

 HELSE BERGEN <small>Haukeland universitetssjukehus</small>	Klimakteriet
Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 07.04.2017/17.08.2019
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Gynekologisk seksjon generell	Versjon: 1.03
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Prosedyre
Dok. ansvarlig: Thornhill, Heidi	Dok.id: D36600

DEFINISJON

- Klimakteriet = overgangsalder
- Kan inndeles i fire faser
 - Premenopause - regelmessig menstruasjon med 3-5 ukers intervaller
 - Perimenopause - uregelmessig menstruasjon, med kortere eller lengre intervaller enn fra 3 til 5 uker
 - Menopause – tidspunkt for siste menstruasjon (amenoré - 12 måneder)
 - Postmenopause – tiden etter menopause

ETIOLOGI

- Redusert antall oocytter, fallende inhibin, forhøyet FSH og LH, nedsatt produksjon av progesteron og østrogen
- Blødningsforstyrrelser
 - Hormonforstyrrelser med progesteronsvikt og relativ høy østrogen kan medføre metroragi
- Hetetokter
 - Fall i østrogen

DIAGNOSTIKK

- Anamnesen viktigst
- Hormonell utredning sjelden nødvendig, bare øyeblikksbilde
- Klimakterium praecox (< 40 år) bør utredes spesielt med henblikk på annen endokrin svikt
- Fall i inhibin A/B er tidligere indikatorer enn økende FSH

BEHANDLING

- Alder, symptomer, menopausestatus og eget ønske avgjørende for valg

Indikasjoner

De viktigste er:

- Hetetokter
- Redusert livskvalitet
- Blødningsforstyrrelser
- Andre vegetative symptomer (svettebyger, søvnforstyrrelser o.l.)
- Urogenitale symptomer
- Primær profylakse (økt risiko for osteoporose) spesielt ved klimakterium praecox
- Eget ønske – vurdere fordeler og ulemper

Metroragi

Gestagen

- Ved metroragi kan gestagen gis syklisk i minimum 14 dager hver måned (MPA (Provera) 5-10 mg dgl) uten samtidig østrogen fordi det kan forekomme perioder med hyperøstrogenisme

Hetetokter/ svettebyger etc.

Østrogen monoterapi

- Primært for hysterektomerte som ikke trenger gestagen for endometriebeskyttelse
- Ved innlagt gestagenspiral
- Gis peroralt eller transdermalt
 - Østradiol (Progynova) 1-2mg
 - Estradot og Evorel plaster 25-100mikrogram/d tilsv. 1-4mg østradiol

Østrogen og gestagen i kombinasjon-syklisk behandling

- Pre og perimenopausale. Rask symptomlindring og regelmessige blødninger
 - Novofem tbl. (1mg Ø2+NETA)
 - Trisekvens tbl. (2mg Ø2+NETA)
 - Sequidot plaster (50ug Ø2+NETA)

Østrogen med gestagentillegg syklisk/sekvensielt

- Til kvinner som ønsker å redusere brystvevets eksponisjon for gestagener og til de kvinner som har mye bivirkninger av gestagener. Dokumentasjon av endometriebeskyttelse er begrenset.
- Østrogen kontinuerlig (Progynova 1 eller 2mg eller østrogenplaster) med gestagentillegg (Provera 10mg/d) i 10-14 dager, f.eks. hver tredje måned (langsyklus).

Kontinuerlig kombinert behandling

- Tar sikte på langtidsbehandling uten blødninger, postmenopausale. Prøves 3-6 mnd etter siste mens
 - Alle former: Start med lavest mulig dose. Anbefalt startdose, 1 mg østradiol peroralt eventuelt 50µg transdermalt. Kombinasjonsplastre som bare finnes i denne styrken, kan halveres så det tilføres 25 µg. Ved kontinuerlig kombinert behandling kan startdose være 0,5 mg østradiol peroralt.
 - Eviana (0.5mg Ø2+NETA)
 - Activelle (1mgØ2+NETA)
 - Indivina (1og 2 mg Ø2+MPA)
 - Livial (Tibolone, syntetisk steroid, tilsv. 1mg Ø2 og har Ø+G+T lignende virkning)
 - Estalis plaster (50ug Ø2+NETA)

Lokalbehandling

- Lokale plager, fortrinnsvis lokal behandling
 - Østriol (vagitorium eller krem) eller østradiol (Ovesterin el. Vagifem vaginaltablett eller -ring, Estring, skiftes hver 3mnd)
 - Østriol kan gis peroralt, bør neppe være førstevalg pga mulig endometriestimulering. Aktuelt ved vedvarende problemer med vaginal applikasjon

Testosteron ??

- I Norge ingen testosteronpreparater beregnet på kvinner, men mannlig preparat kan brukes i lavere doser.
 - Testogel 1ml/d
 - Tostran gel ½ pumpetrykk, smøres på i armhulen
 - Testosteron implantat hver 6 mnd.

Alternativ behandling

- Planteøstrogener (phytoøstrogener)-frarådes hos kvinner med brystkreft
 - Femarelle, Super Soy, nattlysolje
 - Akupunktur

Alternativer når østrogen er kontraindisert/ uønsket

- Gabapentin (Neurontin, smertestillende-og epilepsimedisin)
- Klonidin (Catapresan 25-75ug x2)
- Antidepressiva
- Gestagen alene (Provera 10mg/d)-mye bivirkninger!

Kontraindikasjoner mot systemisk HT

- Pågående, tidligere eller suspekt cancer mammae (familiær cancer mammae er ikke kontraindikasjon)
- Kjente eller suspekter østrogensensitive maligne tilstander
- Vaginalblødninger av ukjent årsak
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere tromboemboli
- Tidligere eller aktiv angina eller hjerteinfarkt
- Aktiv leversykdom
- Porfyria cutanea tarda (absolutt kontraindikasjon)

OPPFØLGING**Generelt**

- WHI-studien testet verdien av HT som primærprofylakse, endret oppfatningen av antatt positiv nettoeffekt på sykdomsrisiko. Senere studier inklusive metaanalyser, RCT-studier, og fra WHI-gruppen, viser at eventuelle positive eller negative effekter er avhengig av alder og tid etter menopause ved start av behandling. HT gitt tidlig i menopause synes å ha positiv nettoeffekt, kan vedvare ved behandling over tid
- Norske anbefalinger utarbeidet på bakgrunn av de HERS og WHI-studiene. International Menopause Society (IMS) har lagt til følgende (2008):
 - Ulik risikovurdering for yngre og eldre kvinner
 - Ingen restriksjoner på behandlingsvarighet
 - Start med laveste effektive dose, titrer opp ved behov
 - Compliance varierer med kvalitet på informasjon gitt ved første konsultasjonen

Spesielt

- Gynekologisk undersøkelse anbefales før behandling
- Lokal behandling kan være livslang, trenger ikke regelmessige kontroller
- Det bør alltid være en klar indikasjon for start og videreføring av hormonbehandling. Mål - bedre livskvalitet
- Oppfølging etter 3-4 måneder for eventuell justering av dose eller skifte preparat
- Senere årlig oppfølging
- Revurdering av ved reseptfornying

- Senest etter tre til fem års behandling bør det være en grundigere gjennomgang. Ofte nødvendig å prøveseponere, eller redusere dosen for å vurdere behovet. Seponering kan skje gradvis
- Mammografi hvert annet år i henhold til screeningprogrammet og handlingsprogrammet til Norsk Bryst Cancer Gruppe

Spesielle forhold

Kirurgisk menopause

- Ved salpingooforektomi før menopause anbefales HRT frem til forventet menopausetidspunkt
- Deretter vurdere behandling ut ifra kriterier som ved naturlig menopause

Behandling - lavest effektive dose

- Etter ooforektomi
 - Kontinuerlig kombinasjonbehandling, eventuelt sekvensiell terapi
- Etter ooforektomi og hysterektomi
 - Østradiol monoterapi
 - Det diskuteres om hysterektomerte med tidligere endometriose skal ha kombinasjonsbehandling for å unngå residiv eller malign utvikling
- Ved nedsatt libido kan tibolone forsøkes. Transdermal østrogen kan være gunstigere fordi det ikke i samme grad som peroral øker SHBG og derved reduserer fritt testosteron. Effekten av testosteron diskuteres. Det finnes ikke testosteronpreparat for kvinner

Østrogen og kardiovaskulær sykdom

- **Hjerteinfarkt**
 - Subgruppeanalyse (WHI) viste ikke signifikant reduksjon av risiko hos kvinner i 50-59 års alder i østrogen-alene-gruppen eller ved < 10 år siden menopause i gruppen med kombinasjonsbehandling
 - Metanalyse (23 studier, >39000 deltagere) - signifikant reduksjon av koronarsykdom hos yngre < 10 år siden menopause ved HT-behandling
- **Hjerneslag**
 - Ulike resultater, men en av tre randomiserte studier viste økt risiko, WHI-studien viste øket risiko for non-fatale slag hos HT-brukere versus ikke-brukere uansett alder. Ingen økning av fatale slag. The Nurses Health Study viste en liten, men signifikant økning av slag ved bruk av relativt høye hormondoser. Ved bruk av lavdoseøstrogen var det ingen signifikant øket risiko for slag, mulig liten, ikke signifikant, reduksjon
- **Venetrombose**
 - Flere studier viser økt risiko (relativ risiko 2-3), bekreftet i randomiserte studiene, men risikoen sannsynligvis økt bare første året. Gjelder spesielt ved tilleggfrisiko som overvekt, genetisk predisposisjon, røykere og eldre. Enkelte studier antyder lavere risiko ved transdermalt østrogen enn ved peroral behandling

- **Blodtrykk**

- Østrogener er enten nøytralt eller reduserer blodtrykket. Velregulert hypertoni ikke kontraindikasjon

Cancerrisiko

- **Endometriecancer**
 - Østrogen monoterapi mer enn tre år øker risikoen (relativ risiko 2-3), kan vedvare i mer enn fem år etter seponering
 - Gestagentillegg nøytraliserer økningen, kontinuerlig gestagen reduserer cancer mammae
 - HT i 5-15 år, ca 30 % økt risiko, gjelder lokalisert og ikke metastasert cancer mammae
 - Økningen synes ikke å øke mortalitet, flere studier viser lavere dødelighet blant østrogenbrukere
 - HT synes å gi samme relative risiko hos de med familiær risiko. Endringen i absolutt risiko blir likevel større på grunn av høyere bakgrunnsrisiko
 - WHI-studien viste at det først var en signifikant økning etter fem år med østrogen/gestagen, men ingen øket risiko før etter 10 år med østrogenmonoterapi
 - Lokal behandling er ingen kontraindikasjon, bortsett fra ved nyoppdaget cancer mammae eller ved aromatasebehandling.
- **Kolorektal cancer**
 - 20-30 % redusert risiko (mer enn 30 studier) for diagnose og 10-20 % redusert risiko for dødelig sykdom, spesielt ved kombinasjonsbehandling
- **Ovarialcancer**
 - Sprikende resultater, lett øket eller uendret risiko
- **Andre cancerformer**
 - Ikke holdepunkt for endret risiko
 - HT reduserer total dødelighet hvor kvinnen er < 60 år, uendret dødelighet hos brukere > 60 år (én metaanalyse)

Osteoporose

- Norske kvinner toppe statistikken over osteoporosebetingete frakturer, insidensen økende. Ikke sikre kriterier for å identifisere de som har så høy risiko at primærprofylakse bør startes
- Mosjon reduserer ikke bentapet, men kan bedre balansen og derved beskytte mot traumer og brudd
- 1000 mg kalsium og 800 IE vitamin D daglig anbefales postmenopausale, basisbehandling hos eldre med påvist osteopeni eller osteoporose
- Bisfosfonater førstevalg ved etablert osteoporose, SERM (raloxifen) eller østrogen andrevalg

Muskel- og leddsmerter

- Diffuse muskel- og leddsmerter er vanlig. Det er denne type plager østasiatiske kvinner primært forbinder med overgangsalderen. Noen opplever bedring av HT, men ingen effekt på reumatiske plager

Urogenitale symptomer

- Det urogenitale østrogenmangelsyndrom omfatter atrofi av slimhinnene i vagina og uretra/blære, med ulik grad av vaginal tørrhet og kløe, dyspareuni og utflod

- Atrofien i uretra/blære kan være årsak til residiverende urinveisinfeksjoner, dysuri, eller urgency
- Lokal østrogenbehandling - god effekt
- Lokal østrogen kan forebygge urinveisinfeksjon
- Ved ren stressinkontinens - tvilsom effekt

Hud

- Tykkelsen på epidermis avhengig av østrogener, ved bortfall blir huden tørr, flasser lettere og mer rynkete
- Relativ overvekt av androgener kan gi økt håravfall samtidig som hårveksten stimuleres andre steder, f.eks. på haken

Sentralnervesystemet

- Østrogen aktiverer CNS, progesteron hemmer aktiviteten

Alzheimer/CNS

- Effekter av HRT
 - Epidemiologiske og kliniske studier viser økt kognitiv funksjon ved Alzheimer, samt redusert risiko for å utvikle sykdommen (Leisure World Study)
 - Kontrollerte studier ikke vist samme positive effekt. Noen viser at tidligere og langvarig HT kan redusere risikoen, men ingen fordel med pågående behandling ved behandlingsvarighet under 10 år
 - Usikkert mht. langtidseffekt
 - Mange spørsmål vedrørende østrogenbruk er uavklart

Psykologiske forhold

- Ikke økt risiko for depressive lidelser
- Faktorer som PMDD (*premenstruell dysphoric disorder*) og Menstrual Coping Style (håndtering av menstruasjon) ser ut til å predikere humørsvingninger og redusert psykisk velvære i klimakteriet
- Østrogen har effekt på adrenerge, serotonerge og dopaminerge systemer
- Serotoninnivået økes til premenstruelle nivåer hos postmenopausale ved østrogen-behandling, derved økes psykisk velvære
- Pga østrogenets positive effekt på hjerne, hjerte/kar, muskulatur, ledd, ben, slimhinner bedres ofte livskvalitet