

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.

Sammanfattning

- Det är kvinnans subjektiva klimakteriesymtom och upplevelse av hur symtomen påverkar hennes livskvalitet som avgör om hon ska erbjudas behandling. I en eventuell diskussion om MHT bör också rådgivning ges om hälsosam livsstil, inklusive rökstopp och regelbunden fysisk aktivitet.
- MHT är den mest effektiva och bäst dokumenterade behandlingen vid vasomotorsymtom och andra östrogenbristrelaterade symtom.
- För symtombehandling med MHT är risk-nytta förhållandet klart fördelaktigt om medicineringen initieras i nära anslutning till menopaus, dvs. före 60 års ålder alternativt inom 10 år efter menopaus.
- MHT har också positiva effekter på livskvalitet, sömn, benmineralhalt, frakturrisik och om insatt i nära anslutning till menopaus också på hjärt-kärlsjukdom, diabetes och total mortalitet.
- Kvinna med tidig menopaus (före 45 års ålder) och prematur ovariell svikt (före 40 års ålder) ska, även om hon är besvärsfri, erbjudas behandling med MHT åtminstone till förväntad menopausålder om inga kontraindikationer föreligger.
- Kontraindikationer för MHT är odiagnostiserad vaginal blödning, anamnes på bröstcancer, aktuell djup ventrombos eller lungemboli, aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt, samt allvarlig gall- eller leversjukdom.
- Peroralt östrogen har samband med ökad risk för djup ventrombos medan transdermal administrering av östrogen inte har det.
- Kombinationsbehandling (östrogen + progestogen) är associerad med en något ökad risk för bröstcancer efter mer än fem års medicinering medan östrogen enbart ger en betydligt mindre risk eller ingen riskökning alls. För eventuella skillnader i bröstcancerriks mellan syntetiskt gestagen och mikroniserat progesteron och dydrogesteron i kombination med östrogen, v.g. se bakgrundsdokumentet. Nya studier tyder på minskad risk för bröstcancerrelaterad mortalitet med MHT.
- Att initiera systemisk MHT hos kvinnor som är äldre än 60 år eller mer än 10 år efter menopaus rekommenderas inte på grund av större absoluta risker för hjärt-kärlsjukdom,

stroke, djup ventrombos och demens men kan övervägas utifrån den individuella kvinnans risk-nytta balans.

- Allmänt gäller att MHT ska individualiseras. Man bör ta hänsyn till ålder, tidpunkt för menopaus, kvinnans hälsorisker och preferenser för bedömning av den individuella risk-nytta balansen med MHT.
- Läkaren bör rekommendera en lämplig MHT-formulering med lägsta effektiva östrogendos och optimal administreringsväg samt erbjuda kvinnan regelbundna kontroller. Kvinnor som har livmodern kvar behöver MHT med progestogener.
- Beslut om att avsluta behandling bör tas efter noggrant övervägande av kvinnans preferenser och risk-nytta balans. Den tidigare rekommendationen om högst fem års behandlingsduration gäller inte längre.
- För enbart symtom från urogenitaltrakten rekommenderas lågdos vaginal östrogenbehandling.

Systemisk behandling

Indikationer för systemisk MHT

- (1) Vasomotorsymtom (VMS): MHT rekommenderas som förstahandsbehandling om inga kontraindikationer föreligger hos kvinnor yngre än 60 år eller kortare än 10 år efter menopaus.
- (2) Tidig menopaus / hypogonadism-hypoöstrogenism: MHT ska erbjudas kvinnor med tidig spontan eller kirurgisk menopaus (före 45 års ålder) samt kvinnor med prematur ovariell svikt (före 40 års ålder) upp till åtminstone normal menopausålder (cirka 52 år) förutsatt att inga kontraindikationer föreligger.
- (3) Förebyggande av benförlust hos kvinnor med ökad risk: MHT rekommenderas som förebyggande behandling vid ökad frakturrisik till kvinnor yngre än 60 år eller inom 10 år efter menopaus.

Kontraindikationer för systemisk MHT:

I allmänhet **bör MHT inte användas** till kvinnor med:

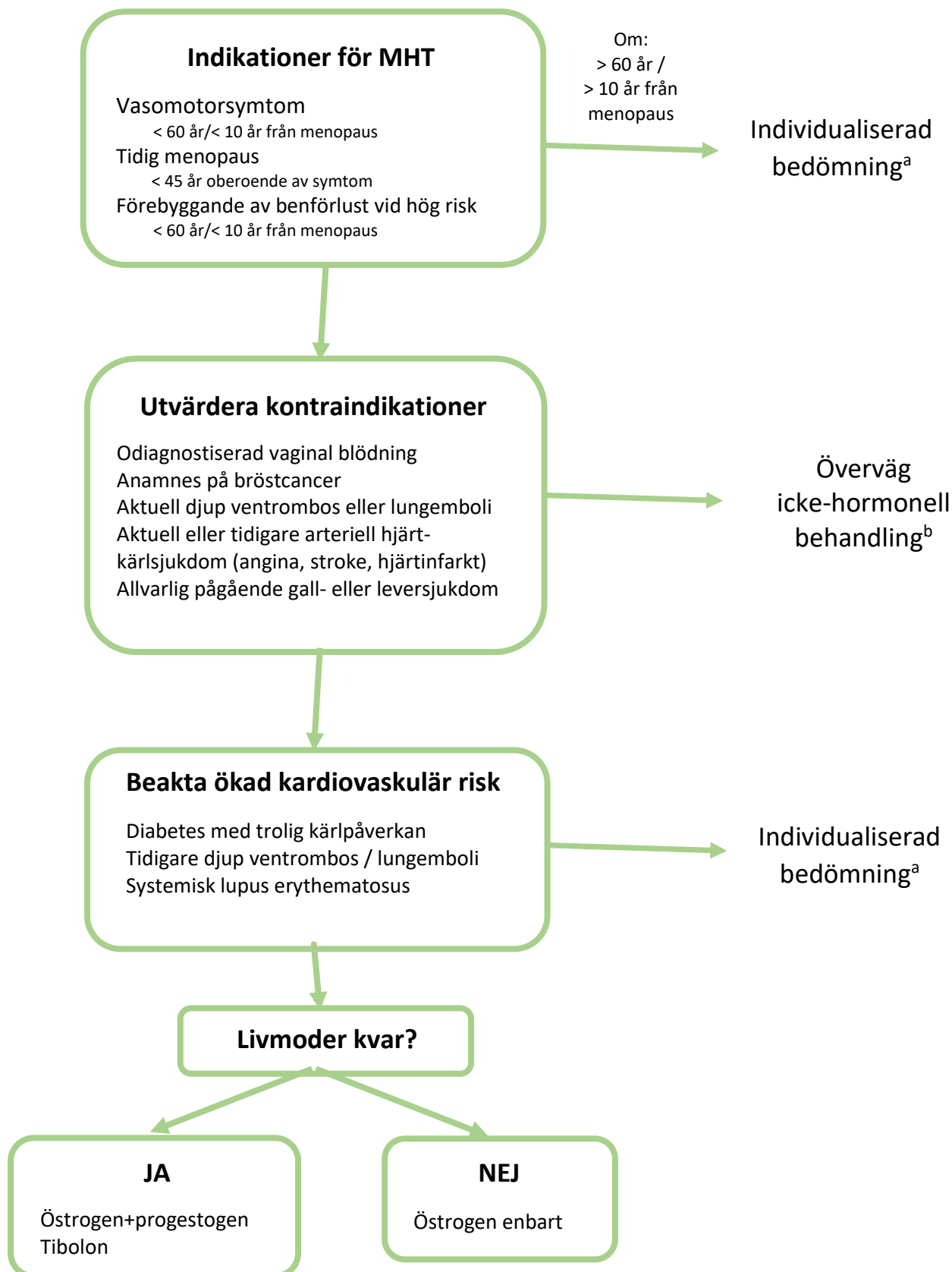
- (1) Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometrie-cancer
- (2) Anamnes på bröstcancer
- (3) Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
- (4) Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt
- (5) Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom

Försiktighet bör också iakttas hos kvinnor med:

- (1) Diabetes med trolig kärpåverkan
- (2) Tidigare djup ventrombos eller lungemboli eller kända riskfaktorer för dessa, se vidare bakgrundstexten och gäller fr.a. oral östrogenbehandling
- (3) Gallblåsesjukdom (gäller oral östrogenbehandling)
- (4) Tidigare endometrie-cancer, se vidare bakgrundstexten
- (5) Vissa övriga tillstånd^a

^a Östrogenbehandling kan förvärra astma, epilepsi, migrän, akut intermitterent porfyri, systemisk lupus erythematosus, leverhemangiom och demens och bör därför användas med försiktighet vid dessa tillstånd.

Figur 1. Flödesschema för systemisk MHT



^a För individualiserad bedömning, se särskilt Bakgrundsdocumentet. ^b För icke-hormonell behandling, se Bakgrundsdocumentet

Start av behandling

Preparatval, regim, och dosering av systemisk behandling

- Preparat, regim, dosering och duration av MHT bör individualiseras i samråd med kvinnan. Man bör ta hänsyn till biverkningsprofil och säkerhetsinformation samt kvinnans hälsorisker och personliga preferenser. I Tabell 1 visas samtliga aktuella registrerade preparat för MHT i Sverige. För specifikt preparatval, var god se Regionala terapirekommendationer.
- Kvinnor som har livmodern kvar bör ha ett endometrieskydd och systemisk östrogenbehandling måste därför alltid kombineras med ett progestogen i form av tablett, plåster eller spiral. Beträffande kroppseget progesteron och dydrogesteron, var god se Bakgrundsdokumentet.
- Sekventiell behandling rekommenderas till kvinnor som är perimenopausala eller tidigt postmenopausala, varefter kontinuerlig regim kan prövas.
- Progestogentillägg vid sekventiell behandling kan ges månatligen (12 dagar varje månad) alternativt fyra gånger per år (14 dagar varje tredje månad); för många kvinnor kan det vara en fördel att minimera progestogentillägget.
- För kvinnor som kan tänka sig spiral är kombinationen östrogen och hormonspiral ett bra alternativ.
- Transdermala östradiolpreparat (plåster, gel, spray) är att föredra, speciellt vid ökad risk för kardiovaskulär, metabol- och lever-/gallsjukdom.

Vid första besöket

- Kartlägg indikationer, eventuella kontraindikationer och gör en risk-nyttavärdering.
- Diskussion kring livsstil, vikt, rökning och fysisk aktivitet.
- Kvinnor ska följa de ordinarie mammografi- och cellprovskontrollerna.
- Blodtryckskontroll.
- Gynekologisk undersökning om indicerad (rekommenderas vid första besöket, alternativt inom sex månader).

Uppföljning

- En första uppföljning för kontroll av symtomlindring bör ske efter ca tre månader och kan göras per telefon. Vid oregelbundet blödningsmönster rekommenderas gynekologisk undersökning med ultraljud och dessutom efter fem års behandling med kombination innehållande dydrogesteron eller mikroniserat progesteron liksom för sekventiell behandling med utglesat progestagentillägg.
- Återbesök med förnyad risk-nyttavärdering bör erbjudas med ett till två års intervall.
- Dos, regim och administrationssätt kan justeras efter behov och vid stigande ålder hos kvinnan.
- Byte till transdermalt östrogenpreparat kan övervägas vid stigande ålder och/eller vid tillkomst av hjärt-kärlrisker och metabola risker.
- När det gäller ekvipotens, dvs vilken dos av östradiol administrerat på ett visst sätt som motsvaras av annat administrationssätt, finns inga exakta sätt att beräkna; här anges förslag från några olika källor (<https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/HRT-Practical-Prescribing-AUG2018.pdf>; <https://www.menopause.org.au/hp/information-sheets/426-ams-guide-to-equivalent-mht-hrt-doses>). Vi föreslår därför att vid byte av administrationssätt utvärderas behandlingseffekten utifrån symtom och blödningsmönster vid exempelvis telefonkontakt efter ca tre månader.

Tabell 1. Aktuella registrerade preparat för MHT i Sverige

Preparatnamn	Form	Substans	Dosering/dag
Östrogen			
<i>Oral</i>			
Femanest	Tablett	Östradiol	1 - 2 mg
Progynon	Tablett	Östradiol	1 - 2 mg
<i>Transdermal</i>			
Divigel	Gel	Östradiol	0,5 - 1 mg
Estradot	Plåster ^a	Östradiol	25 - 100 µg /24t ^a
Estrogel	Gel	Östradiol	0,75 - 1,5 mg
Lenzetto	Spray	Östradiol	1-3 spraydoser (1,53mg/d)
Kombinationspreparat, sekventiell			
<i>Oral</i>			
Divina plus	Tablett	Östradiol/MPA	2 mg/10 mg
Femasekvens	Tablett	Östradiol/NETA	2 mg/1 mg
Femoston	Tablett	Östradiol/Dydrogesteron	1 mg/10 mg, 2 mg/10 mg
Novofem	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/1 mg
Trivina	Tablett	Östradiol/MPA	2 mg/20 mg
<i>Transdermal</i>			
Sequidot	Plåster ^a	Östradiol/NETA	50 µg/250 µg
Kombinationspreparat, kontinuerlig			
<i>Oral</i>			
Activelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Angemin	Tablett	Östradiol/DRSP	1 mg/2 mg
Cliovelle	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
Duavive	Tablett	Konj. Östrogen/Bazedoxifene	0,45 mg/20 mg
Eviana	Tablett	Östradiol/NETA	0,5 mg/0,1 mg
Femanor	Tablett	Östradiol/NETA	2 mg/1 mg
Femostonconti	Tablett	Östradiol/Dydrogesteron	0,5 mg/2,5mg, 1 mg/5mg
Indivina	Tablett	Östradiol/MPA	1 mg/2 mg, 1 mg/5 mg, 2 mg/5 mg
Noresmea	Tablett	Östradiol/NETA	1 mg/0,5 mg
<i>Transdermal</i>			
Estalis	Plåster ^a	Östradiol/NETA	50 µg/250 µg
Livial	Tablett	Tibolon	2,5 mg
Gestagener/Progesteron			
Duphaston ^b	Tablett	Dydrogesteron	2,5-5 mg/10 mg/d ^c
Primolut Nor	Tablett	NETA	0,35-2,5 mg/5 mg/d ^d
Provera	Tablett	MPA	2,5-5 mg/10 mg/d ^e
Utrogestan	Kapsel	Mikroniserat progesteron	100 mg ^b /200 mg/d ^f
Mirena	Spiral	LNG	20 µg/24tim

^a Byts 2 ggr/vecka.

^b Licenspreparat (dec 2020).

^c Kontinuerlig/sekventiell regim. I kontinuerlig regim används 2,5-5 mg dagligen, beroende på östrogendosen. I sekventiell regim används 10 mg dagligen under 12 dagar varje månad.

^d Kontinuerlig/sekventiell regim. Gestagendosen är beroende av östrogendosen. För kontinuerlig regim används t.ex. 0,35 mg (Mini-P) alternativt en halv tablett 5 mg (2,5 mg). I sekventiell regim används 5 mg i 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året (utglesad regim).

^e Kontinuerlig/sekventiell regim. Gestagendosen är beroende av östrogendosen. Sekventiell regim används för samma antal dagar per månad eller var tredje månad som under punkt c.

^f Kontinuerlig/sekventiell regim. I kontinuerlig regim används 100 mg dagligen (Licenspreparat). I sekventiell regim används 200 mg (off-label) under 12 dagar varje månad.

NETA=Norestisteronacetat, **MPA**=Medroxiprogesteron, **DRSP**=drospirenon, **LNG**=levonorgestrel.

Duration av behandling

- Beslut om avslutande av behandling bör tas efter noggrant övervägande av kvinnas preferenser och risk-nytta balans. Den tidigare rekommendationen om fem års behandlingsduration gäller inte längre. Hos kvinnor äldre än 60 år bör beslutet om fortsatt behandling tas individuellt, efter bedömning av eventuella risker, persisterande symtom, förebyggande av fraktur och livskvalitetsaspekter.
- Kvinnor med tidig menopaus eller prematur ovarialinsufficiens bör fortsätta behandling till minst normal menopausålder (52 år) och längre vid behov.

Avslutande av behandling

- Alltför tidiga utsättningsförsök riskerar att misslyckas och nyttan av upprepade, årliga utsättningsförsök kan därför ifrågasättas. Däremot kan gärna dossänkning prövas.
- Det finns ingen evidens för att risken för att klimakteriebesvären återkommer mer sällan vid nedtrappning av behandlingen jämfört med att sluta tvärt.

Positiva långtidseffekter med MHT

(påbörjat före 60 års ålder alternativt inom 10 år efter menopaus)

För referenser, var god se Bakgrundsdokumentet

Total dödlighet

- Lägre total dödlighet oavsett orsak jämfört med placebo i meta-analyser under behandling samt avtagande effekt efter avslutad behandling.

Kranskärslsjukdom

- Ca 50 procent lägre risk att drabbas av kranskärslsjukdom eller relaterad mortalitet.

Stroke

- I skandinaviska studier, där huvudsakligen östradiolpreparat används, ses ingen ökad risk.

Demens

- Bland kvinnor som påbörjar behandlingen före 60 års ålder har man inte sett någon ökad risk för demens och vid tidig menopaus har man snarare sett en skyddseffekt.

Kolorektalcancer

- Det finns klar evidens för en minskad risk för kolorektalcancer hos kvinnor som använt MHT.

Endometriecancer

- Behandling med kontinuerlig kombinerad regim av MHT innehållande gestagen minskar risken för endometriecancer jämfört med ingen behandling.

Frakturrisk

- MHT minskar effektivt förlusten av benmassa och kan till och med ge en viss ökning.
- MHT minskar risken för icke-vertebrala frakturer; 55 procent lägre risk jämfört med placebo.
- Efter avslutad behandling ökar förlusten av benmassa igen och enstaka studier har påvisat en ökning i frakturrisik.

Eventuella risker med MHT

- Risken för att insjukna i bröstcancer med MHT skiljer sig åt mellan olika regimer och preparat. Enbart östrogenbehandling har i den stora WHI-studien visat minskad risk för bröstcancer medan en del observationsstudier har visat en liten ökad risk. En något större risk för bröstcancer har däremot visats med kombinerad MHT och denna är troligen beroende av dos, duration och ingående östrogener och progestogener. Observationsstudier visar lägre risk för bröstcancer med östradiol och mikroniserat progesteron eller dydrogesteron jämfört med östradiol och syntetiskt gestagen. Uppföljning mer än fem år visar dock en något ökad risk för bröstcancer även med kombinationen östradiol och mikroniserat progesteron/dydrogesteron.
- Ett antal observationsstudier visar en ökad risk för endometriecancer med östrogen i kombination med mikroniserat progesteron, medan kombinationer med syntetiska gestagener i kontinuerlig regim minskar risken jämfört med ingen behandling.
- Risken för djup ventrombos med peroral MHT är något förhöjd framför allt under de första två åren av behandlingen. Ingen riskökning finns dock påvisad med transdermal östrogenbehandling. MHT med peroralt östrogen kombinerad med mikroniserat progesteron eller dydrogesteron innebär troligen mindre riskökning än med gestagen.

Andra icke-hormonella behandlingar

Andra icke-hormonella behandlingar inkluderar fysisk aktivitet, fytoöstrogener, SSRI och SNRI-preparat, och akupunktur (*var god se Bakgrundsdokumentet*).

Androgensubstitution

Var god se Bakgrundsdokumentet.

Speciella tillstånd

För kvinnor med prematur ovarialinsufficiens, tidig menopaus, ärftlighet för bröstcancer, anamnes av bröstcancer, endometriecancer eller ovarialcancer, diabetes, kardiovaskulära risker, metabolt syndrom, anamnes på djup ventrombos eller SLE, var god se Bakgrundsdokumentet.

Lokal behandling

Indikationer

Vid följande symtom finns det evidens för behandling med lokalt östrogen:

- Torrhets känsla, sveda, irritation och klåda i underlivet
- Dyspareuni, minskad lubrikation
- Överaktiv blåsa, dysuri och samtidig förekomst av urogenital atrofi
- Recidiverande urinvägsinfektioner

Kontraindikationer

Tidigare har lokalt östrogen varit en absolut kontraindikation för bröstcancerpatienter som får adjuvant behandling med aromatashämmare. Detta har nu ändrats med nya publicerade data som visar god effekt vid vulvovaginal atrofi hos denna patientgrupp utan systemisk påverkan på FSH-nivåer med lågdos estriol (Blissel 50 µg/dos). Det Nationella vårdprogrammet för bröstcancer 2020 rekommenderar nu lokala östriolpreparat (i första hand Blissel) vid utebliven effekt av östrogenfria behandlingar till bröstcancerpatienter med aromatashämmare och symtom på vulvovaginal atrofi. Medicineringen bör dock ske i samförstånd med patientens onkolog.

Preparat

Nedanstående tabell (Tabell 2) visar registrerade preparat för lokal östrogenbehandling. Samtliga preparat har visat god effekt jämfört med placebo men effekten är dosberoende och östradiolpreparat är mer potenta än östriolpreparat, särskilt när det gäller den urogenitala slemhinnan.

Tabell 2. Aktuella registrerade hormonpreparat för lokal östrogenbehandling

Preparatnamn	Läkemedelsform	Östrogensubstans	Dos
Oestring	Vaginalinlägg	Östradiol	7,5 µg/24 timmar
Vagifem-Vagidonna	Vaginaltablett	Östradiol	10 µg
Ovesterin	Vaginalkräm, vagitorium	Östriol	500 µg
Blissel	Vaginalgel	Östriol	50 µg
Estrokad	Vagitorium	Östriol	30 µg

Lokal behandling med DHEA (Intrarosa® 6,5 mg vagitorium dagligen kontinuerligt) är också godkänt för vulvovaginal atrofi enligt den Europeiska läkemedelsmyndigheten, var god se Bakgrundsdocumentet.