
Gestagentillegg ved østrogenbehandling i klimakteriet

LEGEMIDLER I PRAKSIS

OLE-ERIK IVERSEN

Email: oeiv@haukeland.no
Kvinneklubben
5021 Haukeland Sykehus

Østrogensubstitusjonsbehandling i og etter klimakteriet gir god lindring av vegetative besvær, og i en rekke observasjonsstudier er det óg vist redusert risiko for koronarsykdom og osteoporose. Fordi vedvarende østrogenbehandling gir stimulering av endometriet og økt risiko for endometriecancer, har man de siste 20 år anbefalt gestagentilskudd. I anbefalte doser og anbefalt varighet gir det god endometriebeskyttelse, men behandlingen er forbundet med enkelte ulemper.

I denne artikkelen gis et oppdatert syn på praktiske sider ved gestagentillegget, bl.a. basert på en svensk-norsk ekspertkonsensusuttalelse (1).

Østrogensubstitusjonsbehandling for klimakteriebesvær ble vanlig fra 1960-årene. Etter 1975 kom en rekke rapporter som viste at slik behandling økte risikoen for endometriecancer 2 – 3 ganger. De fleste undersøkelsene var basert på bruk av konjugerte østrogener, som er vanlig i USA. Dette er et preparat som inneholder ekvilliner og ekvillinmetabolitter, utvunnet fra gravide hoppers urin. Det har ikke vært registrert i Norge. Tilsvarende risikoøkning er også vist for østradiol, som er mer vanlig i Europa. Til tross for økt insidens av endometriecancer har det ikke vært holdepunkter for å hevde at dødeligheten er økt. Fordi endometriecancer er en relativt sjelden tilstand, er den absolutte risikoen ikke stor. Basert på norske forhold vil en dobbelt risiko for norske kvinner i alderen 50 – 60 år tilsvare en økning fra ca. 0,5 til ett tilfelle per 1 000 kvinner per år.

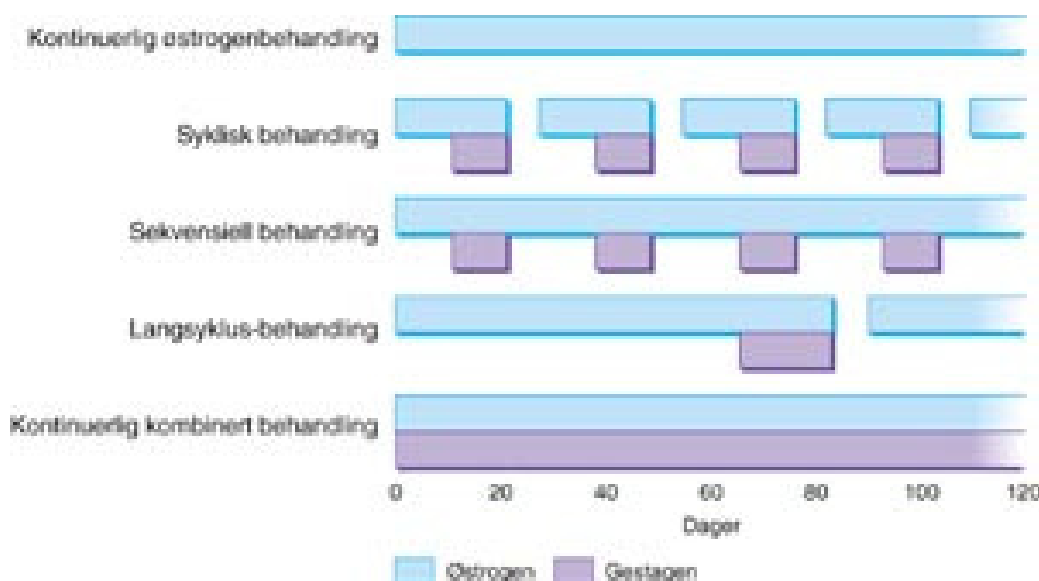
Fra slutten av 1970-årene har det vært anbefalt å kombinere østrogen med gestagener for å motvirke den økte risikoen for hyperplasi og cancer. Rapporter fra tidlig i 1980-årene viste ganske snart at det var færre tilfeller av endometriehyperplasi med kombinasjonsbehandling. Dette er også vist senere i

epidemiologiske studier med cancer som endepunkt (2). Da gestagener i noen grad kan ha androgene effekter på lipider og lipidmetabolisme, var det en viss bekymring for at dette kunne motvirke østrogenenes gunstige effekt på koronarsykdom. Senere studier har vist at denne bekymringen ikke har slått til, idet det synes å være samme effekt av kombinasjonsbehandling som av østrogen alene.

Effekt av gestagen på endometriet

De viktigste antiøstrogene effektene av gestagen på endometriet er å hemme DNA-syntese og øke aktiviteten av enzymet 17-beta-dehydrogenase. Dette konverterer østradiol til østron, som er mindre potent. Videre er effekten å nedregulere østrogen- og progesteronreseptorer, virke antimitotisk og øke østrogensulfokinase, som konverterer østron til østronsulfat (3). Morfologiske kriterier for gestageneffekt er økt kjertelhøyde og -diameter samt desiduale forandringer i stroma.

Gestagendoser og behandlingsvarighet



Figur 1 Skjematisk oppsett av ulike måter å dosere østrogen og gestagen

De påvisbare gestageneffektene vil være avhengig av gestagentype, dose, behandlingstid og administrasjonsform. Det er også differensiert effekt på selve endometriet, endometriestroma og kar. I faste kombinasjonspreparater registrert i Norge brukes noretisteron og norgestrel. Dessuten brukes gestagener som separate preparater inneholdende medroksyprogesteron (MPA) og noretisteron. En viss erfaring foreligger også med lokal applikasjon i endometriet via hormonspiral inneholdende levonorgestrel (4). Det har vært ulike måter å gi gestagen på (fig 1). Basert på en metaanalyse (2) ansees det nå å være behov for minst ti dagers gestagenbehandling når det gis syklisk eller sekvensielt månedlig. Registrerte kombinasjonspreparater i Norge tilfredsstiller dette kriterium, både der østrogen gis alle dager (sekvensiell

behandling) og der det er en ukes opphold hver måned (syklisk behandling). Det har vært vanlig praksis på grunn av ubehag med månedlige blødninger å tilføre gestagen sjeldnere, for eksempel hver 3. måned. Det er da behov for minst 14 dagers behandling (medroksyprogesteron 10 mg/dag) (1). Det er faste kombinasjonspreparater også for dette, men ingen er til nå registrert i Norge. Det har også vært praksis å gi gestagener sjeldnere (hver 4. – 6. måned), men det må konkluderes at sikkerheten vedrørende endometriebeskyttelse ikke er tilstrekkelig dokumentert ved så sjelden bruk (1). For å unngå månedlige blødninger kan man fra 1 – 2 år etter menopausen benytte seg av kontinuerlig kombinert gestagentilskudd. Dersom man starter denne form for behandling tidligere, er der en uakseptabelt høy

forekomst av blødningsforstyrrelser. Gestagentilskuddet kan gis peroralt eller transkutan, eventuelt med peroral eller transkutan østrogentilførsel og lokalt gestagen via hormonspiral. Sikkerheten ved disse regimer baserer seg på studier der forekomsten av endometriehyperplasi er endepunkt fordi insidensen av endometriecancer er for lav til at studier med cancer som endepunkt er praktisk gjennomførbare.

Fordeler med gestagentillegg

Det viktigste er den antiøstrogene effekten, som gir beskyttelse mot endometriehyperplasi og cancer. Perimenopausalt vil syklisk/sekvensiell behandling også være gunstig ved irregulære blødningsmønstre, som ofte skyldes anovulasjon og progesteronmangel. Det er mulig at gestagenet har en tilleggseffekt på østrogenets beinsparende effekt.

Ulemper ved gestagenbehandling

Den sykliske eller sekvensielle gestagenbehandling vil gi månedlige seponeringsblødninger hos de aller fleste. Mange kvinner vil med tiden oppfatte det som en ulempe i forhold til blødningsfri substitusjonsbehandling. En viss hemming av østrogenets gunstige lipidpåvirkning synes ikke å ha gitt ugunstig effekt vedrørende kardiovaskulær sykdomsrisiko, selv om det er teoretisk mulig. Der er individuell følsomhet for andre gestagene bivirkninger, men det er kjent at humøret kan påvirkes ugunstig, og noen kan få symptomer på premenstruell tensjon (PMS). Høye doser gestagen er kjent å kunne gi appetittøkning og væskeretensjon. I aktuelle doser er dette problemet mindre, men kan ikke helt utelukkes. Mastalgi er også kjent og er doseavhengig, og enkelte kan synes at den sykliske behandlingen er ubehagelig. Acne og hirsutisme er rapportert, i noe større grad med levonorgestrel og noretisteron enn med medroksyprogesteron. Nye gestagener (desogestrel, gestoden og norgestim) har mindre androgen effekt, men foreligger ikke ennå i aktuelle preparater. Gestagentillegget i dagens preparater synes ikke å påvirke hemostase, blodtrykk eller venøs tromboserisiko. Initiale rapporter fra 1980-årene indikerte at østrogen pluss gestagen reduserte risikoen for mammacancer. Senere studier har imidlertid ikke kunnet bekrefte dette. I en

omfattende reanalyse av 51 epidemiologiske studier var det totalt sett relativt få pasienter og kontrollpersoner som hadde fått kombinasjonsbehandling, men det syntes ikke som risikoøkningen var forskjellig for østrogen og østrogen pluss gestagen (5). Det er vist at gestagen påvirker mamma kjertel vev forskjellig fra endometriet. Av den grunn har det vært inte

resse for kombinasjonsbehandling og risikoen for mamma cancer. I noen helt ferske studier var det indikasjon på at østrogen pluss gestagen gav høyere risiko for mamma cancer enn østrogen alene. Funnene er ikke konsistente med andre epidemiologiske undersøkelser, heller ikke kan man si om syklisk/sekvensiell behandling skiller seg fra kontinuerlig kombinert behandling. Risikoøkningen er vist bare for lokalisert, men ikke avansert sykdom. Noe overraskende er det rapportert lavere risiko for letalitet av mamma cancer blant østrogenbrukere. I lys av nyere undersøkelser er det rimelig kontinuerlig å foreta kostnad-nyttevurdering av gestagentillegget.

Lokalbehandling

Med lokalbehandling i denne forbindelse menes østrogener doser som kun har effekt på urogenital atrofi og relaterte symptomer. Behandlingen kan gis enten transvaginalt med østriol, østradiol, dienestrol (krem, vagitorier, vaginalring) eller peroralt (østrioltabletter). I aktuelle doser har vaginalapplikasjon vært antatt ikke å gi stimulering av endometriet (6). Peroral behandling har vært mindre studert, men i en publisering fra 1999 (7) fant man økt risiko både for hyperplasi og cancer ved peroral behandling med østriol i anbefalt dose. Den relative risiko var bare økt for cancer med god prognose (høyt differensierte karsinomer med overflatisk infiltrasjon), og var 1,7 og 3,0 etter henholdsvis kortere og lengre behandlingstid enn fem år. Dette er den første rapporten som viser en slik sammenheng. Da det dreier seg om en observasjonsstudie som foreløpig ikke er bekreftet av andre, må funnet betraktes som hypotesegenererende. Det betyr at det ikke er grunn til å gi studien praktisk-kliniske konsekvenser utover økt oppmerksomhet ved blødninger, for øvrig på linje med det som er vanlig hos postmenopausale som ikke får østrogen substitusjonsbehandling (8). Studien understreker for øvrig det allmenne prinsipp at man skal tilstrebe laveste effektive dose, hvilket i denne forbindelse betyr transvaginalbehandling. Det er ikke grunn til å anbefale gestagentilskudd i denne sammenheng, heller ikke ved peroral behandling (8).

Tamoksifen og tibolon

Det er vist at antiøstroget tamoksifen har en viss østrogen effekt på endometriet, og at endometrietykkelsen hos kvinner som får dette midlet, er høyere enn hos kontrollpasienter (9). Selv om det er økt risiko for endometrie cancer i denne populasjonen (relativ risiko ca. 2), er den absolutte risiko lav (ca. to per 1 000 kvinner per år) (10). Av den grunn har det vært vurdert om disse pasientene skulle ha spesiell overvåking med endometrie biopsi eller vaginal ultrasonografi, alternativt gestagenbehandling

(10). Da de få pasientene som utvikler malignitet synes å ha symptomer, er det foreløpig ikke grunn til å anbefale spesiell overvåking eller behandling med gestagener, men man må være påpasselig med utredning av pasienter med symptomer (spesielt blødning). Tibolon er et syntetisk steroid med både østrogen og gestagen effekt. Det virker ikke stimulerende på endometriet, og gestagentillegg er derfor ikke påkrevd. Behandlingen bør ikke starte før tidligst ett år etter menopause.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

- Gestagentillegg gir fullgod beskyttelse mot utvikling av endometriehyperplasi og endometriecancer
- De første 1 – 2 år etter menopausen anbefales gestagentillegg i minst ti dager hver måned
- Kvinner som har fått fjernet livmoren eller bare får lavpotent østrogen (østriol) for lokalsymptomer, anbefales ikke gestagentillegg

LITTERATUR

1. Wærsted A, Beerman B, red. Workshop. Gestagens as additions to estrogen treatment in the menopause. Oslo: Statens legemiddelkontroll, Läkemedelsverket, 2000.
2. Grady D, Gebrecksadic T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304 – 13.
3. Iversen OE. The effect of progestogens on the endometrium. I: Wærsted A, Beerman B, red. Workshop. Gestagens as additions to estrogen treatment in the menopause. Oslo: Statens legemiddelkontroll, Läkemedelsverket, 2000: 25 – 9.
4. Rønnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 716 – 21.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047 – 59.

6. Vooijs GP, Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal ointment treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 101 – 6.
 7. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R et al. Low-potency oestrogen use and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824 – 8.
 8. von Schoultz B, Nilsson K, Victor A. Östriol och endometriecancer. Information från Läkemedelsverket 1999; 8: 4.
 9. Love CDB, Muir BB, Scringeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050 – 4.
 10. Barakat RB. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifene for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1867 – 8.
-

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. desember 2025.