

Klimakteriet och menopausal hormonterapi (MHT)



Angelica Lindén Hirschberg, professor, överläkare
Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet
Gynekologi och Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

Sant eller falskt?

- Det finns ett samband mellan ålder för första mens och ålder för menopaus (sista mens)

Sant

- Överviktiga kvinnor har mindre klimakteriesymtom än andra

Falskt

- Rökning senarelägger menopausen

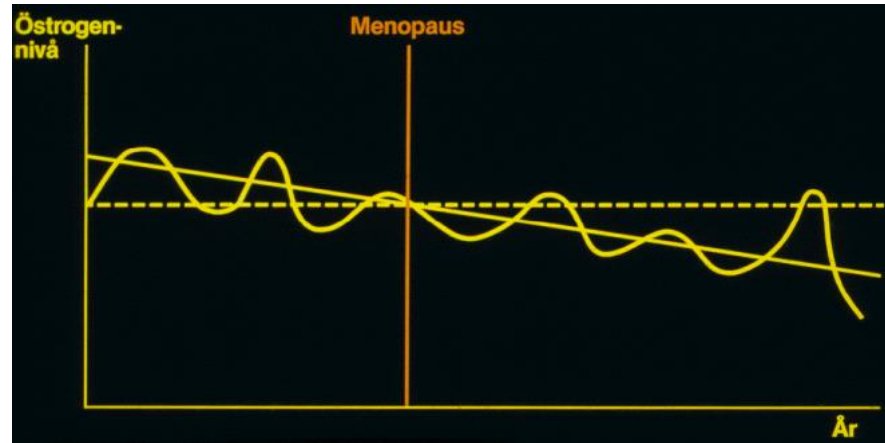
Falskt

- Östrogendominans kan ge muffinsmage

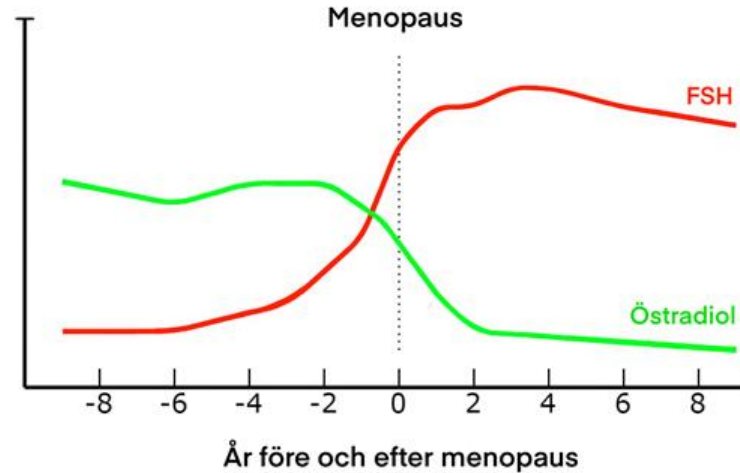
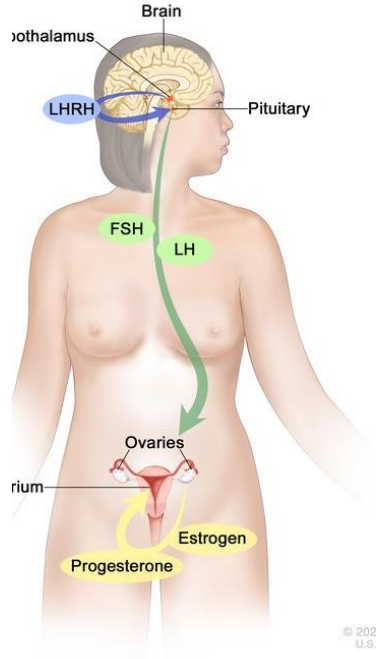
Falskt

Vad är egentligen klimakteriet?

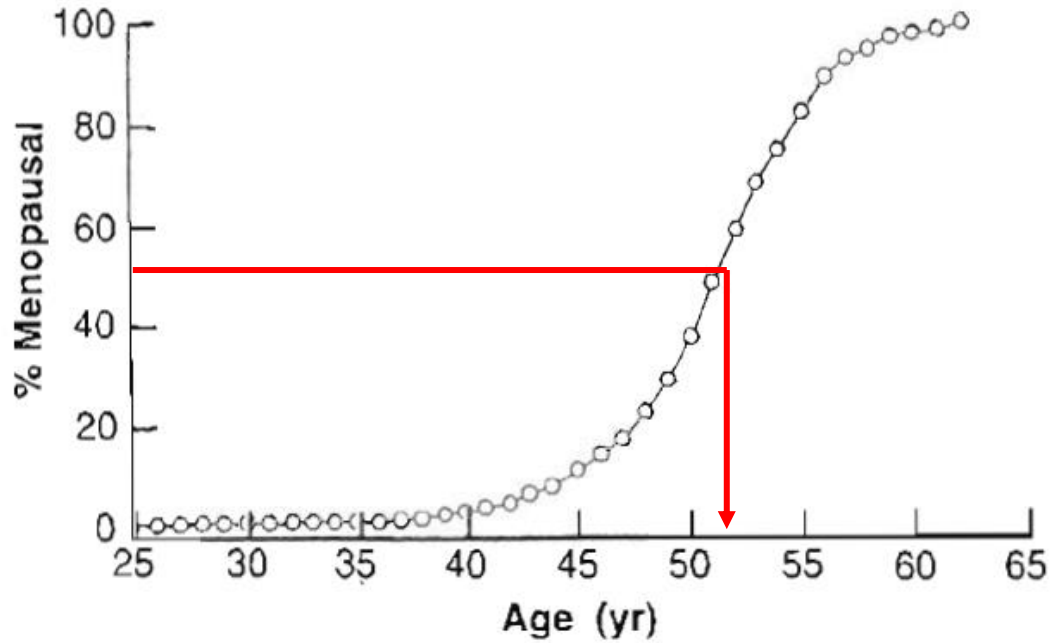
- Ordet kommer från grekiskans *klimakterikos* = kritisk



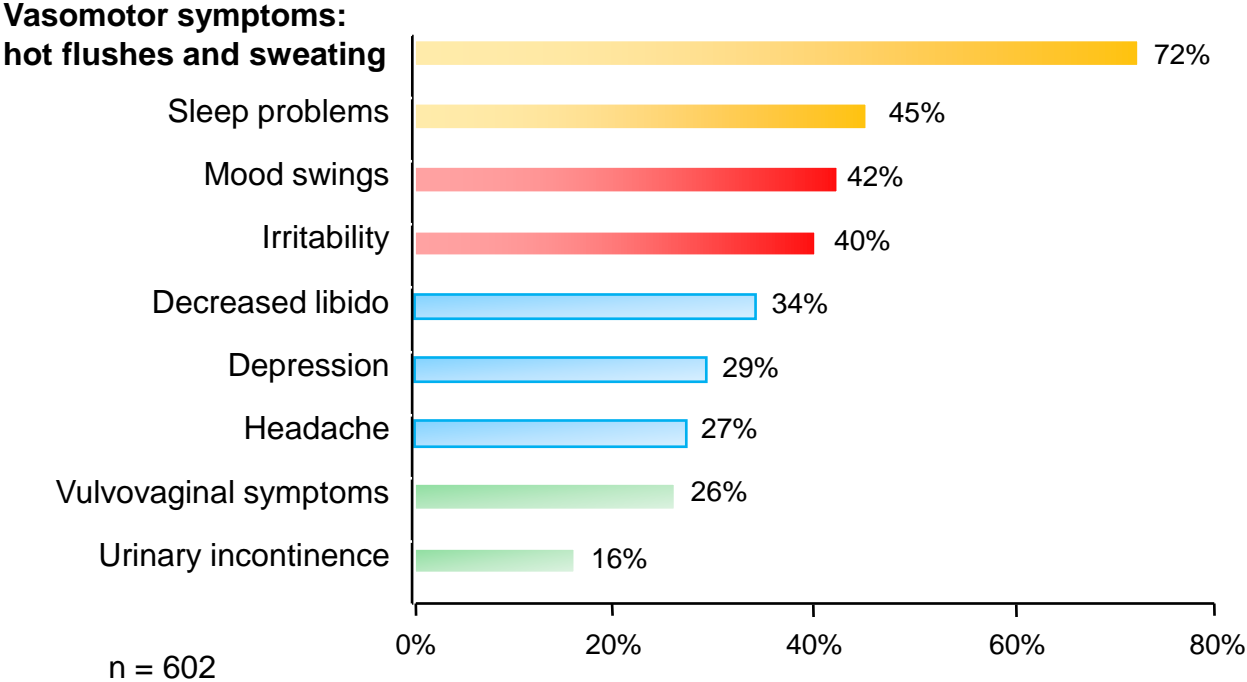
Hur bekräftar man menopausalt status?



Menopausålder

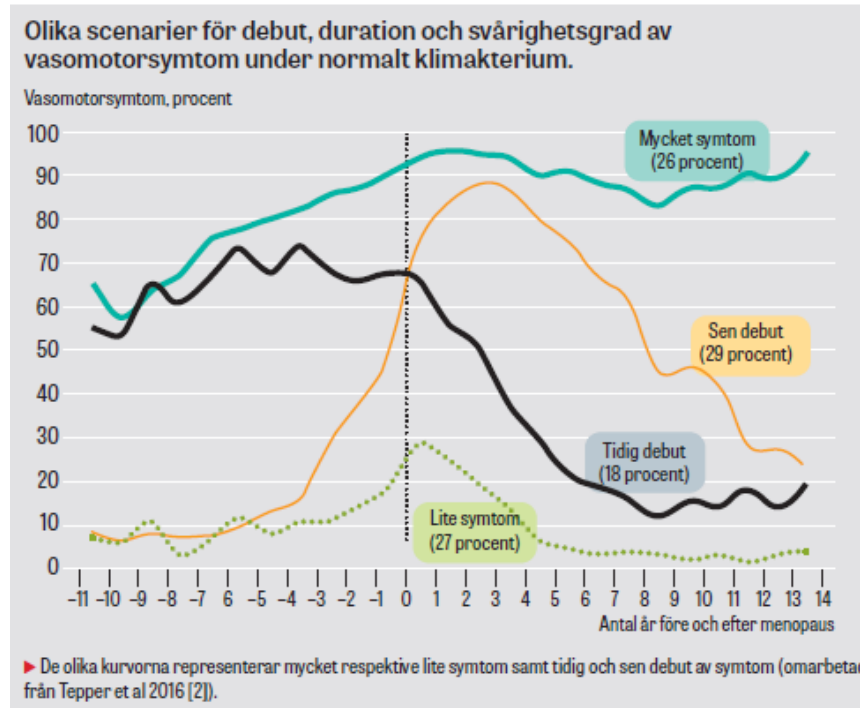


Subjektiva symtom



European Menopause Survey (2000)

Stor variation i vasomotorsymtom



Klimakteriebesvär – hur stort är problemet?

- **Sju av tio kvinnor** i övergångsåldern har symtom i form av svettningar, värmevallningar och sömnproblem
- **En tredjedel av alla kvinnor** i klimakteriet har så pass uttalade symtom att de önskar behandling

Hur påverkar symtomen arbetsförmågan?

- Måttliga till svåra VMS på jobbet är förknippade med **24% lägre arbetsförmåga** (Todorova et al 2023)
- Andra symtom som påverkar är dålig koncentration, trötthet, dåligt minne, nedstämdhet och nedsatt självförtroende
- EMAS har publicerat rekommendationer om förhållanden på arbetsplatsen för kvinnor i klimakteriet (Rees et al 2021)

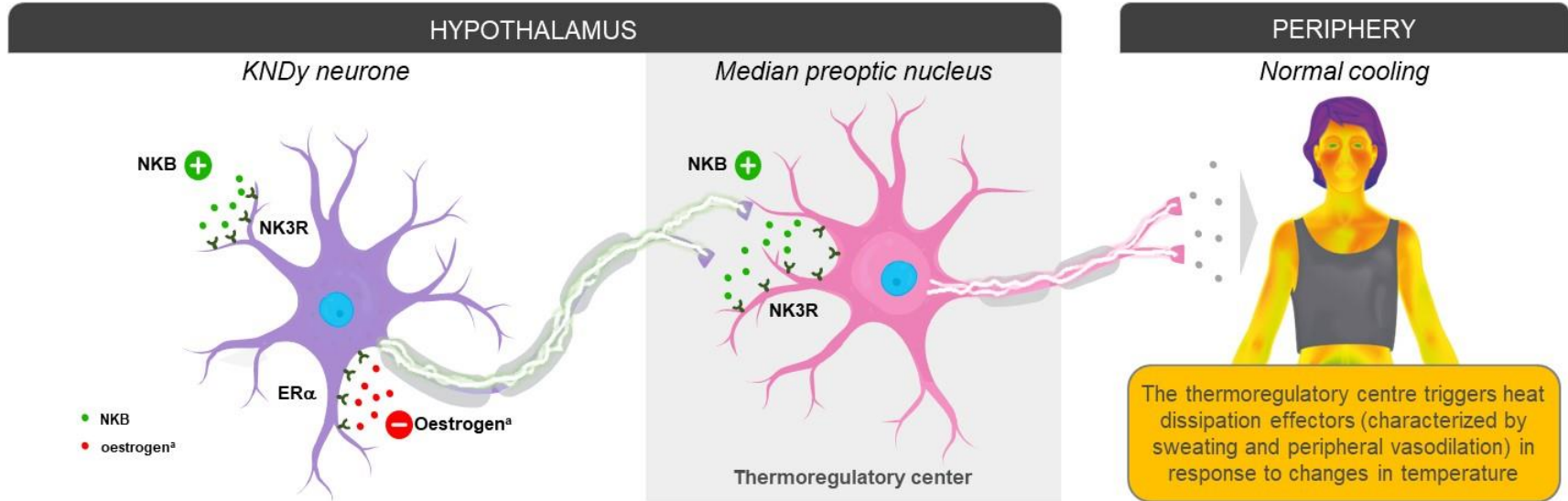


The seven dwarfs of menopause



Itchy, Bitchy, Sweaty, Sleepy, Bloated, Forgetful, & Psycho

Mekanismen för VMS



The thermoregulatory center of the hypothalamus is innervated by KNDy neurones which are stimulated by NKB (+) via NK3R and inhibited by oestrogen (-) in a delicate balance

Hälsorisker efter menopaus

- Benskörhet och fraktur
- Fetma med ökat bukomfång
- Hjärtkärlsjukdom, fördubblat insjuknande (Rosano et al 2007)
- Typ 2 diabetes

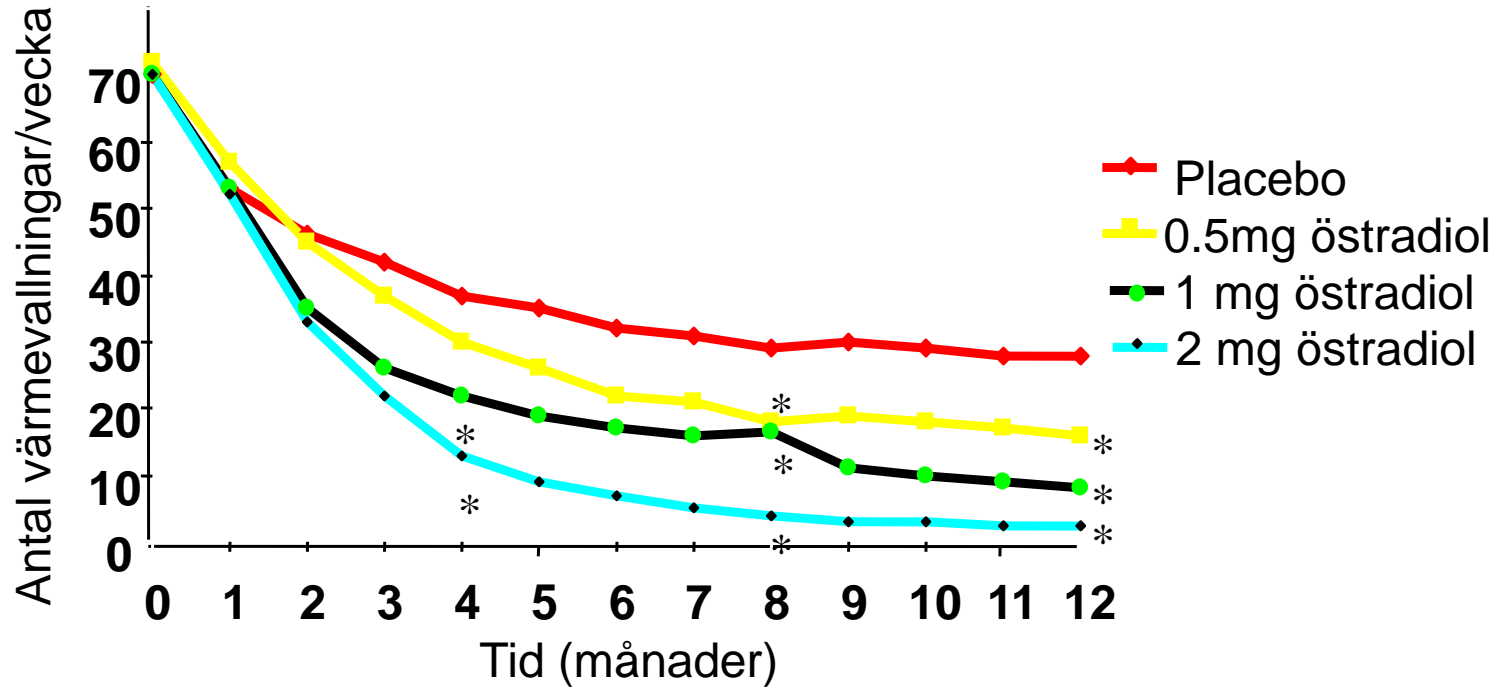


Allmänna hälsoråd

- Rökfrihet
- Hälsosamma matvanor
- Begränsning av kaffe, te och kryddor
- Måttligt med alkohol
- Goda sömnvanor
- Fysisk träning



Östrogen - den mest effektiva behandlingen



När kan menopausal hormonbehandling rekommenderas?

1. När frekvensen vallningar/svettningar ≥ 7 per dygn
2. Då alternativa behandlingar har otillräcklig effekt
3. När kvinnan upplever att symtomen påverkar livskvalitén negativt

Svenska riktlinjer

SFOG - råd

SFOG Råd för Menopausal Hormonbehandling 2019

Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi
(SFOG)

MEDICINENS ABC

ABC OM

Klimakterievård

Klimakteriet är en naturlig biologisk händelse och definieras som tiden före och efter den sista menstruationen (menopaus). Under denna period minskar successivt östrogenproduktionen från ovarierna, vilket i slutändan leder till att endometriet inte längre stimuleras och menstruationerna upphör. Cirka 75 procent av alla kvinnor drabbas av vasomotoriska symtom i form av värmevallningar och svettningar, som ofta orsakar sömnproblem, samt hjärtklappning [1]. Symtomen varierar mycket mellan olika individer [2], men en tredjedel av alla kvinnor i klimakterieåldern har så svåra besvär att de önskar någon form av behandling [3]. Symtom på torra slemhinnor i underlivet, så kallad vulvovaginal atrofi, hänger ihop med uttalad östrogenbrist och drabbar cirka 50 procent av postmenopausala kvinnor [4].

Naomi Flamholz,
ST-läkare, Vården-
strölen Hammarby
Sjukvårdscentral,
Stockholm
naamiflamholz@gmail.
com

Angelica Lindén
Hirschberg, pro-
fessor, överläkare,
institutionen för
kvinnors och barns
hälsa, Gynekologi
och reproduktions-
medicin, Karolinska
universitetssjukhuset,
Stockholm



Läkemedel vid klimakterie- symtom, menopausal hormonbehandling (MHT)

BEHANDLINGSREKOMMENDATION | APRIL 2022



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Indikationer för menopausal hormonbehandling (MHT)

- **Menopausala symtom** som värmevallningar, svettningar och sömnstörning som påverkar livskvaliteten negativt hos kvinnor yngre än 60 år eller mindre än 10 år efter menopaus
- **Tidig spontan eller kirurgisk menopaus** (före 45 års ålder) eller prematur ovariell insufficiens (POI) (före 40 års ålder) oavsett symtom upp till minst normal klimakterieålder (ungefär 52 år)
- **Förebyggande av benförlust** hos kvinnor med hög risk för fraktur och yngre än 60 år eller mindre än 10 år efter menopaus

Medicinska konsekvenser av tidigt klimakterium < 40 år

Ökad risk:

- Osteoporos och fraktur (Ahlborg et al 2001, Svejme et al 2012)
- Hjärtkärlsjukdom, hjärtdöd samt högre total mortalitet (Jacobsen et al 1999, Christin-Maitre 2008)
- Nedsatt kognition och ökad risk för demens (Rocca et al 2007, Shuster et al 2010)

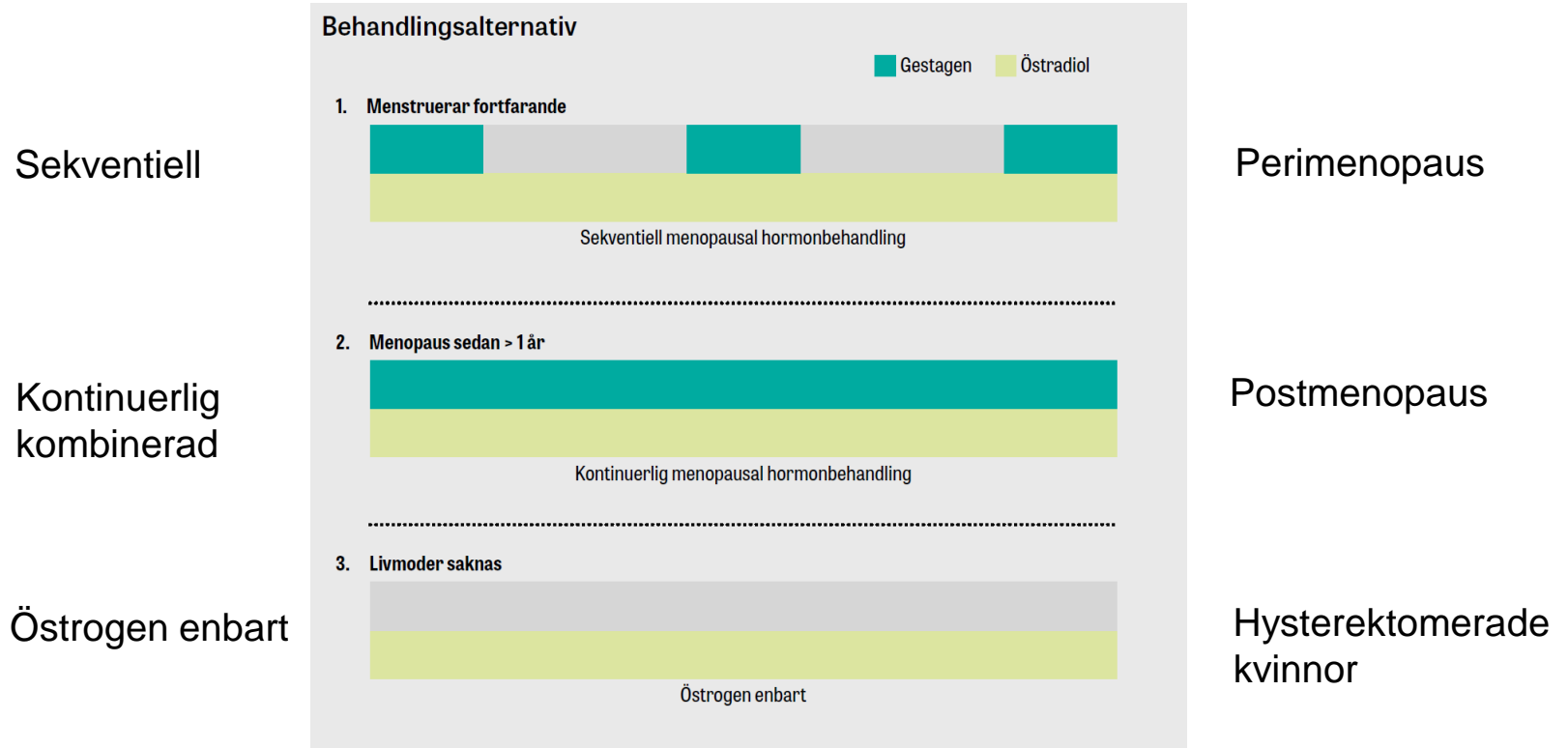
Minskad risk:

- Bröstcancer (Titus-Ernstoff et al 1998)
- Hormonbehandling rekommenderas till minst normal klimakterieålder

Kontraindikationer för MHT

- **Tidigare bröstcancer**
- Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometriecancer
- Pågående djup ventrombos eller lungemboli
- Pågående eller tidigare arteriell kärlsjukdom såsom angina, stroke, hjärtinfarkt
- Allvarlig gall- eller leversjukdom

Olika behandlingsregimer



Olika beredningar och administrationsätt

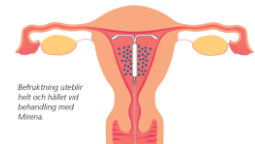
Östrogen (bioidentiskt):

- Östradiol i tablettform individuellt eller i kombination med gulkroppshormon
- Transdermalt östradiol: plåster, gel eller spray



Progestogener:

- Tablettform - syntetiskt (gestagen), mikroniserat progesteron (bioidentiskt) eller dydrogesteron
- Hormonspiral (gestagen)



Blodproppsrisk – skillnad på oralt och transdermalt östrogen

- **Oralt östradiol** ökar risken för venös trombos (RR 1,74, 95% CI 1,11-2,73)
- **Transdermalt östradiol** (plåster, gel , spray) ökar inte risken för blodpropp
- **Lokalt östradiol/östriol** (slidpiller, vagitorier, vaginalring) ökar inte risken för blodpropp





KLOKA LISTAN



2025

Region Stockholms läkemedelskommitté
Region Stockholm

Preparat för systemisk behandling

Fast kombination

ÖSTROGEN-GESTAGENKOMBINATIONER

Sekventiell behandling

<i>estradiol + noretisteron</i>	Novofem 1 mg estradiol
<i>estradiol + medroxiprogesteron-acetat</i>	Divina Plus 2 mg estradiol

Den högre dosen estradiol rekommenderas vid menopaus före 45 års ålder eller vid otillräcklig effekt av 1 mg.

Kontinuerlig behandling

<i>estradiol + medroxiprogesteron-acetat</i>	Indivina
<i>estradiol + noretisteron</i>	⇔ Actiuelle, Cliovelle, Noresmea

Individuell kombination östrogen + gestagen

ÖSTROGEN

<i>estradiol</i>	Divigel <i>gel</i>
<i>estradiol</i>	Estradot <i>plåster</i>
<i>estradiol</i>	Lenzetto <i>spray</i>
<i>estradiol</i>	Femanest <i>tablett</i>

GESTAGENER

<i>levonorgestrel</i>	Mirena <i>hormonspiral</i>
<i>medroxiprogesteron-acetat</i>	Provera

Ökar systemiskt östrogen risken för bröstcancer?

1. Ja
2. Inte säkert
3. Nej

Bröstcancerrisk enbart östrogen

- **Liten riskökning** i observationsstudier (RR 1,0-1,4) medan randomiserade studier visar **ingen riskökning eller snarare minskad risk** för bröstcancer (HR 0,8)
- **Lokalt östrogen:** ingen ökad risk

Bröstcancerrisk kombinerad hormonbehandling (östrogen + gestagen)

- **Durationsberoende ökad incidens** i bröstcancer
(RR 1,3-1,7 observationsstudier, HR 1,2-1,3 randomiserade studier)
- **Mindre risk med sekventiell gestagenbehandling** jämfört med kontinuerlig

Hjärtkärlsjukdom

Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier inklusive WHI, 40 410 kvinnor:

	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>
< 10 år efter menopaus	0.52	0.29 – 0.96
> 10 år efter menopaus	1.07	0.96 – 1.20

Minskad risk för hjärtkärlsjukdom hos kvinnor som påbörjar MHT inom 10 år efter menopaus!

Total mortalitet

Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier
inklusive WHI, 40 410 kvinnor:

	<u>RR</u>	<u>95% CI</u>
MHT före 60 års ålder	0,70	0,52 – 0,95

Dagens evidens för hormonbehandling

- Östrogenbehandling med systemisk effekt ger **mycket god symtomlindring**
- Östrogenbehandling med gulkroppshormon ger en **liten riskökning av bröstcancer** efter flera års medicinering
- Hos kvinnor i åldern 50–59 år **minskar risken för fraktur, hjärt-kärlsjukdom och död**
- Risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen **initieras i nära anslutning till menopaus**

Inför insättning av MHT

- Utvärdera symtom
- Behandlingen bör påbörjas före 60 års ålder eller inom 10 år efter menopaus
- Gynekologisk undersökning är inte nödvändig vid behandlingsstart om inte patienten har aktuella besvär
- Kontroll av BMI samt blodtryck rekommenderas
- Screeningprogram för mammografi och cellprov ska följas

Uppföljning och avslutande av behandling

- Efter påbörjad behandling rekommenderas **uppföljning efter cirka tre månader** som kan göras per telefon
- Förnyad risk-nyttabedömning bör erbjudas med **1-2 års intervall**
- Efter fem års behandling med mikroniserat progesteron eller dydrogesteron samt sekventiell behandling med utglesad regim rekommenderas gynekologisk undersökning inklusive ultraljud
- Behandlingslängden bör anpassas individuellt

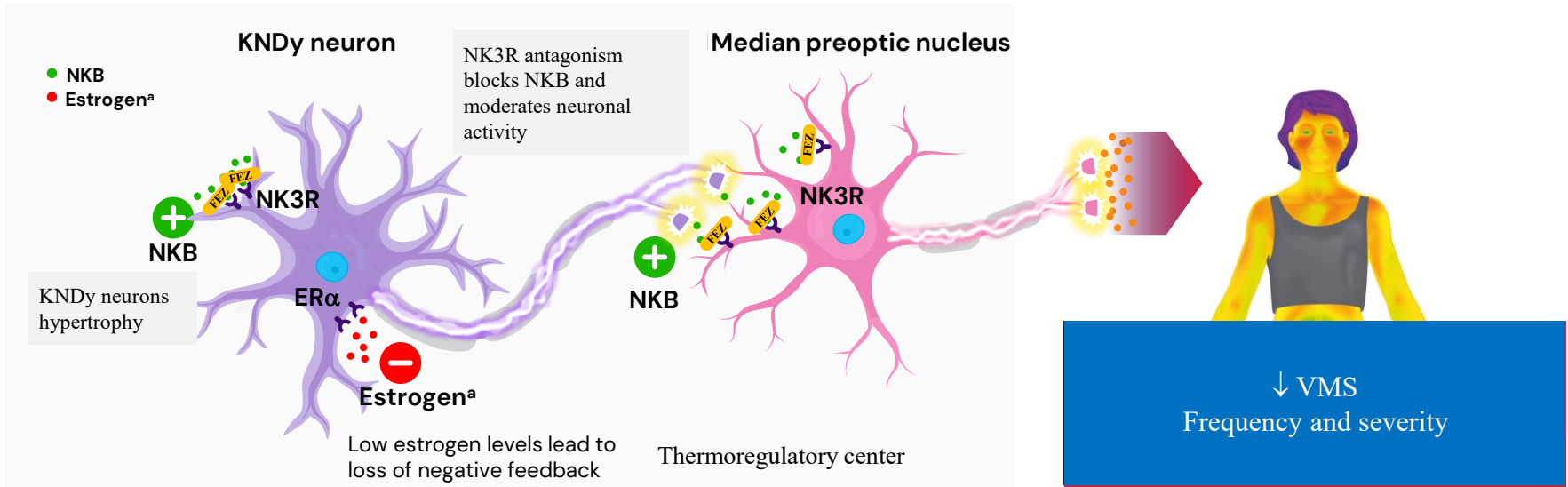
Alternativ farmakologisk behandling

- **SSRI** (t ex paroxetin, citalopram) och **SNRI**-preparat (t ex venlafaxin, desvenlafaxin) minskar antalet flusher med ca 50% jämfört med placebo (MHT ca 90%)
- **Fezolinetant** är en oral, icke-hormonell neurokinin 3-receptorantagonist för behandling av måttlig till svår VMS och är godkänd i USA, Europa och Australien

Fezolinetant – en oral, icke-hormonell behandling vid VMS

Hypothalamus

Periphery



Fezolinetant is a selective NK3R antagonist that blocks NKB binding on the KNDy neuron to moderate neuronal activity in the thermoregulatory center, **helping to restore thermoregulatory balance**

Fezolinetant indikationer och kontraindikationer

Indikation:

- Behandling av måttlig till svår VMS i samband med klimakteriet

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Samtidig användning av måttliga eller starka CYP1A2-hämmare
- Känd eller misstänkt graviditet

Försiktighet:

- Leversjukdom
- ALAT- och ASAT-höjningar
- Känd eller tidigare bröstcancer, individuellt nytta-riskövertvägande rekommenderas

Indikationer för lokal östrogenbehandling

- Torrhetskänsla, sveda och klåda
- Samlagssmärta
- Trängningsinkontinens
- Upprepade urinvägsinfektioner



Olika typer av lokalt östrogen



Preparat för lokal behandling

Vulvovaginal atrofi

ÖSTROGENER FÖR LOKAL BEHANDLING

Används utan gestagentillägg. Ökar inte risken för bröstcancer.

<i>estradiol</i>	<i>Oestring vaginalinlägg</i>
<i>estradiol</i>	<i>Vagidonna*, Vagifem*, Vagirux* vaginaltablett</i>
<i>estriol</i>	<i>Ovesterin vaginalkräm, vagitorium</i>

Kan även ha gynnsam effekt vid urinträngningar. Se **Vid lagrings-
symtom, trängningar och trängningsinkontinens** sid 169.

*Läkemedlen är utbytbara enligt Läkemedelsverket men ingår inte i läkemedelsförmånen. Fri prissättning gör att priset kan variera mellan olika apotek.

Inga systemeffekter

- Ingen ökad risk för endometriecancer med vaginalt östrogen
- **Gestagentillägg behövs därför inte**
- Vaginal blödning skall dock alltid utredas
- Ingen ökad risk för bröstcancer med vaginalt östrogen
- Ingen ökad risk för blodpropp med vaginalt östrogen

Är bröstcancer en absolut kontraindikation för lokal östrogenbehandling?

1. Nej
2. Ja
3. Endast vid samtidig aromatashämmarbehandling (AI)

Nationellt vårdprogram bröstcancer 2023

- **Rekommendationer för patienter som behandlas med aromatashämmare:** Vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar kan lokala östriolpreparat (i första hand Blissel) prövas (B).
- **Rekommendationer för patienter som behandlas med tamoxifen:** I första hand ska lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga.

Sant eller falskt?

- Hormonbehandling skjuter upp klimakteriet

Falskt

- Hormonbehandling i klimakteriet och fetma ger motsvarande riskökning för bröstcancer

Sant

- Naturligt progesteron är bättre än syntetiskt i hormonbehandling

Inte belagt

- Vaginal hormonbehandling ökar risken för bröstcancer

Falskt

Budskap

- Värmevallningar och svettningar kan påverka livskvalitet, hälsa och arbetsprestation negativt
- En tredjedel av kvinnor har måttliga till uttalade symtom men endast ca 6% har systemisk hormonbehandling
- Hormonbehandling kan erbjudas kvinnor med symtom som påverkar livskvalitén negativt
- Behandlingen ska individualiseras med hänsyn till ålder, kvinnans hälsorisker och preferenser
- Fezolinetant är ett alternativ vid kontraindikationer till hormonbehandling

Tack för uppmärksamheten!

