

FRÅGENUMMER: 2690-2692
FRÅGEDATUM: 2012-01-02
SKRIFTLIGT SVAR: 2013-02-20

Till

Karin Sundfeldt

Läkemedel

Progesteron

Gäller

Terapi / dokumntation

Fråga

- 1.) Har progesteron samma endometrieskyddande effekt som gestagen när den ges som hormone replacement therapy till postmenopausala kvinnor?
- 2) Enl. den stora WHI studien från USA så gav ett tillskott av gestagen riskökning för bröstcancer. Påverkar även progesteron risken för att utveckla bröstcancer?
- 3) Hur ska progesteron bäst administreras? Vaginalt eller per oralt? Sekventiellt eller kontinuerligt?

Bakgrund

Enligt frågeställaren uppstår av och till en diskussion på avdelningen, oftast påkallad av patientförfrågningar angående vad som vardagligen kallas för bioidentiskt eller naturligt hormon för ersättning vid klimakteriet. Som östrogen vid HRT (hormon replacment therapy) kan det naturliga 17 β -östradiol användas. För den gestagena effekten används framför allt syntetiskt progesteron (gestagen) i olika beredningsformer för HRT vid klimakteriet. Vidare nämner frågeställaren att: ”Det finns vaginalt progesteron som bara används vid IVF. I Stockholm finns en privat klinik Hormonelle som använder vagitorier progesteron 400mg, extempore beredning från Apoteket och licenserat tabl progesteron 100 mg/tabl.”

Tack för din fråga!

Då begreppet gestagener/progestagener skiljer sig i definition mellan olika källor kommer svaret nedan följa nomenklaturen för progesteron och dess syntetiska varianter rekommenderad av North American Menopause Society. Nomenklaturen är definierad i löpande text.

Svar

Progestagener definieras som substanser vilka omvandlar östrogenuppbyggt endometrium till ett sekretoriskt endometrium och de delas in i naturliga, vilken innefattar endast progesteron, och syntetiska, även kallade progestiner. Den sistnämnda gruppen inbegriper ett flertal olika syntetiska varianter vilka är strukturellt relaterade till antingen progesteron eller testosteron. De strukturella olikheterna mellan progestagenerna ger upphov till skillnader i biologisk aktivitet, både farmakokinetiskt och farmakodynamiskt. Ett exempel på en mycket viktig farmakodynamisk skillnad är att progesteron, till skillnad från några av progestinerna, inte kan binda till androgen receptorn och därmed inte orsaka androgena bieffekter. Affiniteten till androgenreceptorn skiljer sig dock mellan de olika progestinerna. För mer detaljerad information om farmakodynamik och kinetik mellan olika progestagener se review [1].

Till skillnad från de flesta progestiner har progesteron en mycket låg biotillgänglighet, under 5% av en oral dos väntas nå cirkulationen. Detta beror på en mycket hög första passagemetabolism i levern men också på ett dåligt upptag då progesteron administreras i kristallin form. Om progesteronkristallen först bryts ned till små partiklar, mikroniseras, ökar absorptionen markant. Halveringstiden varierar mellan olika progestagener från 8 timmar till över 50 timmar. För progesteron hamnar denna siffra på 16-18 timmar. [1]

Progesteron, fördelar och risker jämfört med progestiner

Litteraturen är mycket sparsam vad gäller kliniska studier vilka direkt jämför progesteron med olika progestiner. Några mindre randomiserade studier och prospektiva kohorter har dock publicerats och redovisas nedan.

Endometriskyddande effekt av progesteron och gestagener.

Östrogenbehandling ökar risken för endometrie-cancer men minskar risken till normal nivå eller lägre om östrogenbehandlingen kombineras med progestagener. [2] I PEPI-studien (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) jämfördes endast östrogen med östrogen i kombination med MPA (medroxyprogesteronacetat), givet antingen kontinuerligt eller sekventiellt, och östrogen i kombination med mikroniserat progesteron. Studien visade en likvärdig skyddande effekt på endometriet i samtliga progestagen-behandlingsgrupper. [3]

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (n=115474) visade på en ökad endometrie-cancer risk vid behandling med östrogen. Risken var lägre vid tillägg med progestagen, även om de olika progestagenerna skiljde sig åt. Minst skyddande effekt hade mikroniserat progesteron. Författarna anser dock att till följd av det låga antalet progesteronanvändare kommer ytterligare studier behövas [4]

Riskökning för bröstcancer vid behandling med progesteron

Flera studier har belyst risken för att utveckla bröstcancer vid behandling med hormone replacement therapy, däribland flertalet case-control studier och kohorter vilka har visat en ökad risk för bröstcancer vid östrogenbehandling ensamt eller i kombination med en progestagen [5]. Den stora (n>16000) randomiserade studien Women's Health Initiative (WHI) visade en association mellan behandling med östrogen i kombination med MPA och ökad incidens av invasiv bröstcancer och mortalitet i bröstcancer. Studien var dock begränsad till behandling med MPA [6] och utöver WHI studien har inga andra stora randomiserade studier rörande progestagener och bröstcancerutveckling återfunnits.

I den franska kohortstudien E3N undersöktes olika gestageners inverkan på risken för att utveckla bröstcancer. I denna framkom att östrogen ensamt uppvisade en liten ökad relativ risk RR=1,29 {1,02-1,65} men i kombination med progesteron alternativt dydrogesteron uppvisades ingen ökad relativ risk för utveckling av bröstcancer (östrogen med progesteron RR=1,00 {0,83-1,22} alt med dydrogesteron RR=1,16 {0,94-1,43}). Övriga undersökta progestiner i kombination med östrogen uppvisade en ökad relativ risk för bröstcancer och den sammanslagna relativa risken för dessa progestiner var 1,69 {1,50-1,91}. Två år efter avslutad kombinationsterapi kunde inte längre någon skillnad i relativ risk ses mellan olika kombinationsterapier. [7]

I en mindre (n=77) prospektiv randomiserad studie jämfördes behandling med kombinationen konjugerat ekvint östrogen och MPA med kombinationen percutant östrogen och oralt mikroniserat progesteron. Behandlingen pågick under endast två månader och föregicks samt avslutades med bröstbiopsier. Medan behandlingen med syntetiskt hormon inducerade en ökad proliferation av bröstepitelceller, kunde en dylik induktion av proliferation inte ses i gruppen

som behandlats med percutant östrogen i kombination med progesteron. [8] Eftersom även östrogenet skiljde sig mellan grupperna går det inte dra någon direkt slutsats om progesteronets inverkan på resultatet. Studiens korta behandlingstid och dess mätning av proliferation av bröstepitel som en markör för ökad risk för bröstcancerutveckling är ytterligare orsaker till att en konklusion angående progesteronets effekt på bröstcancerutveckling är svår att dra från studien.

Påverkan på hjärtkärl vid behandling med progesteron

Inga långtidsstudier där progesteron och progestiner jämförs med avseende på insjuknande i kardiovaskulär sjukdom har återfunnits. Det finns dock jämförande studier på några kardiovaskulära riskfaktorer, däribland PEPI studien i vilken patienter behandlade med progesteron hade högre HDL-kolesterolnivåer än de med MPA. Progesteron och de mindre androgena progestinerna skulle också kunna ha en mer positiv inverkan på hemostatiska systemet (mindre trombosbenägenhet). För mer information angående progesteron och progestiners påverkan på hjärtkärlsjukdom se review av Stanczyk et al. [1].

Administration av progesteron (vaginalt/peroralt, sekventiellt/kontinuerligt)

Endast en studie som jämför vaginal med oral administrering av progesteron har återfunnits. I studien testades vaginal och oral administrering av progesteron i två olika doser, 100 och 200 mg per dag under 11 dagar per 28 dagars cykel tillsammans med transdermal östrogenbehandling. Ingen skillnad mellan grupperna i tjocklek på endometriet kunde påvisas. Däremot sågs en bättre blödningskontroll hos de som behandlades med vaginalt progesteron och amenorrhé var mer frekvent hos kvinnor i högdosgruppen [9].

Mindre studier som testat olika former och koncentrationer av mikroniserat progesteron via vaginal administrering har publicerats de senaste tio åren [10-13]. Intresset för vaginala beredningar beror på att vaginal administrering av progesteron har visat sig ge högre koncentrationer i endometriet och lägre i cirkulationen än vid oral administrering. Detta tros bero på det rika vaskulära nätverket kring endometriet varvid progesteronet absorberas i uterus och endometriet, vilket leder till hög uterin förstapassageeffekt (för review se [14]). I studierna leder kontinuerlig administrering av vaginala progesteronkapslar [10] eller progesterongel [11,12] till endometriatrofi och behandlingen med vaginala kapslar påvisade även avsaknad av hyperplaci trots östrogenbehandlingen [10]. I en icke randomiserad studie vilken fokuserade på blödningsbenägenheten ledde sekventiell behandling med 4% progesterongel som förväntat till bortfallsblödning medan kontinuerlig behandling ledde till amenorrhé hos 80% av kvinnorna [13]. Ingen av grupperna hade ökad tjocklek av endometriet jämfört med baseline.

Sammanfattning

Kunskapen kring progesterons effekt och bieffekter i jämförelse med olika progestiner är idag mycket begränsad. Även om det finns studier som stöder att progesteron har en endometrieskyddande effekt vid HRT, tyder en studie på att progesteronets skyddande effekt är lägre än för många progestiner. Samtidigt finns data som pekar åt att progesteron skulle kunna ha en lägre risk för utveckling av bröstcancer och ha en mer fördelaktig profil gällande kardiovaskulära riskfaktorer än de mer androgena progestinerna. Några större randomiserade studier har dock inte återfunnits och den data som finns idag är därför inte konklusiv.

Progesteron har en låg biotillgänglighet på grund av hög första passagemetabolism och flera små studier med vaginala beredningar har därför genomförts vilka ökar effekten på endometriet samtidigt som det systemiska upptaget minskar. Litteraturen är dock idag allt för sparsam för att kunna konkludera progesteronets roll i HRT och de regionala terapiråden för HRT är därför progestiner förstahandsval.

Sara Sjöberg / utredare
Leg Apotekare, Med Dr

Magnus Axelsson / kontrasignerare
Specialistläkare i Klinisk farmakologi, Med Dr

Referenser

- (1) Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocr Rev.* 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
- (2) Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.
- (3) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996 Feb 7;275(5):370-5.
- (4) Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010 Dec 15;172(12):1394-403.
- (5) Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Apr 4;104(7):517-27.
- (6) Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010 Oct 20;304(15):1684-92.
- (7) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan;107(1):103-11.
- (8) Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, Söderqvist Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1188-91
- (9) Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Savoia F, Bifulco G, Nappi C. Transdermal estradiol and oral or vaginal natural progesterone: bleeding patterns. *Climacteric.* 2010 Oct;13(5)
- (10) Cicinelli E, de Ziegler D, Alfonso R, Nicoletti R, Bellavia M, Colafiglio G. Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study. *Fertil Steril.* 2005 Jun;83(6):1859-63
- (11) Noé G, Sitruk-Ware R, Zegers-Hochschild F, Variano B, Montero JC, Arriagada P, Li A, Stanczyk FZ, Felix JC, Mishell DR, Croxatto HB. Endometrial effect of progesterone delivered by vaginal rings in estrogen-treated postmenopausal women. *Climacteric.* 2010 Oct;13(5):433-41.

(12) Cicinelli E, de Ziegler D, Galantino P, Pinto V, Barba B, Morgese S, Schonauer S. Twice-weekly transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):556-60.

(13) de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Bulletti C Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. *Hum Reprod.* 2000 Jun;15 Suppl 1:149-58.

(14) Cicinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr;22(2):391-405.

ATC-kod/ Generiskt namn

G03DA04 / Progesteron