

# Menopausal hormonterapi (MHT)

Hannelore Musch

Spec.läkare Gynekologi och Allmänmedicin



---

Frågor ställs via sms, scanna kod:



# Redovisning av eventuella jäv

Har inga jävsförhållanden att deklarerera



# Agenda

- Vad är klimakteriet?
- Utredning?
- Behandling
- Viktigaste punkterna



Frågor ställs via sms, scanna kod:





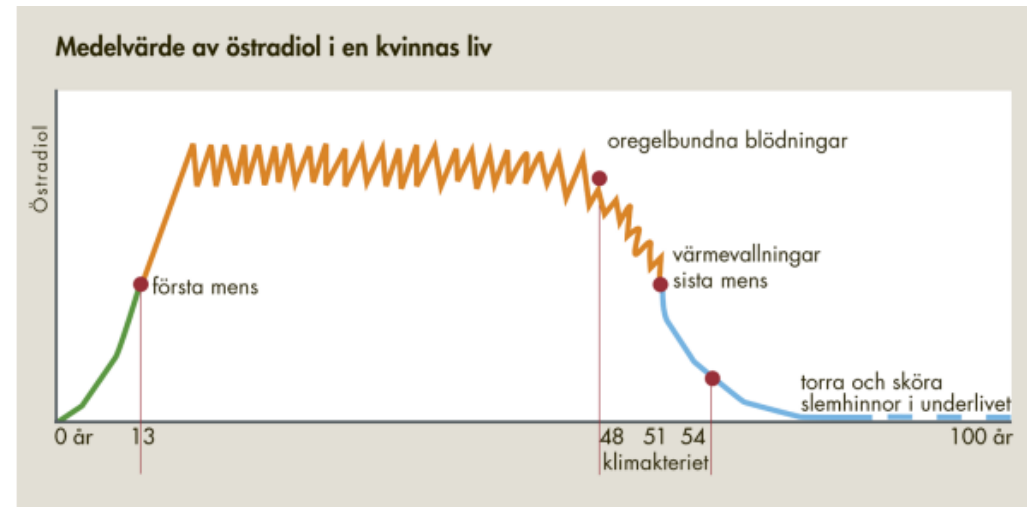
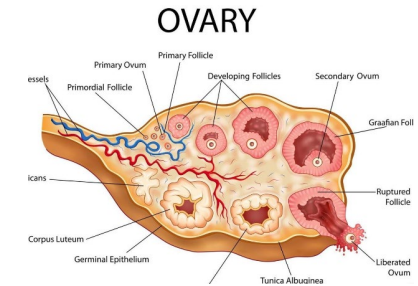
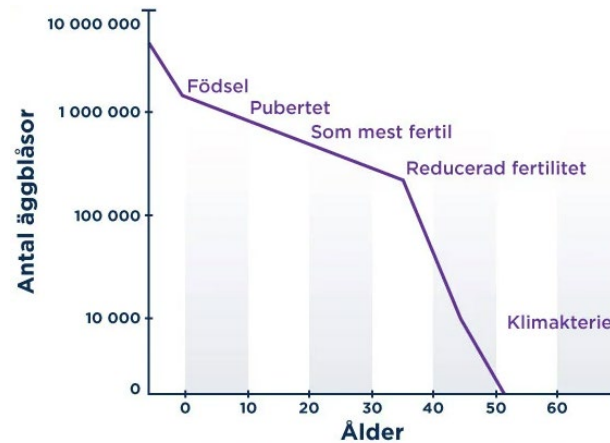
# Vad är klimakteriet?

- Övergångsåldern
- Grekiska  
Klimaktērikós = kritisk period
- Äpples klimakterium = tid då den mogna fruktens konsistens och arom utvecklas
- Även späckhuggar- och grindvalhonor samt schimpanser upplever klimakterium- hjälper sina avkommor med sin kunskap = evolutionsteknisk fördel



# Klimakteriet

- Period på ca 5-10 år före och efter sista menstruationen (menopaus)
- **Menopaus** (=allra sista menstruation) i genomsnitt vid 51,5 år, normal period mellan 45-60 års ålder
- Menopaus innan 40 års ålder prematur ovariell insufficiens, mellan 40-45 års ålder tidig menopaus



Illustrationen är framtagen av Socialstyrelsen, 2020



# Klimakteriet – olika faser

- **Premenopaus**
  - äggstockarna börjar svikta
  - kortare menscykel
  - spottings
  - minskad progesteronstegring
  - anovulation
  - långdragna kraftigare blödningar
  - mer PMS besvär





# Klimakteriet – olika faser

- **Perimenopaus**

Vasomotorsymptom =  
svettningar,  
värmevallningar,  
sömnproblem pga  
sjunkande/svängande  
östrogennivåer





# Klimakteriet – olika faser

- **Postmenopaus**
  - folliklarnas östrogenproduktion i äggstockarna slutar/har slutat
  - viss östrogen produceras via omvandling från androgener till östrogen i perifer vävnad (fettväv)
  - vulvovaginal atrofi: sveda, torrhet, samlagssmärta, urinträngningar, upprepade UVI, vasomotorsymptom
- Vasomotorsymptom varar ungefär 5 år under peri-och postmenopaus men kan ofta kvarstå längre
- Atrofiska symptom kvarstår

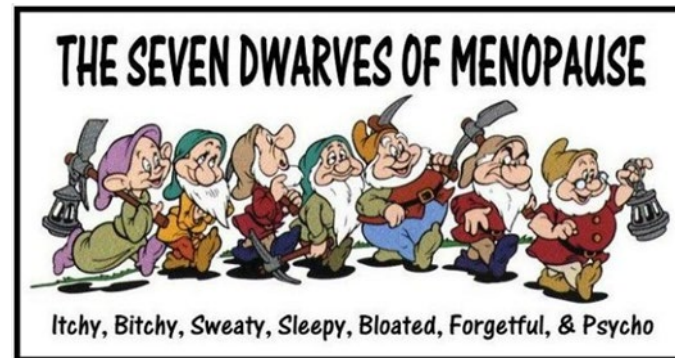






# Övriga symptom som kan uppträda under klimakteriet

- Nedstämdhet och upplevt försämrat minne och koncentrationssvårigheter
- Oro ibland i samband med svettningar och vallningar, men även utan
- Led-och muskelvärk
- Nedsatt sexlust
- Huvudvärk
- Yrsel



- **7/10 upplever vasomotorsymptom**
  - **3/10 så svåra symptom att de önskar behandling**
-



# Utredning?

- Anamnes, hereditet, livsstil, vikt, rökning
- Blodtryckskontroll
- Gynekologisk undersökning? Inte nödvändigtvis om ej avvikande blödningar (täta/rikliga) eller flytningar eller smärta
- Eventuell bröstpalpation (i alla fall kontroll att kvinnan går på sina mammografiundersökningar)
- Prover? Ej nödvändigt om typiska symptom >45 års ålder.
- Differentialdiagnoser: tyroidea, depression/ångest/utmattning, alkohol, B-symptom, anemi





# Indikation för MHT

- Vid tidig menopaus, <45 års ålder, åtminstone till normal menopausålder (ca 52 år), oberoende av symptom
- Symptom på östrogenbrist, framför allt vasomotorsymptom som påverkar livskvaliteten negativt, hos peri-eller postmenopausala kvinnor som inte ha några kontraindikationer
- Förebyggande av benförlust vid högrisk < 60 år /<10 år från menopaus





# Kontraindikationer

- Egen anamnes på bröstcancer
- Odiagnostiserad vaginal blödning (alltså rikliga, täta blödningar, mellanblödningar)/misstänkt endometriecancer
- Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
- Aktuell eller tidigare arteriell hjärtkärlsjukdom (angina, stroke, hjärtinfarkt)
- Allvarlig pågående gall-eller leversjukdom





# Individuell bedömning

- Vid ökad kardiovaskulär risk som
  - diabetes med sannolikt kärlpåverkan
  - tidigare djup ventrombos
  - systemisk lupus erytematodes

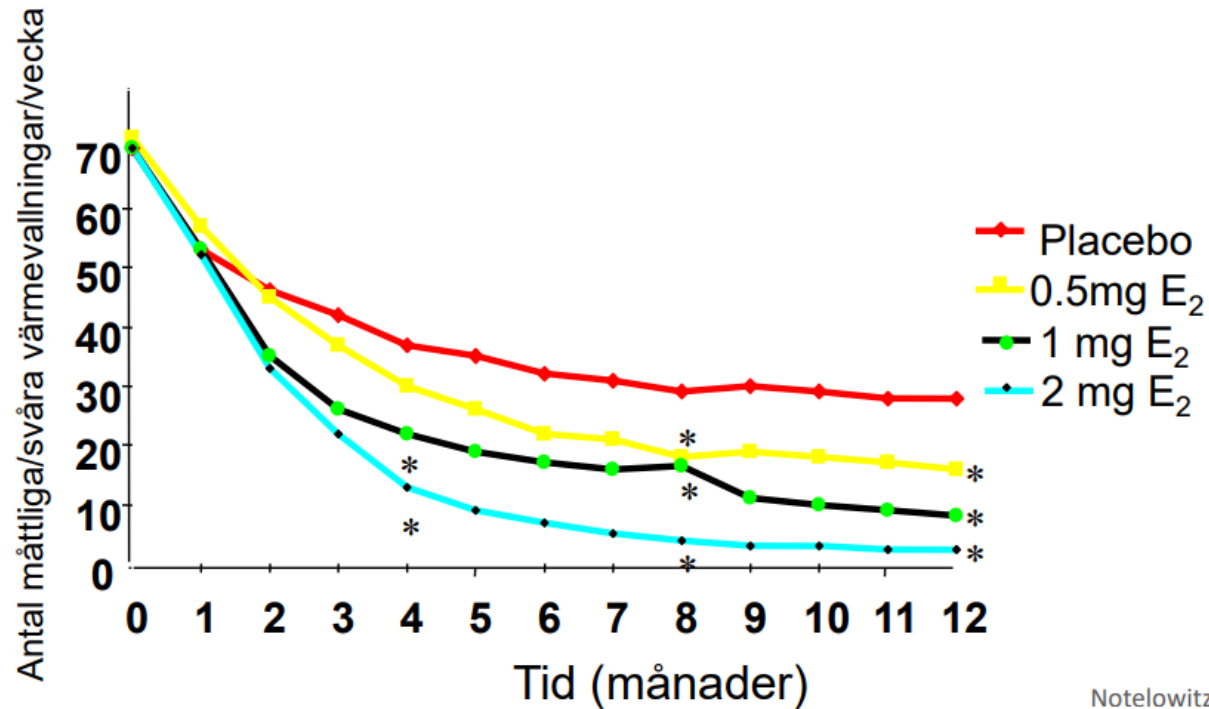
Välkontrollerade medicinska tillstånd enligt ovan är inget hinder för MHT – här rekommenderas transdermal behandling

- Försiktighet vid:
  - gallblåsesjukdom (gäller oralt östrogen)
  - östrogenbehandling kan förvärra astma, migrän, epilepsi, akut intermittent porfyri, leverhemangiom





# Östrogen är den mest effektiva behandling av vasomotorsymptom



Notelowitz et al, 2000



# Val av läkemedel och regimer

## Östrogen

- I Sverige används Östradiol (bioidentisk)
- Peroral (tabletter) och transdermal beredning (plåster, spray, gel)
- Börja med låg dos, ökning vid otillräcklig effekt
- Med stigande ålder kan ofta dosen minskas med bibehållen effekt

**Tibolon** – preparat med östrogena, gestagena och androgena egenskaper



# Val av läkemedel och regimer

## Gestagen och progesteron



- **Kvinnor med livmoder ska alltid ha tillägg av gestagen för att motverka risk för endometriecancer**
- I Sverige används mest gestagener = syntetiska varianter av progesteron, t.ex. NETA, MPA, LNG, DRSP samt dydrogesteron (mest likt progesteron)
- Finns som tabletter eller som spiral och i kombinationsplåster
- Kan ges sekventiellt eller kontinuerligt
- Utglesad regim (passar kvinnor som mår dåligt av gestagen)
- Ska anpassas efter östrogendosen





# Bioidentisk progesteron

- Progesteron finns som mikroniserat progesteron men i nuläget enbart godkänt som vaginala beredningar för fertilitetsbehandlingar
- Många kvinnor efterfrågar bioidentisk progesteron och det förekommer "off label" användning av vaginala beredningar eller licensförskrivning – här behövs dock endometriekontroller pga otillräcklig dokumentation av endometrieskydd (ny studie pågår på Karolinska)
- Dydrogesteron är det gestagen som liknar mest progesteron (stereoisomer)



# Vilket preparat?

Färdiga kombinationsbehandlingar

- Plåster
- Peroralt

Individuella behandlingar

- Östrogen: peroralt, plåster, gel, spray
- Gestagen: peroralt, hormonspiral (högsta dosen)



Substans	Administreringsform	Läkemedel	Dosering
<b>Östrogen enbart</b>			
Östradiol	Gel	Divigel	0,5–1 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Gel	Estrogel	0,75 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Plåster	Estradot	25–100 µg/24 h, 2 ggr/vecka
Östradiol	Spray	Lenzetto	1,53 mg, 1–3 doser/dag
Östradiol	Tablett	Femanest	1–2 mg, 1 gång/dag
Östradiol	Tablett	Progynon	1–2 mg, 1 gång/dag
<b>Kombinationer, sekventiell behandling</b>			
Östradiol och NETA	Plåster	Sequidot	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Divina plus	2 mg/10 mg, 1 gång/dag
Östradiol och MPA	Tablett	Trivina	2 mg/20 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Novofem	1 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femasekvens	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femoston	1 mg + 1 mg/10 mg, 2 mg + 2 mg/10 mg, 1 gång/dag
<b>Kombinationer, kontinuerlig behandling</b>			
Östradiol och NETA	Plåster	Estalis	50 µg/250 µg, 2 ggr/vecka
Östradiol och MPA	Tablett	Indivina	1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Eviana	0,5 mg/0,1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Activelle, Cliovelle, Noresmea	1 mg/0,5 mg, 1 gång/dag
Östradiol och NETA	Tablett	Femador	2 mg/1 mg, 1 gång/dag
Östradiol och DRSP	Tablett	Angemin	1 mg/2 mg, 1 gång/dag
Östradiol och dydrogesteron	Tablett	Femostonconti	0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg, 1 gång/dag
<b>Tibolon</b>			
Tibolon	Tablett	Livial (ej förmån), Tibelia, Tibocina, Tibolon	2,5 mg 1 gång/dag
<b>Gestagener/progesteron enbart, se nedan för doseringar</b>			
Dydrogesteron	Tablett	Dydrogesteron (licens)	2,5–5/10 mg <sup>1</sup>
LNG	Intrauterint inlägg	Mirena	20 µg/24h initialt <sup>2</sup>
NETA	Tablett	Primolut Nor	5 mg <sup>3</sup>
MPA	Tablett	Provera	5/10–20 mg <sup>4</sup>
Mikroniserat progesteron	Kapsel (oral)	Utrogest (licens) Utrogestan (licens)	100/200 mg <sup>5</sup>
	Vaginalkapsel	Utrogestan	200 mg <sup>6</sup>

## Inför initering av behandling

- Livmoder intakt?
- Blödningsmönster, menopaus?
- Individuella preferenser?
- Särskilda faktorer att ta hänsyn till?

Livmoder saknas

För åldern förväntat blödningsmönster, < 1 år sedan senaste mens, tidig MP (<45)

1-2 år sedan sista mens

**Östrogen** oralt eller transdermalt utan gestagen (utom vid endometrios)

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen 12 dagar per månad** alternativt hormonspiral

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen kontinuerligt** eller med 1-3 mån. intervall alternativt hormonspiral

Efter 1-2 år

Om blödningskontroll ej uppnås

## Med stigande ålder:

- Övergång till transdermal behandling
- Minskad östrogendos
- Utsättningsförsök





# Dos av östrogen?

- Lägsta effektiva östrogendos eftersträvas
- Per os: 0,5-1 mg per dag
- Transdermalt: 25-50  $\mu\text{g}/24\text{ h}$
- OBS tidig menopaus – skall ha standarddos, 2 mg/75-100  $\mu\text{g}/24\text{ h}$



## Inför initering av behandling

- Livmoder intakt?
- Blödningsmönster, menopaus?
- Individuella preferenser?
- Särskilda faktorer att ta hänsyn till?

Livmoder saknas

För åldern förväntat blödningsmönster, < 1 år sedan senaste mens, tidig MP (<45)

1-2 år sedan sista mens

**Östrogen** oralt eller transdermalt utan gestagen (utom vid endometrios)

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen 12 dagar per månad** alternativt hormonspiral

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen kontinuerligt** eller med 1-3 mån. intervall alternativt hormonspiral

Efter 1-2 år

Om blödningskontroll ej uppnås

## Med stigande ålder:

- Övergång till transdermal behandling
- Minskad östrogendos
- Utsättningsförsök





# Perimenopaus (< än 1 år sedan sista mensblödning)

- Sekventiell behandling rekommenderas – ger bättre blödningskontroll
- Östrogen ges kontinuerligt
- Gestagen ges cykliskt 12 dagar/månad alternativt 14 dagar var 3e månad eller hormonspiral
- **Exempel** : Novofem, Sequidot (plåster), Estradot och Mirena alternativt Provera



## Inför initering av behandling

- Livmoder intakt?
- Blödningsmönster, menopaus?
- Individuella preferenser?
- Särskilda faktorer att ta hänsyn till?

Livmoder saknas

För åldern förväntat blödningsmönster, < 1 år sedan senaste mens, tidig MP (<45)

1-2 år sedan sista mens

**Östrogen** oralt eller transdermalt utan gestagen (utom vid endometrios)

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen 12 dagar per månad** alternativt hormonspiral

**Östrogen** oralt eller transdermalt med **gestagen kontinuerligt** eller med 1-3 mån. intervall alternativt hormonspiral

Efter 1-2 år

Om blödningskontroll ej uppnås

## Med stigande ålder:

- Övergång till transdermal behandling
- Minskad östrogendos
- Utsättningsförsök







# Postmenopaus (>1 år efter sista mensblödning)

- Kontinuerlig behandling (ger blödningsfrihet)

**Exempel:** Activelse, Estalis (plåster)

- Sekventiell behandling – gestagen var 3e månad eller hormonspiral kombinerad med Estrogen

**Exempel:** Estradot och Provera eller Mirena





# Uppföljning

- Följ upp efter 1-3 månader (telefon)
- Följ upp 1-2 år
- Värdera risk-nytta förhållandet
- Dosjustera nedåt?
- Överväg byte till transdermal behandling om tillkomst av metabola risker och/eller risker för arteriell hjärtkärlsjukdom
- Vid blödningstrassel – undersökning
- Endometriekontroll med ultraljud för kvinnor som använder progesteron, dydrogesteron eller gestagen i utglesad regim mer än 5 år





# Behandlingsduration och avslut

- Behandling kan pågå så länge som kvinnan har vasomotorsymptom som påverkar hennes livskvalitet negativt (5 års regel avskaffad)
- Regelbunden utvärdering och omprövning
- Alltför tidiga utsättningsförsök misslyckas ofta
- Ingen evidens för skillnad vid uttrappning eller sluta tvärt men kan vara värt att prova nedtrappning





# Risker med MHT: Blodpropp?

- Peroral MHT ökar risken för VTE (RR 1,74, 95%CI 1,11-2,73)
  - Störst risk under de först två åren av behandling
  - Risken är dosberoende i relation till östrogendos och oberoende av kvinnans ålder vid start av MHT
- Transdermalt östradiol (plåster, gel, spray) ökar inte risken för blodpropp
- Lokalt östradiol/östriol (slidpiller, vagitorier, vaginalring) ökar inte risk för blodpropp
- Betydelsen av gestagentilläggets effekt på risken för VTE är osäker pga stor heterogenitet i publicerade metaanalyser





# Risker med MHT: Cancer?

- Systemisk behandling med östrogen utan gestagen ökar risken för **endometriecancer**
  - dosberoende och ökar med användningstiden
- Kombination östrogen och gestagen kontinuerligt ger minskad risk för **endometriecancer** jämfört med obehandlade kvinnor
- Användning av MHT ökar risk för **bröstcancer**
  - risk ökar med behandlingens längd (låg risk första 5 år)
  - kontinuerlig kombinerad behandling ger högre risk än sekventiell behandling
  - enbart östrogen ger lägre risk än kombinerad behandling
- Det finns inga övertygande data som visar att MHT initierar eller påverkar utvecklingen av epitelial **ovarialcancer**





# Bröstcancer mortalitet

- Kombinerad MHT medför ingen eller tendens till ökad mortalitet i bröstcancer
- Östrogen enbart minskar mortaliteten i bröstcancer (WHI 18 års uppföljning i JAMA 2017)
- Hypotetisk ” Snällare bröstcancer” med MHT
  
- [mht-bakgrund-210121.pdf \(sfog.se\)](#)



# Risk för hjärtkärlsjukdom

- Metaanalys baserad på 19 randomiserade studier inklusive WHI, 40410 kvinnor

	OR	95% CI
< 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
- Ref Boardman et al Cochrane review 2015



# Risk för demens – vi vet inte!

- Dansk registerstudie: 24 procent ökad risk för att utveckla Alzheimer sjukdom och andra demenssjukdomar vid MHT. Ökad risk med ökad behandlingstid. (Pourhadi N et al. BMJ 2023)
- Vi vet inte om den ökade risken beror på MHT eller om resultaten återspeglar en underliggande predisposition hos kvinnor med mycket symptom av klimakteriet.
- Mer forskning behövs!





**SFOG-RÅD**  
**FÖR MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019**  
Uppdaterad version 2021

I nedanstående SFOG-råd används begreppet menopausal hormonbehandling (MHT) som en beskrivning av systemisk hormonbehandling som antingen består av östrogen kombinerat med progestogen eller enbart av östrogen. Med progestogen avses både syntetiska gestagener och den kroppsegna steroiden progesteron samt den progesteronlika substansen dydrogesteron.

SFOG-råden baseras på ett antal internationella riktlinjer som publicerats de senaste åren, vilka i sin tur bygger på noggrann litteraturgenomgång och evidensbedömning. De internationella riktlinjerna har omarbetats för att passa svenska förhållanden.

Dessa råd är sammanställda av Marie Bixo, Natalia Cruz, Mats Hammar, Angelica Lindén Hirschberg, Tord Naessén, Alkistis Skalkidou och Inger Sundström Poromaa från Endokrin-ARG inom SFOG. Till SFOG-råden hör ett [bakgrundsdokument](#) med uppdaterad kunskap om risk-nytta med MHT och aktuella referenser.

[Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling \(MHT\) – behandlingsrekommendation | Läkemedelsverket \(lakemedelsverket.se\)](#)

[mht-sfog-raad-210121.pdf](#)



# Alternativa behandlingar

- Akupunktur: god effekt finns studier men ej tillräckliga, svåra att genomföra
- Antidepressiva läkemedel SSRI: Signifikant bättre effekt på vasomotorsymptom än placebo i korttidsstudier. Bäst evidens för escitalopram 10-20 mg och desvenlafaxin 37,5 mg
- Gabapentin
- Växtbaserade läkemedel: enbart nytta/risk bedömning  
silverax  
johannesört  
fytoöstrogener god effekt men oklart om långtidsrisker
- Fysisk aktivitet/styrketräning  
[Resistance Training and Physical Activity in Postmenopausal Women : Effects on Vasomotor Symptoms, Quality of Life and Microcirculation](#)  
([diva-portal.org](http://diva-portal.org))



# Nya möjliga alternativa behandlingar

## Orexin receptorantagonist

- Orexin A är en hypothalam neuropeptid som ökar vakenhet
- Godkänt i USA som sömnmedicin

## Neurokinin receptor antagonist

- Neurokinin är en hypothalam neuropeptid med effekt på den centrala kroppstermostaten
- Flera olika antagonister testas i fas 1-2 studier
- Nyligen godkänt av EMA: icke-hormonell selektiv neurokinin 3 (NK3)-receptorantagonist fezolinetant, Veoza



# Lokal behandling

- Ges i vagina
- Ger endast ett minimalt och övergående systemisk upptag av östrogen
- Östriol eller östradiol





# Varför lokalbehandling?

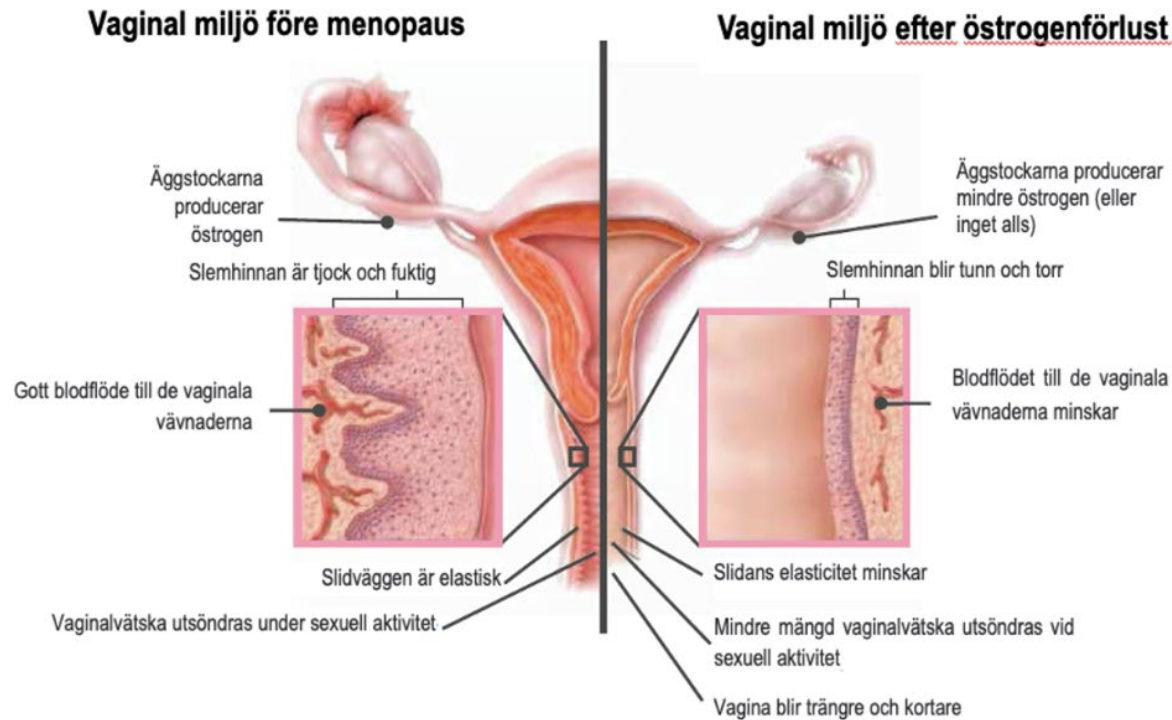


Bild från Exceltis



# Indikationer för lokalbehandling

- Torrhets känsla, sveda, irritation och klåda i underlivet
- Smärta vid samlag, minskad lubrikation
- Överaktiv blåsa, dysuri och samtidigt förekomst av vaginal atrofi
- Upprepade urinvägsinfektioner hos äldre kvinna





# Lokalbehandling

Tabell IV. Läkemedel för hormonell behandling vid urogenitala besvär. \*

Substans	Dos	Administeringsform	Läkemedel**	Receptstatus
Östradiol	10 µg/dos	Vaginaltablett	Vagifem Vagidonna Vagirux	Mindre förpackningar receptfria
Östradiol	7,5 µg/24 h	Vaginalinlägg (ring)	Oestring	Recept
Östriol	50 µg/g gel	Vaginalgel	Blissel	Recept
Östriol	0,03 mg	Vagitorium	Estrokad	Receptfritt
Östriol	0,5 mg	Vagitorium	Ovesterin	Receptfritt
Östriol	1 mg	Vaginalkräm	Ovesterin	Receptfritt
Östriol	1 mg	Tablett	Oestriol	Recept
Prasteron	6,5 mg	Vagitorium	Intrarosa	Recept

\* Se regionens lokala terapirekommendationer för aktuella läkemedel.

\*\* Godkända per januari 2022.



# Lokalt- inga systemeffekter

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







# 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
- **Rekommendationer för patienter som behandlas med tamoxifen:** I första hand kan lågpotenta lokala östriolpreparat (Ovesterin eller Blissel) väljas om hormonfria alternativ inte är tillräckliga



# Take home message

- **MHT** kan erbjudas kvinnor med klimakterie-symptom som påverkar livskvalitén negativt
- Kontraindikation framför allt bröstcancer
- Individuell nytta-riskbedömning inför insättande av MHT och upprepas, **5 års-regel borttagen**
- Risk-nytta förhållandet fördelaktig om **MHT initieras i nära anslutning till menopaus**
- **Lokal östrogenbehandling** har god effekt vid urogenitala atrofierelaterade besvär. Behandlingen är lågdoserad och kan rekommenderas till de allra flesta och fortsätta livslångt





*Tack*