav en del har kärlförändringar. Med ökad längd av behandling finner man ofta en trend för signifikant skyddseffekt även hos äldre, både i randomiserade studier och observationsstudier (3,6, 13,16). Det bör beaktas att resultaten som refereras ovan grundar sig på tidigare gängse östrogendoser som alltmer kommit att betraktats som onödigt höga, speciellt för äldre kvinnor.

Resultat från observationsstudier, i likhet med de från meta-analyser och stratifierade analyser i WHI-studien, talar samstämmigt för att tidpunkt för insättande av behandling i relation till menopaus kan påverka risken för koronar sjuklighet (6,7). Fenomenet med mer positiva effekter av HRT ju närmare efter menopaus som behandlingen sätts in har kallats 'Window of Opportunity', tabell 1.

Konklusion

HRT förefaller minska risken för kardiovaskulär sjukdom hos friska kvinnor om behandling sätts in i samband med menopaus. Resultaten i meta-analyser, liksom WHI, talar för att HRT insatt före 60 års ålder reducerar

riskan för kardiovaskulär sjuklighet och är förenad med 30 – 40% minskad mortalitet under behandlingstiden jämfört med placebo.

HRT till kvinnor över 60 års ålder eller hos kvinnor som varit postmenopausala mer än 10 år förefaller vara förenad med en initialt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.

Oral HRT ökar risken för venös trombos och sedvanliga riskfaktorer bör beaktas vid

förskrivning. Transdermal HRT förefaller dock ej vara associerat med ökad risk för venös trombos.

Kunskapsläget vad gäller risk för kardiovaskulär sjukdom vid behandling med HRT av patienter med diabetes är oklart.

HRT bör ej ges till kvinnor med angina pectoris, hjärtinfarkt eller stroke.

Referenser

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976;85:447-52.
2. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-34.
4. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2006;166:357-65.
5. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;356:2591-602.
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15:35-44.
7. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:363-6.
8. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2006;113:2425-34.
9. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT: International Menopause Society Consensus Group. *Climacteric.* 2009;12:368-77.
10. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
11. Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, Jovanovic Z, Keiding N, Hundrup YA et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ.* 2003;326:426.
12. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation.* 2003;107:43-8.
13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
14. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2004;19:791-804.
15. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465-77.
16. Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause.* 2006;13:12-8.
17. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med.* 2001;135:1-8.
18. Torgerson and Bell-Syer. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:2891-7.

14. Hormonbehandling och bröstcancer

Eva Lundström, Bo von Schoultz

Inledning

Efter decennier av livliga diskussioner, stor förvirring och osäkerhet konstaterades i en rapport från Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997 ett samband mellan postmenopausal hormonbehandling och ökad risk för bröstcancer (1). I detta stora arbete reanalyserades primärdata från 51 studier i 21 länder vilket motsvarande 90% av alla epidemiologiska data som fanns tillgängliga vid den tiden. Man fann att risken för bröstcancer ökade med 2,3% för varje år med hormonbehandling, vilket var i samma storleksordning som en riskökning med 2,8% för varje år med en fördröjd naturlig menopaus. Relativa risken för kvinnor som använt hormoner fem år eller längre var 1,35 (95% CI 1,21 - 1,49). Det beräknades att den basala incidensen av bröstcancer var 45 av 1000 kvinnor mellan 50 och 70 år som ej använt hormonbehandling. Hormonbehandling under 5, 10, och 15 år beräknades ge 2 respektive 6 och 12 extra fall av bröstcancer per 1000 kvinnor. Efter avslutad behandling minskade den uppskattade risken för att återgå till ursprungliga nivåer efter cirka fem år.

Efter rapporten från Collaborative Group har den fortsatta forskningen studerat många frågor om möjliga skillnader mellan behandlingar och framförallt mellan behandling med enbart östrogen (ERT) jämfört med östrogen och gestagen i kombination (HRT). Resultat som visar att gestagener skulle utgöra ett potentiellt problem väcker frågan om huruvida alla har samma onkogen potential och om olika regimer, till exempel kontinuerlig

och sekventiell kombination med östrogen skiljer sig beträffande risk.

Frågeställningar

- Ökar östrogen, ensamt eller i kombination med gestagener, risken för insjuknande i bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som behandlas för vasomotoriska symtom?
- Har HRT regim eller typ av gestagen betydelse för bröstcancer risken?

Sökstrategi

Sökord: menopausal hormone therapy, HRT, EPT, ET, oestrogen, progesterone, gestagen, progestagen, progestin, dydrogesterone, androgen, tibolone, breast cancer, breast density, breast cell proliferation. RCT, Clinical trials, Meta-analyser and Practical Guidelines har sökts i Pub Med och Cochrane Library. Relaterade artiklar och referenslistor har granskats.

Resultat

Risk för bröstcancer vid ERT och HRT

Collins och medarbetare (2) summerade 2005 data från ett stort antal observationsstudier (3-10), som har publicerats efter rapporten från the Collaborative Group. Större delen av dessa data kommer från den stora engelska Million Women Study (MWS) som publicerades 2003 (9). Både ERT och HRT var associerade med ökad risk för bröstcancer, tabell 1. Medan den summerade riskuppskattningen för ERT var 1,18, var den relativa risken för HRT 1,7,

vilket är något högre än i rapporten från Collaborative Group. De uppskattade riskerna från observationsstudier är genomgående något högre än i randomiserade kliniska prövningar men kvarstår som måttliga jämfört med andra livsstilsfaktorer (socioekonomisk status, övervikt, alkoholvanor etc.) även efter lång tids behandling.

Resultaten från observationsstudier har starkt stöd av evidens från randomiserade kontrollerade studier och speciellt från WHI-studien (11-13). The Heart and Estrogen/progestogen Replacement Study (HERS) fokuserade på hjärtkärl-sjukdomar och bröstcancer var inte det primära utfallsmåttet för studien (13). Trots det är de uppskattade riskerna från dessa två stora randomiserade kontrollerade prövningar ganska lika, tabell 2.

WHI-studien konfirmerade att HRT är associerat med en ökad risk för bröstcancer. Vidare fann man resultat tydande på en skillnad mellan HRT och ERT avseende bröstcancer-risken. Ett anmärkningsvärt fynd är att man påvisade en signifikant minskad risk för

bröstcancer hos kvinnor som använde ERT. Sistnämnda fynd gäller dock enbart de kvinnor som fullföljde studien och data baseras på 94 bröstcancerfall.

I en relativt ny fall-kontroll studie av postmenopausal kvinnor från the UKs General Practice Research Database (GPRD) kunde man inte påvisa någon riskökning med ERT (14). Här fann man också en tendens att transdermalt östrogen skulle ge mindre risk än peroral behandling, tabell 1.

Naturligtvis måste resultat som föreslår att långtidsbehandling med ERT har en neutral eller till och med skyddande effekt på bröstet tolkas med mycket stor försiktighet. Chen och medarbetare (15) rapporterade från Nurses Health Study att en mycket lång tids behandling med ERT ändå kan ge en ökad risk, men risken blev signifikant först efter 15 års behandling eller längre. Det tycks ändå klart att risken för bröstcancer med ERT som behandling är ett betydligt mindre kliniskt problem än behandling med HRT.

Tabell 1. Riskuppskattning (RR/OR/HR) för bröstcancer i observationsstudier publicerade efter Collaborative Report

	ERT RR (95% CI)	HRT RR (95% CI)
Collins et al (2) ERT 2862 fall; HRT 3455 fall 84% pågående användare	1,18 (1,01 - 1,38)	1,70 (1,36 - 2,13)
Chen et al (15) 934 fall från Nurses Health Study	5-10 års användning: 0,90 (0,73 - 1,12) >20 års användning: 1,42 (1,13 - 1,7)	
Fournier et al (16) 2354 fall från E3N-studien medeltal uppföljning 8,1 år	1,29 (0,86 - 1,09)	naturligt progesteron: 1,0 (0,83 - 1,22) dydrogesteron: 1,16 (0,94 - 1,43) gestagen: 1,69 (1,50 - 1,91)
Opatny et al (14) 6341 fall och 31 516 kontroller från UK General Practice Research Database	0,97 (0,86 - 1,09)	oral: 1,38 (1,27 - 1,49) transdermal: 1,08 (0,81 - 1,43)

CI anger konfidensintervall; RR, relativ risk.

Tabell 2. Bröstcancerrisk i randomiserade kontrollerade prövningar

	HERS II	WHI	
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	
	HRT	HRT	ERT
Uppföljning	6 - 8 år	6,2 år	7,1 år
Intention-to-treat	1,27 (0,8 - 1,9)	1,26 (1,0 - 1,6)	0,80 (0,62 - 1,04)
Fullföljde studien		1,49 (1,13 - 1,96)	0,67 (0,47 - 0,97)

Bearbetad från JAMA. 2002;288:58–66, JAMA. 2003;289:3243–3253, JAMA. 2006;295:1647–1657.

HERS, Heart and Estrogen/ progesteron Replacement Study; RR, relativ risk; WHI, Women's Health Initiative.

Typ av gestagen eller gestagenregim och bröstcancerrisk

Hittills har majoriteten av alla data och speciellt data från MWS talat för att typ av gestagen eller regimen inte märkbart skiljer sig beträffande risken för bröstcancer (9).

I den franska E3N-kohortstudien fann man ingen ökad bröstcancer risk vid behandling med olika östrogener i kombination med naturligt mikroniserat progesteron under en uppföljning av i medeltal på 8,1 år, tabell 1 (16). Riskuppskattningarna för olika gestagener med androgena och icke-androgena egenskaper överensstämde däremot väl med tidigare data och skiljde sig inte mellan olika preparat. Studien har kritiserats för ett stort bortfall av svarande i enkätuppföljningarna. Resultaten kan ännu inte anses konklusiva utan behöver stödjas av ytterligare klinisk och experimentell forskning. Sådana studier pågår i bl. a Sverige. I en nyligen publicerad rapport fann man också en viss riskökning även för naturligt progesteron (17).

Förhoppningar om ett ”bröstsäkert” gestagen har också knutits till substansen dydrogesteron. Dydrogesteronet är en retrosteroid, som i sina effekter har stora likheter med naturligt progesteron. I E3N-kohorten fann man ingen ökad risk för bröstcancer vid östrogenbehandling i kombination med dydrogesteron, tabell 1. Motsvarande fynd har gjorts i en nyligen publicerad finsk studie (18). Antalet användare var dock litet och författarna själva vill inte dra alltför långtgående slutsatser.

Det är oklart om det föreligger någon skillnad mellan kontinuerlig eller sekventiell

tillägg av gestagen. Million women study kunde inte påvisa några skillnader avseende bröstcancerrisk mellan gestagenregimer men randomiserade studier som jämför olika gestagenregimer saknas. Vissa slutsatser kan man kanske dra från två svenska randomiserade kontrollerade prövningar av patienter med tidigare bröstcancer. Studien där cykliskt gestagen användes 10 dagar var tredje månad i tillägg till östrogen visade ingen ökad risk för bröstcancerrecidiv (HR 0,82; 95% CI 0,35 – 1,9) (19). Däremot visade HABITS-studien där kontinuerlig kombinations behandling användes, en signifikant ökning av återfall (HR 3,3; 95% CI 1,5 – 7,4) (20). Emellertid avslutades båda studierna i förtid och data från dem är inte konklusiva.

Tibolon är en syntetisk substans med östrogenera, gestagena och även i viss mån androgena egenskaper och representerar ett alternativ till konventionell behandling med östrogen och gestagen i kontinuerlig kombination. I MWS var den uppskattade risken för bröstcancer med tibolon klart lägre än för andra östrogen/gestagen kombinationer men fortfarande förhöjd med RR 1,45 (95% CI 1,25 - 1,68) (9). Dessa data skiljer sig från en senare stor fall-kontroll studie av postmenopausala kvinnor från the UKs General Practice Research Database (GPRD) (14). Här var den motsvarande relativa risken för tibolon 0,86 (95% CI, 0,65 - 1,13). I en stor prospektiv behandlingsstudie med skelettfraktur som primärt utfallsmått visades också signifikant minskad risk för bröstcancer med RR 0,32 (95% CI, 0,13 – 0,80) (21).

Typ av bröstcancer

Det finns också indicier som tyder på att risken från östrogen/gestagen behandling kan variera beroende på typen av bröstcancer. I en fall-kontroll studie rapporterade Li och medarbetare (22) en signifikant riskökning för lobulär cancer redan efter 3 års HRT medan ökningen i duktal cancer var mindre uttalad även efter lång tids uppföljning. Liksom i WHI, associerades behandling med enbart östrogen med en reducerad risk för duktala carcinom och påverkade inte lobulär cancer signifikant. Denna upptäckt kan vara av stor betydelse för förståelsen av de biologiska mekanismerna.

Lobulära carcinom är betydligt mindre vanliga, och utgör ungefär 20% av alla invasiva tumörer. Rent hypotetiskt kan kombinationsbehandling stimulera tillväxten av små foci av lobulärt carcinom som annars förblir kliniskt ej detekterbara. Ur klinisk synpunkt tenderar lobulära carcinom att vara mindre aggressiva, vara östrogen receptor-positiva och associeras med en lägre risk för dödlighet jämfört med duktala tumörer. Ytterliggare studier behövs avseende etiologin hos olika undergrupper av bröstcancer.

Framtidsperspektiv

För närvarande finns flera nya behandlingskombinationer och nya koncept under utveckling. Behandling med ultralåga östrogendoser (0,25 mg estradiol) eller intrauterint gestagen i kombination med standarddos av östrogen (2 mg estradiol) har endast obetydlig effekt på brösttättheten (23,24).

Antiprogesteron och androgena preparat stimulerar inte bröst-proliferationen (25-27). Rent teoretiskt torde kombination av östrogen tillsammans med olika selektiva östrogenreceptor modulerare (SERM) inte ge någon stimulation i bröstet (28).

Av uppenbara skäl är prospektiva, storskaliga, kliniska långtidsstudier med bröstcancer som primärt utfallsmått inte möjliga att utföra. Emellertid kan viktiga kunskaper inhämtas från korttidsstudier om man använder relevanta surrogat-markörer för bröstcancer risk.

Under de senaste åren har data från djur, kliniska, och observationsstudier visat att gestagen ger en proliferativ effekt i human bröstvävnad. Iakttagelser med surrogatmarkörer såsom brösttätthet och proliferation adderar till resultat från epidemiologiska rapporter och randomiserade studier. Från ett kliniskt perspektiv bör ökad bröstproliferation och mammografisk täthet under hormonbehandling anses som oönskade sidoeffekter. Det finns ett behov att utveckla kliniska och icke-invasiva metoder för att kunna monitorera effekter på bröstet under hormonell behandling och för att kunna identifiera de kvinnor som har en ökad risk för att utveckla bröstcancer.

Konklusion

Det finns stark evidens från randomiserade kontrollerade studier att det föreligger en durationsberoende riskökning för bröstcancer vid HRT behandling. För HRT ökar risken gradvis för att bli signifikant efter 4 till 5 år.

HRT tycks ge en större risk för bröstcancer jämfört med ERT. Kunskapsläget för bröstcancer risken vid ERT jämfört med obehandlade kvinnor är oklart.

Efter utsättande av behandling, minskar risken för bröstcancer till sin ursprungliga nivå efter ungefär 5 år.

Huruvida risken för bröstcancer är giltig för alla gestagener som grupp eller om det finns alternativa gestagener (eller naturligt progesteron) utan stimulerande effekt på bröstet kvarstår att utreda.

Det verkar troligt att bröstcancer risken har ett samband med den givna östrogendosen men hittills är informationen otillräcklig och ytterligare studier krävs.

Referenser

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047–59.
2. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005;11:545–60.
3. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. *JAMA*. 1999;281:2091–7.
4. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003;289:3254–63.
5. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000;283:485–91.
6. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb PA, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*. 2002;287:734–41.
7. Porch JV, Lee IM, Cook NR, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13:847–54.
8. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol*. 2002;100: 1148–58.
9. Beral V, and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362: 419–27.
10. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer*. 2004;109:721–7.
11. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243–53.
12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295: 1647–57.
13. Hulley S, Furberg CD, Barret-Conner E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:58–66.
14. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008;115:169–75.
15. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:1027–32.
16. 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;107: 103–11.
17. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol*. 2009;27:5116-9
18. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progesterone therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113: 65-73.
19. von Schoultz E, Rutqvist LE. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:533–5.
20. Holmberg L, Andersson H. HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004; 363:453–5.
21. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al, LIFT Trial Investigators. The effect of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359: 697-708.
22. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17: 43–50.
23. Lundström E, Söderqvist G, Svane G, et al. Digitized assessment of mammographic breast density in patients who received low-dose intrauterine levonorgestrel in continuous combination with oral estradiol valerate: a pilot study. *Fertil Steril*. 2006;85:989–95.
24. Lundström E, Bygdesson M, Svane G, et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric*. 2007;10:249–56.
25. Engman M, Skoog L, Söderqvist G, et al. The effects of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology. *Hum Reprod* 2008;23:2072-9.
26. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause*. 2003;10:292–8.

27. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, et al. Testosterone inhibits estrogen/progestogen – induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:183–90.
28. Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1397–1404.

15. HRT och effekter på humör och kognition

Lotta Andréen och Marie Bixo

Inledning

Det är sedan länge känt att kvinnor har ungefär dubbelt så stor risk att drabbas av depression jämfört med män. Skillnaden i förekomst av depression mellan könen uppträder vid puberteten, kvarstår under hela den reproduktiva perioden för att försvinna när kvinnan passerat menopaus. Vissa studier har visat att risken för att drabbas av depression är störst under de perioder då nivåerna av könshormoner varierar mest (1,2). Perimenopaus förefaller vara en extra känslig period och ett antal longitudinella studier har påvisat en ökad incidens av depression just under övergångsperioden även hos kvinnor som tidigare inte haft någon episod av nedstämdhet (3,4). Sammantaget finns dock endast ett begränsat vetenskapligt underlag för att kvinnor löper ökad risk för nedstämdhet och depression under klimakteriet (5,6).

Kognition är ett samlande begrepp för funktioner som koncentration, inlärningsförmåga, minne, språkförmåga, rumsuppfattning/minne, omdöme och förmåga att resonera. Vissa av dessa förmågor försämras med stigande ålder och försämringen påverkas av yttre faktorer. Vid uttalade kognitiva störningar kan man oftast påvisa förändringar i hjärnan, till exempel med MRI, och då klassificeras tillståndet som demens. Demens av Alzheimer-typ (AD) är den vanligaste typen av demens och liksom depression ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män. Djurexperimentella studier har påvisat ett flertal

positiva effekter av östrogen i hjärnan vilket kan ha betydelse för kognition. I början av 2000-talet fanns därför stora förhoppningar om att man skulle kunna förbättra kognition och skydda kvinnor mot AD genom att ge östrogensubstitution. Ett antal epidemiologiska studier visade en 50-procentig riskreduktion för AD men resultaten påverkades sannolikt av felkällor som svårigheter att minnas tidigare behandling och det faktum att kvinnor som då använde östrogen i allmänhet var friskare än de som inte gjorde det (7).

Frågeställningar

- Påverkar HRT depressionssymtom och klinisk depression?
- Påverkar HRT kvinnors kognitiva förmåga och risken för demenssjukdom?

Sökstrategi

Databaser: Pubmed, Cochrane library

Sökord: HRT, progestin, progesterone, menopause, depression, negative mood, cognition, dementia

Resultat

Depression och depressionssymtom

Det finns ett begränsat underlag för att östrogen ensamt eller i kombination med gestagen kan ha effekt vid behandling av depressionssymtom och klinisk depression under klimakteriet (5,7). Ett flertal randomiserade kliniska prövningar har däremot visat att behandling

med SSRI och SNRI under perimenopaus har effekt på både depression och vasomotorsymtom (2,8,9).

Kognition

I en nyligen publicerad meta-analys granskades 16 randomiserade kliniska prövningar där postmenopausala kvinnor behandlats med östrogen i 4-5 år i syfte att bibehålla kognitiva funktioner (10). Man fann ingen effekt vare sig för östrogen enbart (OR 1,34; 95% CI 0,95 - 1,9) eller HRT (OR 1,05; 95% CI 0,72 - 1,54), snarare var det så att patienter som behandlades med placebo i större utsträckning behöll sin kognitiva funktion. När det gällde negativ effekt på kognition vid behandling fanns en tidstrend och en åldersfaktor. Ju längre kvinnor använde östrogen enbart respektive HRT, desto större kognitiv försämring (10). Hos kvinnor som var äldre än 60 år vid studiens start, och särskilt de som redan hade en viss kognitiv störning, ökade risken att utveckla demens efter fem år med HRT jämfört med placebo vilket visades i Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS; 11, 12).

Möjligen kan positiva effekter finnas hos yngre kvinnor men det vetenskapliga underlaget är begränsat i den åldersgruppen (10). Behandling med GnRH-agonister tycks försämra minnesfunktionen hos yngre kvinnor (13). Det finns ett fåtal studier inkluderande unga kvinnor som behandlats med GnRH där man sett positiva effekter på kognition med östrogen enbart och tibolon (14,15). Dessutom kan möjligen diskrepansen mellan den positiva effekten som sågs i de epidemiologiska studierna och den potentiellt negativa effekten i WHIMS förklaras av att det fanns många yngre kvinnor med i kohortstudierna. Normala östrogennivåer tycks alltså vara viktigt för att bibehålla minnesfunktionerna hos kvinnor i fertil ålder, medan det hos den gamla kvinnan med begynnande degenerativa förändringar och försämrade cerebral cirkulation snarast försämrar kognitiva funktioner.

Konklusion

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att HRT kan ha positiv effekt på depressionssymtom och klinisk depression under klimakteriet.

HRT förbättrar inte kognitiva funktioner hos postmenopausala kvinnor över 60 år (starkt vetenskapligt underlag).

Yngre kvinnor kan ha viss positiv effekt på de kognitiva funktionerna men det vetenskapliga underlaget är begränsat.

HRT skyddar inte mot utveckling av demens hos kvinnor över 60 år och det finns en trend mot ökad risk hos dessa kvinnor (måttligt vetenskapligt underlag).

Referenser

1. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 1:62-70.
2. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause Int*. 2008;3:123-8.
3. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63: 385-90.
4. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103:267-72.
5. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005;1:1-38
6. Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health*. 2008;8:5.
7. SBU Behandling med östrogen. 2002; Rapport nr 159.
8. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005; 1:161-6.
9. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo L et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause*. 2006;5:780-6.
10. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD003122.
11. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2003;289:2651-62.
12. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
13. Craig MC, Fletcher PC, Daly EM, et al. A study of visuospatial working memory pre- and post-Gonadotropin Hormone Releasing Hormone agonists (GnRH) in young women. *Horm Behav*. 2008; 54:47-59.
14. Sherwin BB, Tulandi T. Add-back estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing-hormone-agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81: 2545-9.
15. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2008;90:165-73.

16. Gestagena biverkningar och blödningsrubbningar vid HRT

Lotta Andréen, Inger Björn och Marie Bixo

Inledning

Alltsedan slutet av 1970-talet har östrogen kombinerats med gulkroppshormon (naturligt progesteron eller syntetiska gestagener) för att undvika ökad risk för endometriehyperplasi och endometrie cancer i samband med HRT. Ett flertal studier har under årens lopp rapporterat bieffekter vid kombinationsbehandling med östrogen och gestagen, framförallt blödningsrubbningar men också humörpåverkan samt svullnad och bröstspänning. Blödningsrubbningar har oftast ansetts bero på förhållandet mellan doserna av östrogen och gestagen, medan övriga biverkningar hänförs till gestagenkomponenten och därför benämns "gestagena biverkningar". Gestagena biverkningar och blödningstrassel är vanliga orsaker till att kvinnor avbryter behandlingen med HRT trots att vasomotorsymtomen återkommer.

Frågeställning

- Vilka faktorer har betydelse för gestagena biverkningar och blödningsrubbningar vid HRT?

Sökstrategi

Databaser: Pubmed, Cochrane library

Sökord: HRT, progestin, progesterone, menopause, negative mood/bleeding disturbance/abdominal bloating/breast tenderness

Resultat

Blödningsrubbningar

Det finns inga prospektiva interventionsstudier som visar att man kan minska frekvensen av blödningstrassel vid HRT genom att ändra doserna av hormoner. Däremot rapporteras oftast blödningsmönster i studier av endometriesäkerhet. I en Cochraneöversikt rapporterades att kontinuerlig kombinerad behandling gav mer blödningsbesvär än sekventiell terapi under första året men under andra året var förhållandet omvänt (1). En 7-årsstudie visade att 1 mg östradiol i kombination med 2,5 mg medroxyprogesteronacetat (MPA) inte gav mera blödningsproblem än kombinationen med 5 mg MPA (2). Kombinationen 2 mg östradiol och 1 mg noretisteronacetat (NETA) gav mera blödningsproblem än kombinationen 0,625 mg konjugerat östrogen (CEE) och 5 mg MPA under ett års behandling (3). Tibolon har i ett fåtal studier visats ge mindre frekvens av blödningsbesvär än kombinationen östradiol/NETA i olika doser (4,5).

Negativ humörpåverkan

Det finns inga stora randomiserade kliniska prövningar som specifikt undersökt huruvida gestagener framkallar negativa humörsymtom i samband med HRT. Dock har ett flertal mindre svenska randomiserade jämförande studier kunnat påvisa att progesteron och gestagener i sekventiell HRT framkallar negativa humörsymtom (nedstämdhet, oro och irritabilitet) liknande de symtom kvinnor med

premenstruell dysfori (PMDD) har (6,7). Dessutom förefaller tidigare premenstruella symtom (PMS) vara en riskfaktor för att utveckla negativa humörsymtom vid HRT, vilket indikerar en individuell känslighet hos vissa kvinnor (7,8). Sekventiell HRT framkallar negativa humörsymtom i samband med tillägg av gestagen hos 30 - 40% av alla kvinnor som behandlas (9,10). Man har visat att kvinnor får mer negativa humörsymtom av NETA jämfört med MPA (7,8). Lite förvånande har man dessutom kunnat visa att kvinnor rapporterar mera negativa humörsymtom när de behandlas med en lägre dos gestagen jämfört med en högre dos (6,11). I en studie mätte kvinnorna sämre när de behandlades med 10 mg MPA jämfört med 20 mg (11). Vid jämförelse av olika östrogendoser har det visat sig att 3 mg östradiol gav mera humörbiverkningar än 2 mg i sekventiell HRT med samma dos och typ av gestagen (12).

Bröstspänning och svullnad

Studier har visat att HRT som innehåller hög dos östrogen plus gestagen framkallar mer bröstspänning jämfört med lågdoserad HRT (13). Kombinationer med NETA har visats ge mera besvär med bröstspänningar och svullnad än kombinationer med MPA och tibolon (4,8). Även lågdos östradiol/NETA (1 mg/0,5 mg) gav mera bröstspänningar än tibolon (5).

Konklusion

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att både naturligt progesteron och syntetiska gestagener framkallar negativa humörsymtom hos en tredjedel av de kvinnor som använder HRT.

Tidigare PMS-besvär förefaller vara en riskfaktor för humörbiverkningar av HRT.

Enstaka studier (begränsat underlag) visar att typ av gestagen kan ha betydelse för frekvensen av gestagena biverkningar och blödningsproblem samt att dosen av både östrogen och gestagen har betydelse.

Referenser

1. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000402.
2. Heikkinen J, Vaheiri R, Timonen U. Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomised comparison of low and standard doses. *J Br Menopause Soc.* 2004;10:95-102.
3. Ödmark I, Jonsson B, Bäckström T. Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combined hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or 17-estradiol and norethisteron acetate. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1131-8.
4. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *BJOG.* 1998;105:904-11.
5. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG.* 2007; 114:1522-9.
6. Andreen L, Bixo M., Nyberg S, Sundstrom-Poromaa I, Bäckström T. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2003;5:571-7.
7. Björn I, Bixo M, Nöjd K, Nyberg S, Bäckström T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;6:1419-26.
8. Ödmark I, Bäckström T, Jonsson B, Bixo M. Long-term effects of two different continuous combined regimens of hormone replacement therapy on well-being. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18:305-17.
9. Andréen L, Sundström Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Bäckström T. Allopregnanolone concentration and mood: A bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187:209-21
10. Björn I, Bäckström T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1999;2: 77-86.
11. Björn I, Bixo M, Nöjd K, Collberg P, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, et al. The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2002;1:1-8.

12. Björn I, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Bäckström G, Bäckström T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2026-30.
13. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements.* 2005;1:1-38.

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och önskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29 **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30 **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31 **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32 **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34 **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetrisk ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 38 **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39 **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40 **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41 **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48 **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49 **Hemostasrubbningsrättigheter inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningsrättigheter 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlösningsrådsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Bröstet**
(ARG för Bröstet 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometriös**
(ARG för Endometriös 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)
- Nr 59 **Mödrhälsövård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrhälsövård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsövsördspsykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)

*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas från:
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm
Fax 08-22 23 30. Internet www.sfog.se/ARGbest.html



ISSN 1100-438X