



Föredrag
om
Klimakteriet
vid
Familjeläkardagarna 9-10 april 2019

av
Kaj Wedenberg

2019-04-09

Sammanfattning HRT

- Indikationer för behandling:
 - Vegetativa symptom, menopaus < 45 år, hög frakturnrisk
- Kontraindikationer:
 - Bröst- och livmodercancer
 - DVT/LE, angina pectoris, hjärtinfarkt, stroke
 - Allvarlig leversjukdom
- Kontroller:
 - Mammografi + cellprov + blodtryck (screening)
 - Gyn undersökning (symptom?)
- Laboratorieprover:
 - T4/TSH, FSH vid behov

Sammanfattning HRT

- Cyklisk behandling - mens en gång i månaden
 - Perimenopausala kvinnor
 - *e.g.* Novofem, Divina plus.
- Kontinuerlig behandling - ingen mens*
 - Postmenopausala kvinnor
 - *e.g.* Indivina, Activelse,
- Estrogen enbart
 - Hysterectomerade
 - *e.g.* Femanest, Progynon

Klimakterium betyder höjdpunkt

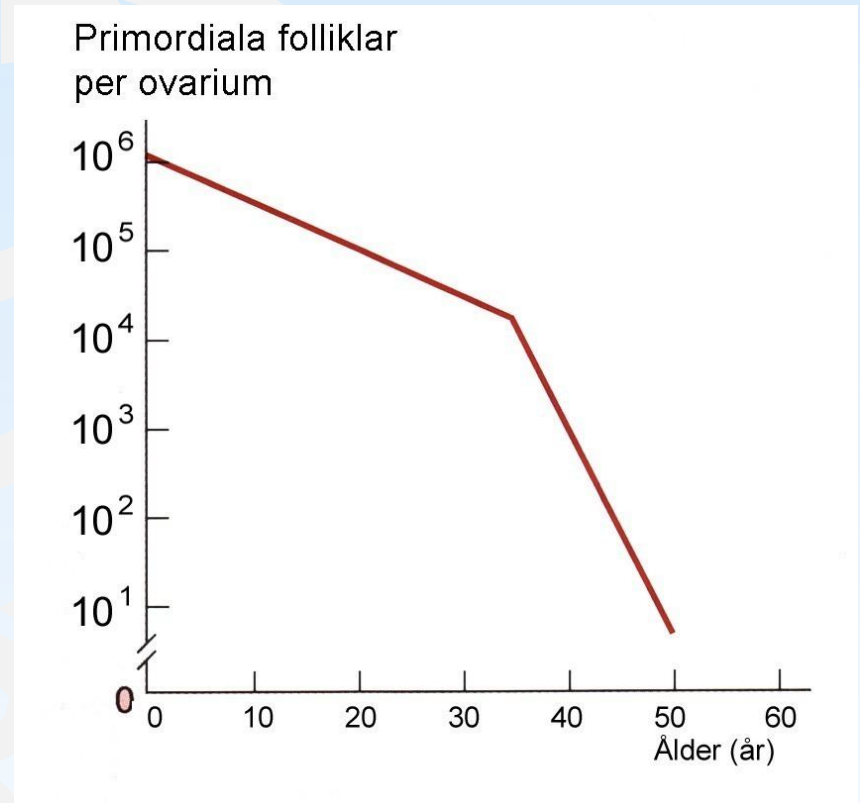


Klimakteriet - en naturlig del i varje kvinnas liv

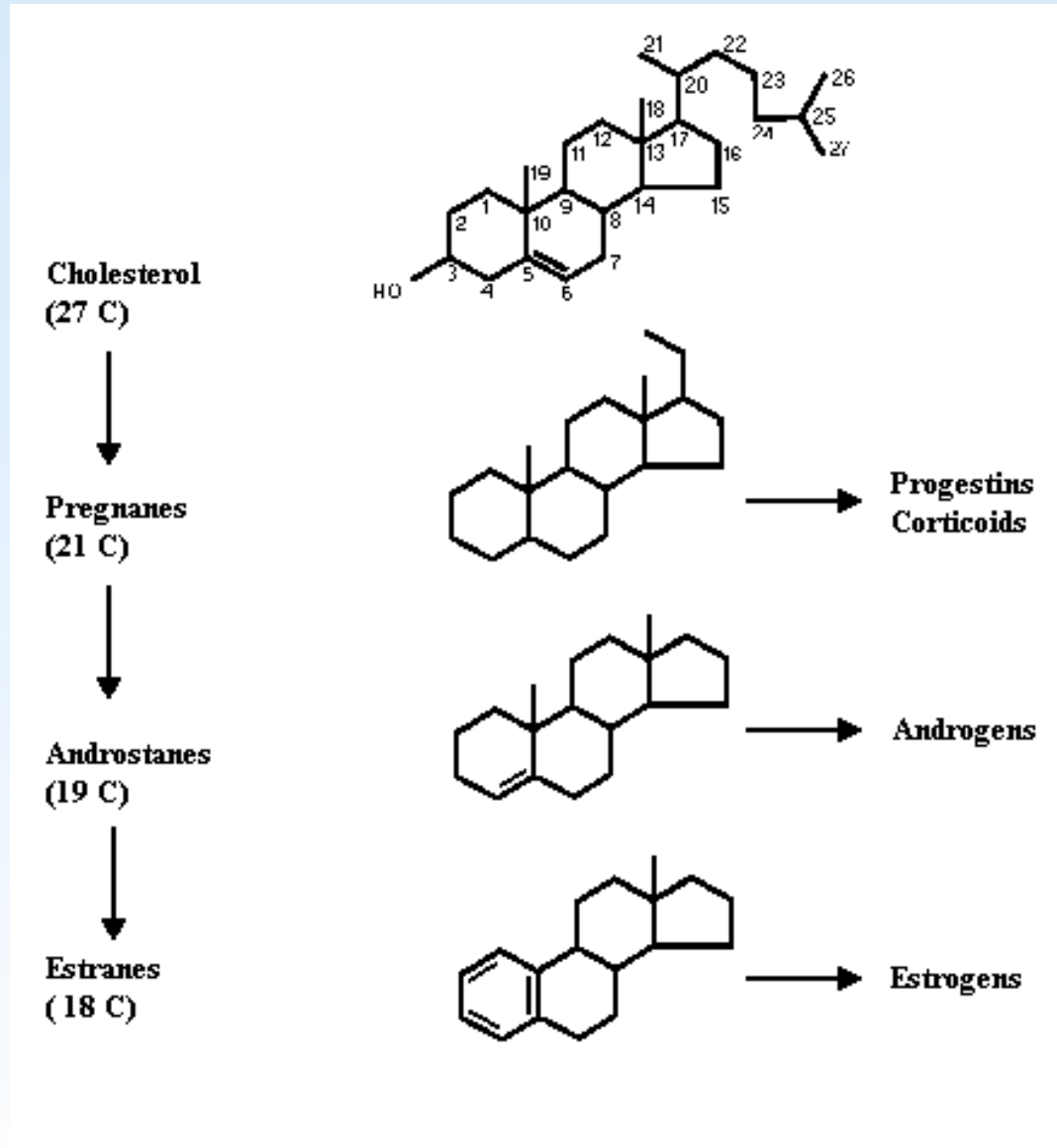
- Börjar i 45 - 50 års ålder
- Varar 5–15 år
- Slutar vid 65 år
- Ger karakteristiska symptom

Klimakteriet – vad beror det på?

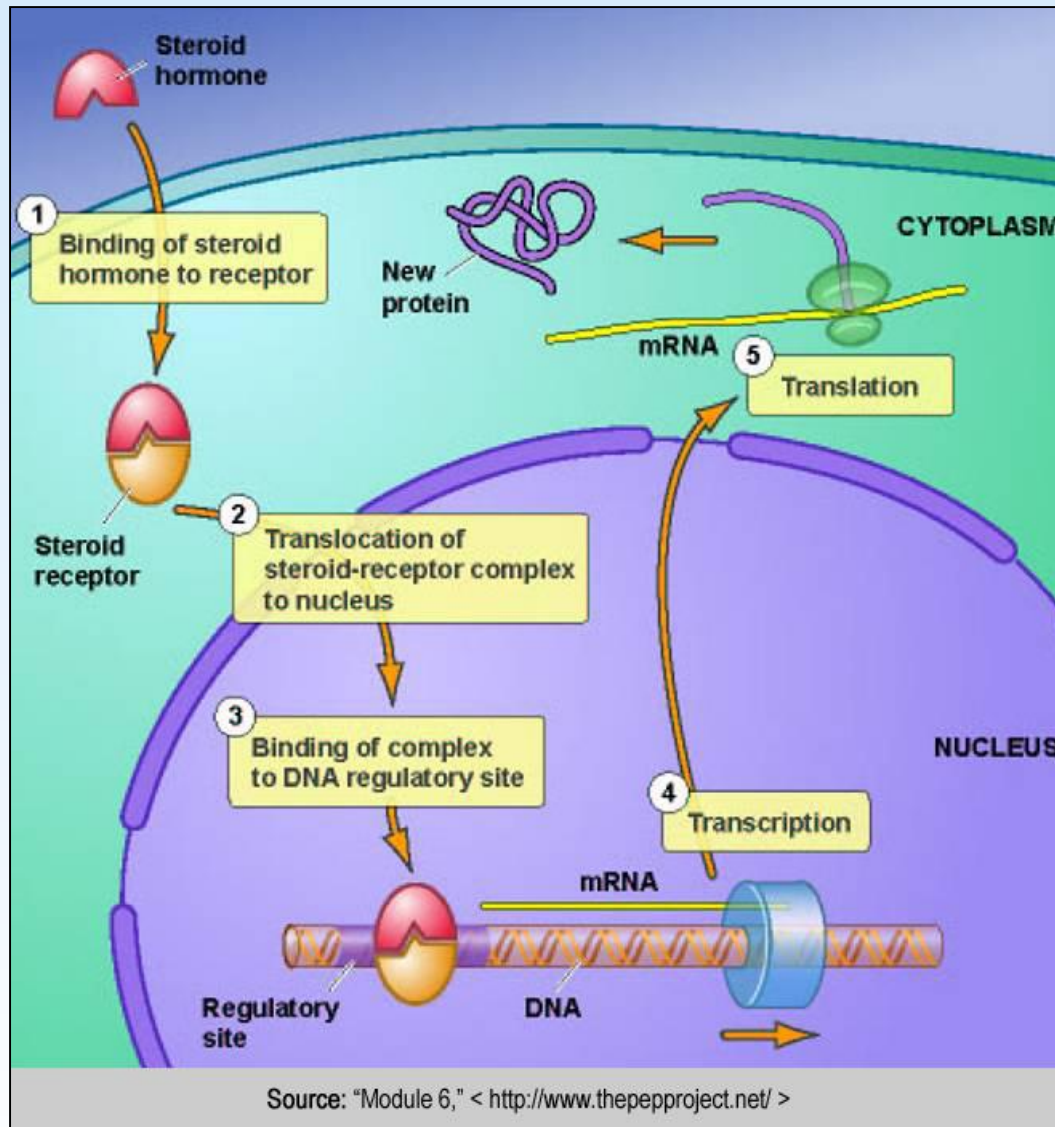
- Hormonproduktionen från äggstockarna avtar successivt
- Det leder bl.a. till att
 - Mensen blir oregelbunden och
 - Mensen upphör = menopaus.



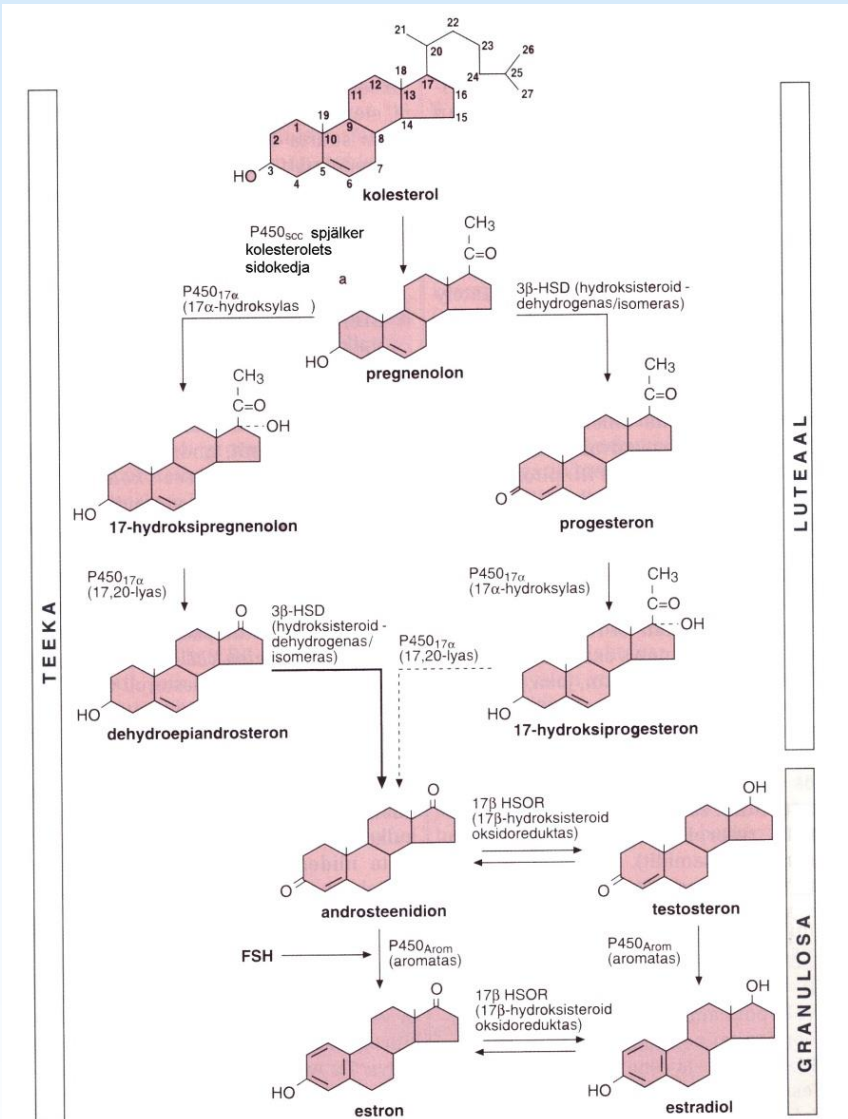
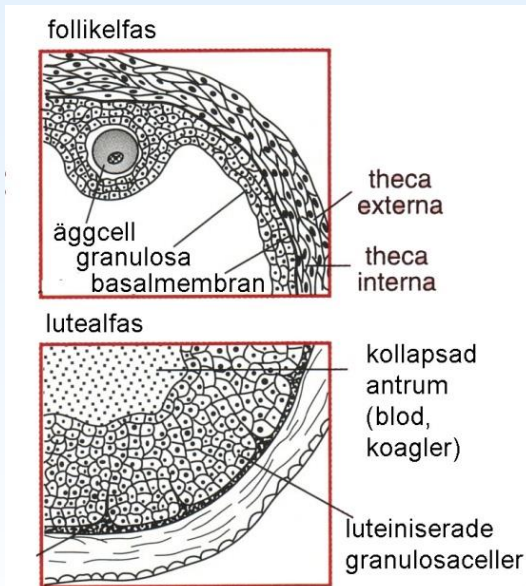
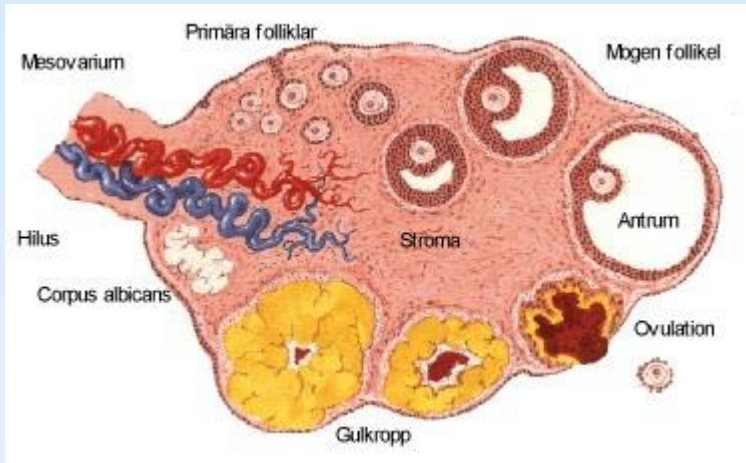
Hur bildas steroidhormoner?



Hur verkar steroidhormoner?

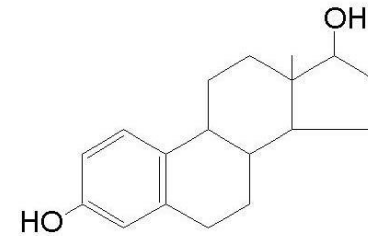


Hur bildas kvinnans könshormoner?

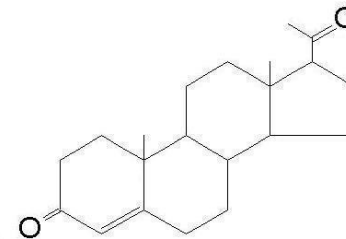


Vilka är människans könshormoner?

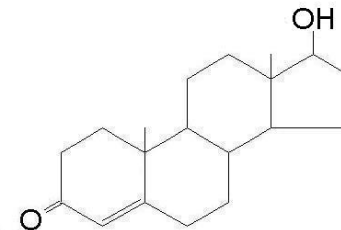
➤ Estradiol



➤ Progesteron



➤ Testosteron



Vad är estrogen?

- Produceras i ovarier, testiklar, placenta
- Initierar primära kvinnliga könskaraktistika
 - Tillväxt av yttre och inre könsorgan
 - Tillväxt av livmoderslemhinnan – menstruation
 - Tillväxt av bröstet
- Initierar sekundära kvinnliga könskaraktistika
 - Tillväxt av bäckenet,
 - Kvinnlig fettfördelning, kvinnlig hud
 - Metabola effekter - hjärta, kärl, koagulation, skelett
- Reglerar ägglossningen
- Reglerar livmoderslemhinnan (proliferationsfas)

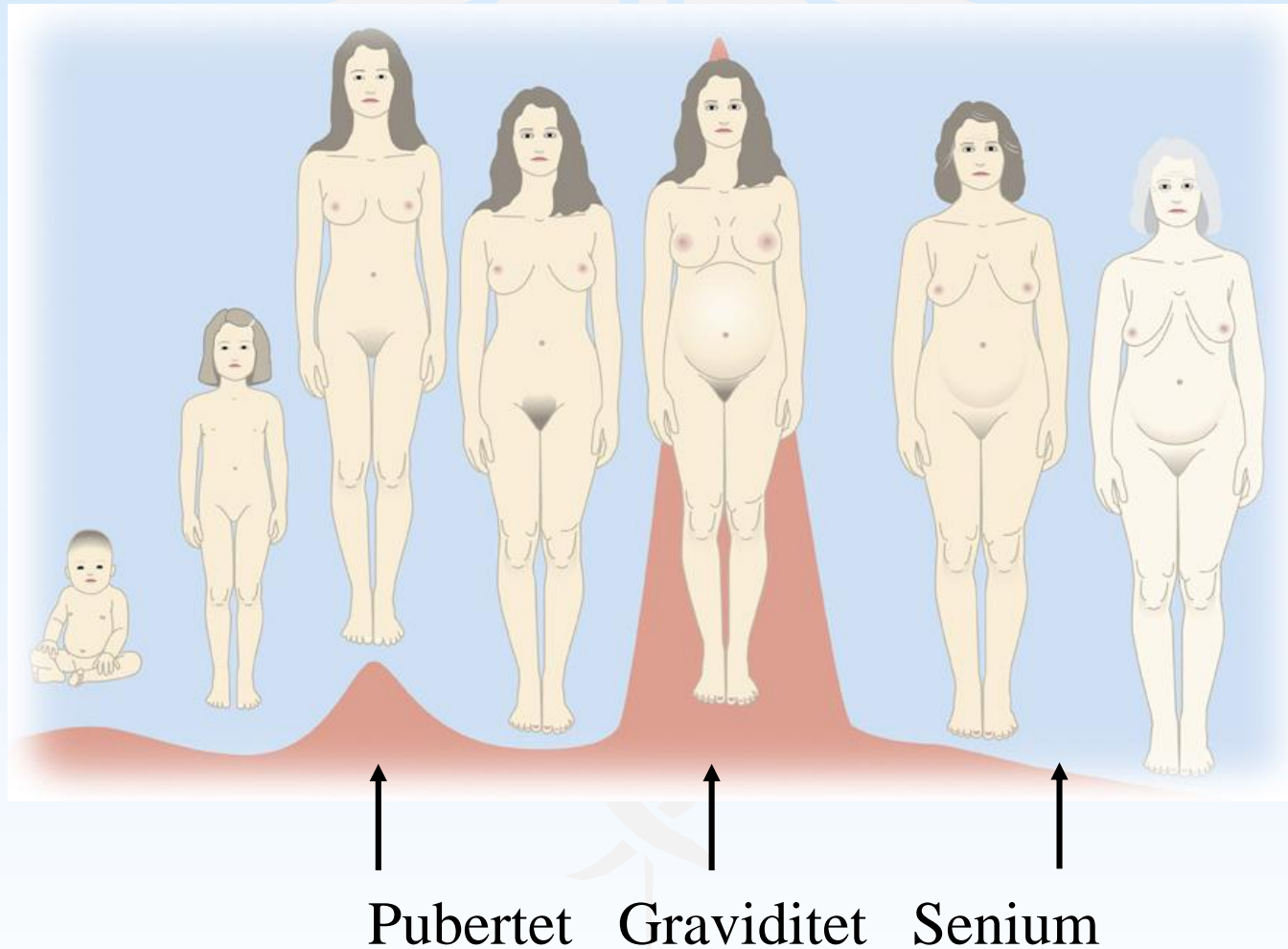
Vad är progesteron?

- Produceras i ovarier (gulkroppen) och moderkakan
 - Syntetiskt progesteron = gestagen
- Reglerar kvinnliga könsorganens funktion
 - Reglerar (hämmar) ägglossningen
 - Grunden för p-piller
 - Reglerar livmodernsslemhinna (sekretionsfas)
- Reglerar graviditet/förlossning
 - Vidmakthåller graviditeten
 - Relaxerar glatt muskulatur
 - Anti-progesteron orsakar missfall/förlossning
 - Reglerar bröstkörtlarna

Vad är testosteron?

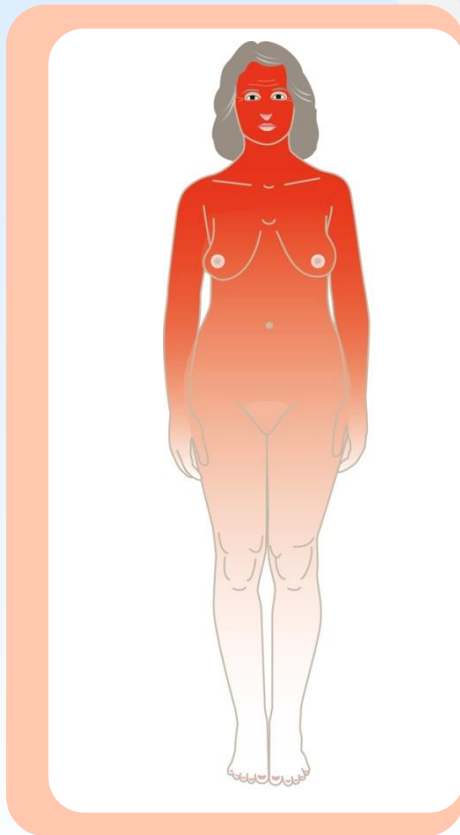
- Produceras i testiklar, ovarier, binjurar
- Initierar primära manliga könskaraktistika
 - Tillväxt av inre och yttre könsorgan
 - Produktion av spermier
 - Bidrar till könsdrift och manligt beteende
- Initierar sekundära manliga könskaraktistika
 - Tillväxt av muskler, bröstorg, axlar
 - Tjock hud, hårväxt, skägg, talg, acne, sänkt röstläge
 - Ökad halt hos kvinnor stör ovulationen (PCOS)

Östrogennivån varierar med kvinnans ålder



Klimakteriet – hur märks det?

- Menses oregelbunden och upphör.
- 8 av 10 kvinnor får vegetativa symtom

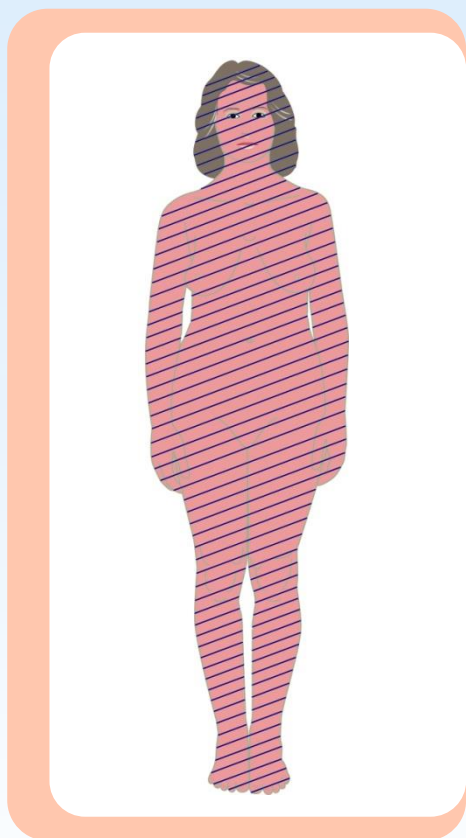


Det kan vara:

- Värmevallningar
- Svettningar
- Sömnstörning
- Humörsvängningar

Hormone replacement therapy HRT

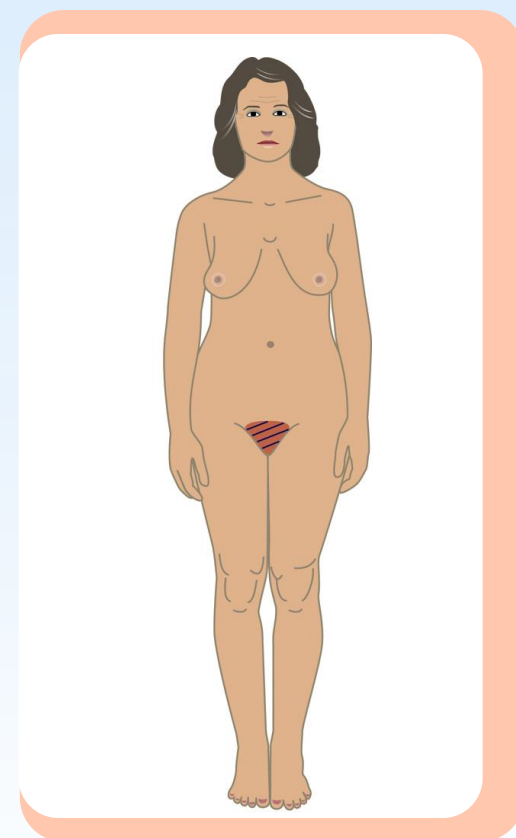
- Systemisk behandling
- (Lokal behandling)



➤ Tabletter

➤ Plåster

➤ Behandlar hela kroppen



Vilka hormoner används?

- Medelpotenta estrogener:
 - Estradiol 1-2 mg per dygn
 - (Konjugerade estrogener CEE i USA)
- Gestagener:
 - Noretisteron
 - Medroxyprogesteron
 - Drosperinon
 - (Progesteron)
- Tibolon
 - Estrogen+gestagen+androgen effekt

Vilka regimer finns?

- Sekventiella
 - Mens en gång i månaden
- Sekventiella med utglesning
 - Mens var 2-3 månad
- Kontinuerliga
 - Ingen mens*
- Estrogen enbart
 - Hysterektomerade, ingen mens

Vilka ska behandlas?

- Vill ha behandling
- Besvärande symtom
- Besvären beror på estrogenbrist
 - Heta vågor
 - Svetteningar
 - Hjärtklappningar
 - Sömnstörningar

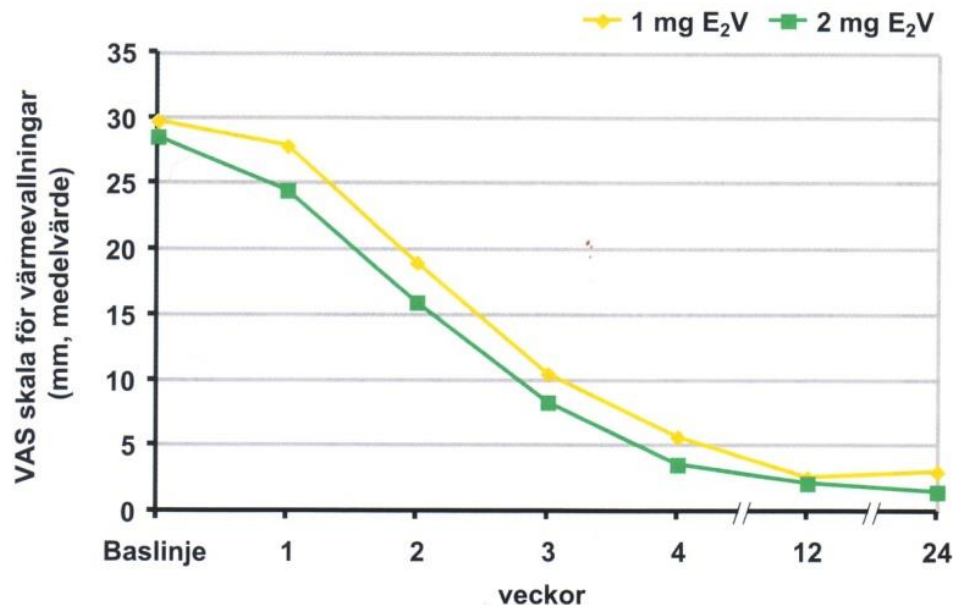
Vilka ska inte behandlas?

- Vill inte ha behandling
- Har inte besvärande symtom
- Har besvär av annan orsak
- Har eller har haft
 - **Bröstcancer**
 - **Endometriecancer**
 - **Trombosbenägenhet**
 - **Angina pectoris, hjärtinfarkt, stroke**
 - **Leversjukdom**

Systemisk behandling – önskade effekter

- God effekt på klimakteriebesvär!
 - Behandling ges ofta som lågdos
 - Behandlingstiden begränsas ofta till 5 år

EFFEKT PÅ SYM TOM



Kurva: Lindring av klimakterie-symtom, enligt VAS-skala för värmevallningar, under de första 24 behandlingsveckorna.

Systemisk behandling – oönskade effekter

➤ Vanliga:

- Ömma bröst
- Vaginala blödningar
- Svullnader
- Illamående (estrogen)
- Nedstämdhet (gestagen)
- Huvudvärk

➤ Ovanliga:

- Kardio-vaskulär sjukdom
- Bröstcancer
- Blodpropp


Vad dör svenskarna av?

Dödsorsak	Antal
Hjärt- och kärlsjukdomar	113
Cancer	62
Lungsjukdomar	17
Skador, förgiftningar	13
Psykisk sjukdom, missbruk	11
Mag-tarmsjukdomar	9
Nervsystemets sjukdomar	7
Okända orsaker	7
Övriga orsaker	10
Summa	255



Dödsorsak	Antal
Lungcancer	9
Prostata ca	7
Bröst ca	4
Övrig ca	42
Summa	62

Atherosclerosis - multifaktoriellt

Atherosclerosis 

Complications

Heart Attack

Block in Artery

Muscle Damage

Rupture

CLOT

PLAQUE

Genetic abnormalities

Sedentary lifestyle

Unhealthy food

Hypertension

White blood cells

Postmenopausal estrogen deficiency

Chlamydia pneumoniae

More prevalent in women

World Map

Heart Diagram

Artery Cross-section

Microscopic View

Genetic Abnormalities

Sedentary Lifestyle

Unhealthy Food

Hypertension

White Blood Cells

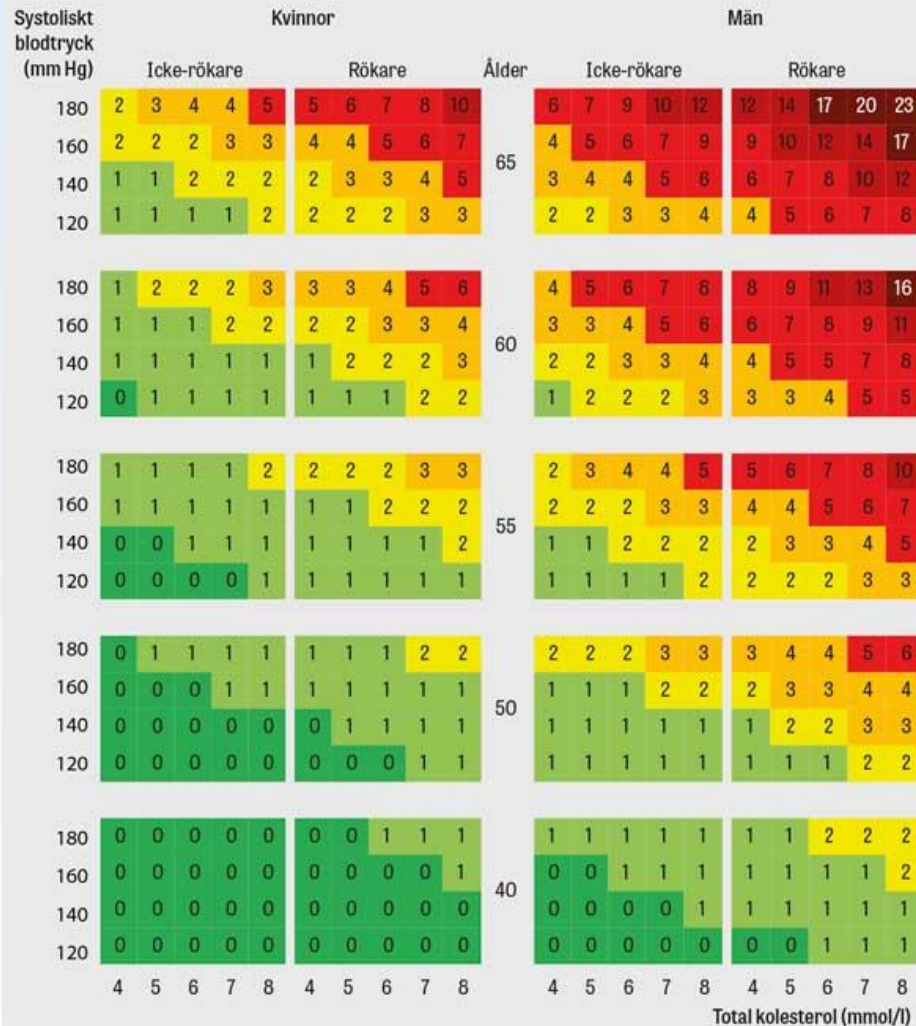
Postmenopausal Estrogen Deficiency

Chlamydia pneumoniae

More prevalent in women

Risken att dö i hjärt- kärlsjukdomar

FIGUR 1. SCORE 2015



► Diagram för riskskattning enligt SCORE 2015. Återges med tillstånd från Sage Publication Ltd.

Nurse's health study 1976 - 1985

- 121,700 sjuksköterskor, USA, multipla hälsofaktorer
- 48 470 CEE jfr. ingen CEE Ålder 30 – 63 år, postmenopaus
 - Resultat justerat för: ålder/ ålder+riskfaktorer. * $p < 0,05$

Utfall	Ingen CEE	CEE	Tidigare CEE
Major CHD	1	0,51*/0,56*	0,91/0,83
Fatal CHD	1	0,48*/0,61	0,84/0,79
Total stroke	1	0,96/0,97	1,0/0,99
Ischaemic stroke	1	1,26/1,46	1,14/1,19
SAV	1	0,80/0,53	1,42/1,03

- Ska alla post-menopausala kvinnor ha CEE/HRT?

A Prospective Study of Postmenopausal Estrogen Therapy and Coronary Heart Disease N Engl J Med 1985; 313:1044-1049

Womens health initiative 1992 - 2002

- 160 000 kvinnor, HRT jämfört med placebo
- Ålder 50 – 79 år (medeltal 63 år)

Utfall	Hypotes	HR	AR *
CVD	Minskar	1,24	+6
Stroke	Minskar	1,31	+8
VTE	Ökar	2,06	+18
Bröst ca	Ökar	1,24	+8
Colon-ca	Minskar	0,56	-7
Endometrie-ca	Minskar	0,81	-1
Höftfraktur	Minskar	0,67	-5
Diabetes	Ingen hypotes	0,79	
Total dödlighet	Minskar	0,98	-1

Women's health initiative 2016

- 27347kvinnor, HRT jämfört med placebo. Mortalitet

Utfall	HR	p-värde
CVD	0,98	0,98
Stroke	1,06	0,60
Bröst ca CEE+MPA	1,44	0,07
Bröst ca CEE	0,55	0,02
Colon-ca	1,10	0,53
All cancer	1,03	0,50
Total dödlighet	0,99	0,60

Menopausal hormone therapy and long term all cause and cause specific mortality , JAMA 2015 Sep; 12; 927-38

HRT ökar inte risken att dö av hjärt-kärlsjukdomar

- Kvinnor med recept HRT jämfört med bakgrundspopulation
- År 1974 – 2009, 489 105 kvinnor = 3,3 miljoner kvinnoår.
- End-point: död i CHD (N=3843) eller stroke (N=2464).

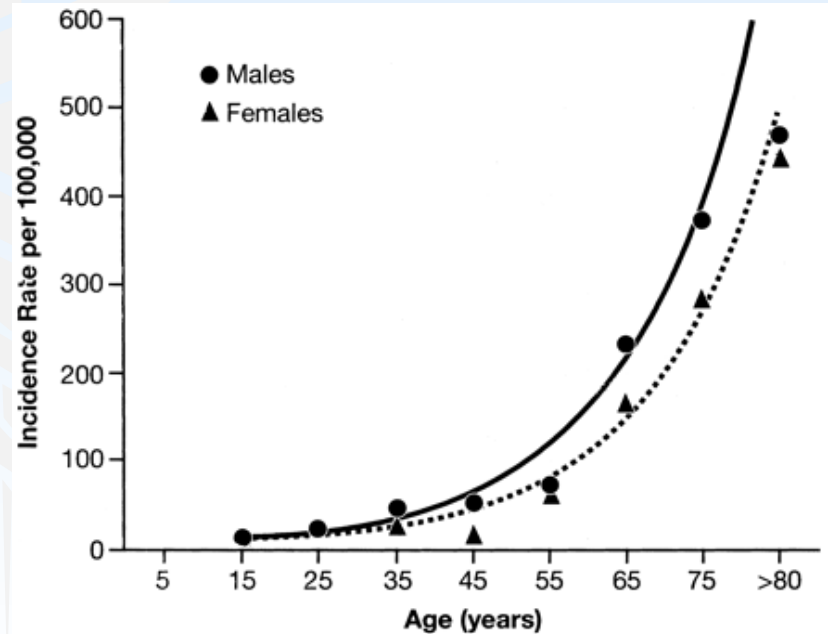
Behandling	Odds ratio	Dödsorsak
Ingen HRT	Referens	
HRT under 1 - >10 år	18 – 54%	CHD
HRT under 1 - >10 år	18 -39%	Stroke
HRT under 1 - >10 år	12 – 38%	All deaths

- HRT ≥ 10 år \rightarrow 19 färre dödsfall i CHD per 10.000
- HRT ≥ 10 år \rightarrow 7 färre dödsfall i Stroke per 10.000

➤ Mikkola TS et al, Menopause 2015 Sep; 22(9); 976-83

HRT ökar risken att få blodpropp

Behandling	Antal per 10.000	Extra
Ingen HRT, 50 – 59 år	3	Ref.
HRT, 50 – 59 år	7	4
Ingen HRT, 60 – 69 år	8	Ref.
HRT, 60 – 69 år	17	9



HRT ökar risken att få bröstcancer

- Hur många av 1000 kvinnor 50-år får bröstcancer intill de fyllt 70-år?

Behandling	Antal	Extra
Ingen HRT	45	Ref.
HRT under 5 år	47	2
HRT under 10 år	51	6
HRT under 15 år	57	12

HRT ökar inte risken att dö av bröstcancer

- Kvinnor med recept HRT jämfört med bakgrundspopulation
- År 1974 – 2009, 489 105 kvinnor = 3,3 miljoner kvinnoår.
- End-point: död i bröstcancer.

Behandling	Odds ratio	c.i.
Ingen HRT	Referens	
HRT under < 5 år	0,56	0.52 – 0,60
HRT under 5 -10 år	0,46	0,41 – 0,51
HRT under >10 år	0,62	0.56 – 0,68

- Ingen HRT: 1 av 10 som insjuknar i bröstcancer dör
- HRT: 1 av 20 som insjuknar i bröstcancer dör

➤ Mikkola TS et al, Menopause 2016 Nov; 23(11); 1199 - 1203

HRT ökar risken att få bröstcancer efter tidigare bröstcancer

➤ HABITS-studien 1997-2003

- 434 lottade till behandling/icke behandling
- Uppföljning av 345 kvinnor, i medeltal **2,1 år**

Cancerhändelse	HRT (171 ♀)	Ingen HRT (174 ♀)
Loco-regionalt	11	2
Metastatisk	10	5
Andra bröstet	5	1
Summa	26	8

- Holmberg L et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 475-82

HRT ökar inte risken att dö av bröstcancer efter tidigare bröstcancer

- Stockholm-studien 1997-2003, follow-up 2009
 - 378 lottade till HRT / ingen HRT
 - Uppföljning i medeltal **10,8 år**

Cancerhändelse	HRT (188)	Ingen HRT (190)	p
Loco-regionalt	11	15	0,49
Metastatisk	12	12	0,92
Andra bröstet	14	4	0,016
Ny annan cancer	21	16	0,34
Död p.g.a. bröst-cancer	10	11	0,85
Död alla orsaker	19	18	0,83

Fahlen M et al. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):52-9.

Sammanfattning HRT

- Indikationer för behandling:
 - Vegetativa symptom, menopaus < 45 år, hög frakturnrisk
- Kontraindikationer:
 - Bröst- och livmodercancer
 - DVT/LE, angina pectoris, hjärtinfarkt, stroke
 - Allvarlig leversjukdom
- Kontroller:
 - Mammografi + cellprov + blodtryck (screening, blodtryck)
 - Gyn undersökning(?)
- Laboratorieprover:
 - T4/TSH, FSH vid behov

Sammanfattning HRT

- **Cyklisk behandling (ATC G03FB05):**
 - Perimenopausala kvinnor
 - Novofem, Divina plus. Mens en gång i månaden
- **Kontinuerlig behandling:**
 - Post-menopausala kvinnor eller som inte vill ha mens
 - Indivina, Activelse,
- **Estrogen enbart (ATC G03CA03):**
 - Hysterectomerade
 - Femanest, Progynon

Tack!



Kaj Wedenberg, leg. läk.