



Vaihdevuosisoireiden hoito perusterveydenhuollossa

NASY AKATEMIA 18.11.2024 Jaana Seikkula , LT oyl, Naistentaudit ja Synnytukset, Sairaala Nova





▼
*Lainaus v
1887:*

”The ovaries, after long years of service, have not the ability of retiring in graceful old age, but become irritated, transmit their irritation to the abdominal ganglia, which in turn transmit the irritation to the brain, producing disturbances in the cerebral tissue exhibiting themselves in extreme nervousness or in an outburst of actual insanity”

Munasarjan ikääntyminen

Stages	-5	-4	-3b	-3a	-2	01	0	+1	+2a	+2b
Phase	Reproductive				Transition		FMP	Post Menopause		
Clinical profile	Fertile	Fertility problems for some	• Fertility problems • Menstrual irregularity • Occasional VMS		• Fertility problems • Menstrual irregularity • VMS are common			• VMS are common • Declining bone density		• Improving VMS in many • Worsening GUSM symptoms • Worsening risk for osteoporosis, cardiovascular disease
Biochemical finding	• Normal AMH & inhibin • Low FSH	• Normal AMH & inhibin • Low FSH	• Declining AMH • Declining inhibin • Rising FSH		• Low or undetectable AMH & inhibin levels • High FSH			• High FSH • AMH & inhibin undetectable		• Stable FSH • AMH & inhibin undetectable • Slight decline in FSH • AMH & inhibin undetectable
Ultrasound findings	Adequate AFC >>8		Decline in AFC		Few antral follicles			Occasional antral follicle		

AMH: Antimüllerian hormone
 FSH: Follicle stimulating hormone
 AFC: (Antral follicle count)
 AMS: Vasomotor symptoms
 GUSM: Genitourinary Syndrome of Menopause
 FMP: Final menstrual period

- Menopausi: viimeiset kuukautiset n 51-v (44-56)
 - 1% <40v → enneaikainen munasarjatoiminnan hiipuminen
- Fertiliiteetti heikkenee merkittävästi n 10v ennen menopaussia, ehkäisyä suositellaan virallisesti menopaussiin saakka
- Premenopausaaliset oireet voivat alkaa useita vuosia ennen menopaussia
- MP:n jälkeen estrogeenitaso romahtaa, munasarjat tuottavat vielä androgeeneja
 - Konversio estrogeeniksi, erityisesti rasvakudoksessa
 - Merkittävästi lihavilla estrogeenitasot korkeammat -> kohtu- ja rintasyöpäriski koholla

Perimenopaus

- Keskimäärin 46v, kestää 5v
- Kuukautiskierto ensin lyhenee, ennen menopaussia usein pitkittyy
 - Kierto >42pv ennustaa menopaussia 1-2v sisällä
 - Vain 10% ei kiertohäiriötä ennen MP
- Vaihdevuosi- tai PMS-oireet painottuvat usein luteaalivaiheeseen (loppukiertoon)
- FSH- tasot vaihtelevat suuresti, ei tarvetta mitata

ELÄMÄNLAADULLISET HAITAT JA OIREIDEN HOITO

- Hoidolla tasataan hormonitason vaihteluita.
 - Ei vaikutusta pitkäaikaisriskeihin kuten menopaussioireiden hoito

Vaihdevuodet

Elämänlaadulliset haitat

- Km 4-5v, voivat kestää >10v
 - Vasomotoriset oireet -> yleisin haittava oire
 - Mielialaoireet
 - Nivelkivut
 - Unihäiriöt
 - Tykyttely
 - Urogenitaaliatrofia

Terveysriskit

- Kardiovaskulaaririskit
- Osteoporoosi
- Rasvakudoksen lisääntyminen
- Metaboliset sairaudet

Osuvat usein elämän murroskohtaan

- Perhe-elämän muutokset



Vaihdevuodet ja elämänlaatu

- Kuumat aallot
 - >50% (peri)menopauksissa kokee kuumia aaltoja
 - 50% kestää 4-5v
 - 10% 15v
 - Muutamasta sekunnista minuutteihin
 - Hien erityys voi lisääntyä
 - Stressi, tietyt ruoka-aineet, kuuma ympäristö provosoi
 - Usein yöpainotteista
 - Unenlaatu kärsii
- Seksuaalisuus
 - Merkityksellinen usealle ikääntyvälle naiselle
 - Hormonaaliset muutokset voivat lisätä haluttomuutta.
 - Hormonikorvaushoito voi olla hyödyllinen
 - Emättimen limakalvot atrofioiduvat estrogeenin puutteesta
 - Kuivuus, kirvely, yhdyntäkivut, verenvuoto
 - Paikallishoito estrogeenilla tehokas

Vaihdevuodet ja elämänlaatu

■ Urogenitaaliatrofia

- Vaginan ja uretran limakalvot ohenevat
 - Kutina, polttaava kipu, kirvely, dyspareunia
 - Verinen vuoto
 - Dysuria, ponnistusvirtsaankarkailu, tihentynyt virtsaamisen tarve
 - Virtsainfektioherkkyys

Paikallisestrogeeni tehokas palauttamaan limakalvojen hyvinvoinnin ja käytännössä turvallinen kaikille

- Oireet alkavat helpottaa kuukaudessa, emättimen atrofia korjaantuu 6-12 kk aikana
- Säännölliset yhdynät ehkäisevät atrofiaa ja tehostavat paikallishoidon vaikutusta parantamalla genitaalialueen verenkiertoa



Vaihdevuodet ja elämänlaatu

■ Mielialamuutokset

- Masennus yleisempää nuoruudessa kuin keski-iässä
- 15% jonkinlaisia mielialaoireita
- Väsymys, hermostuneisuus, ärtyisyys usein kuvattuja oireita
- Tavanomaisempaa jos aiempi PMS, ahdistuneisuus tai runsaat vasomotoriset oireet ja unihäiriöt
- Unihäiriöt tavallisia

TAULUKKO 1.

Omahoito-ohjeita vaihdevuosisoireiden hoitoon

Suositus	Perustelu ja ohjeistus
Säännöllinen ja monipuolinen liikunta siten, että viikon liikunta-annokseen sisältyy sekä kevyttä liikuntaa että teholiikuntaa	Säännöllinen, monipuolinen liikunta ylläpitää verenkiertoelimistön ja lihasten kuntoa. Hengästyttävä ja hikoiluttava teholiikunta parantaa kuntoa ja lihasvoimaa. Ei ole vahvaa näyttöä siitä, että liikunta varsinaisesti poistaisi hikoilu- tai muita vaihdevuosisoireita, mutta muita kehon fysiologisia muutoksia liikunnalla voidaan vähentää. Lisäksi liikunnalla on todettu olevan positiivinen vaikutus mielialaan ja elämänlaatuun.
Kuumia aaltoja laukaisevien ruokien ja juomien välttäminen	Ruoka-aineiden yhteydestä vaihdevuosisoireiden esiintymiseen on vain niukasti tutkimustietoa. Jotkut ruoat, kuten kovin makeat, suolaiset, kuumat ja voimakkaasti maustetut ruoat, sekä kahvi, tee, alkoholi ja kolajuomat voivat laukaista kuumat aallot.
Laihduttaminen ja painonhallinta	Ylipaino on kuumien aaltojen riskitekijä, joten painon pudotus voi tuoda helpotusta oireisiin. Toisaalta painonpudotus ja -hallinta on vaikeaa ja voi aiheuttaa henkistä kuormaa, joka lisää vaihdevuosiin liittyvää mielialan mataluutta. Painonpudotukseen tulisikin siksi tarjota aktiivista tukea terveydenhuollosta, ettei siitä muodostu tarpeetonta henkistä lisäkuormaa.
Tupakoinnin lopettaminen	Tupakointi lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä sekä vanhentaa ihoa ja heikentää ääreisverenkiertoa.
Paikallisvalmisteiden käyttö	Limakalvo-oireita voi helpottaa kosteuttavilla voiteilla ja ihoöljyillä sekä ilman reseptiä ostettavilla paikallisestrogeeneilla.
Rentoutusharjoitukset	Mielen- ja kehonhallintaa kehittävän harjoittelun on todettu hieman vähentävän kuumien aaltojen haitta-astetta. Itsensä rentouttaminen kuumien aallon aikana luultavasti vähentää sen voimakkuutta. Mindfulness-harjoittelu voi helpottaa oireiden sietämistä, vaikkei poistaisikaan niitä.
Viilentymiskeinot, esim. tuuletus, viileät suihkut, kevyt yöasu, makuuhuoneen viilentäminen	Kuumat aallot aiheutuvat kehon lämmönsäätelyjärjestelmän toimintahäiriöstä, jolloin keho reagoi voimakkaasti jo pieneen lämpötilan vaihteluun. Siksi ympäristön ja kehon viilentäminen voi ehkäistä kuumien aaltojen syntyä.

Lääkkeettömät hoitomenetelmät

TAULUKKO 2.

Ennen hormonihoidon aloittamista huomioitavat asiat

Mitä yleis- ja työterveyslääkärin tulee ottaa huomioon

Verenpaine, verensokeri ja kilpirauhasarvot ovat hoitotasapainossa

Rinnat ovat palpoiden normaalit

Gynekologisessa tutkimuksessa ei todeta poikkeavaa

Tukostaipumus on anamneesin perusteella poissuljettu

Seulontaohjelmissa rintojen kuvantaminen on normaali ja kohdunkaulan näytteessä ei ole syöpäepäilyä

Ei todeta vasta-aiheita, joita ovat rintasyöpä tai muu estrogeeniriippuvainen syöpä, epäselvä emätinvuoto, vaikea maksasairaus, sairastettu syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai todettu tukostaipumus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), aivoinfarkti, systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja sydämen vajaatoiminta

HRT:n hyödyt

- Naiset pelkäävät rintasyöpää, mutta kuolevat kardiovaskulaarisairauksiin.
 - 1 neljästä naisesta kuolee kardiovaskulaarisairauksiin (USA)
 - 1 kahdeksasta naisesta kuolee rintasyöpään (USA)
- Estrogeenilla suojavaikutus terveisiin valtimoihin.
HRT aloitettava ennen ateroskleroottisten muutosten kehittymistä
- Vähentää kokonaiskolesterolia, nostaa HDL pitoisuutta
 - Oraalisella vaikutus merkittävämpi
 - Triglyseridit nousevat oraalilla estrogeenilla, laskevat transdermaalilla



HRT:n hyödyt

- Vähentää riskiä viskeraalirasvan lisääntymiselle, insuliiniresistenssiä ja DM 2
- Estrogeenilla hyötyvaikutuksia hermoston suojamekanismiin
- Pitkässä käytössä (>10v) suojaa mahdollisesti Alzheimerin taudilta
 - Primääripreventio, hoito aloitettava varhaisessa menopauksissa
- Vähentää kolorektaalisyövän esiintyvyyttä pitkässä käytössä
- Suojaa osteoporoosilta
- Estrogeeni vähentää ikääntymiseen liittyvää kollageenin vähenemistä ja ihomuutoksia

HRT:n haitat

- Laskimotukoksen riski kaksinkertainen
 - 2 ylimääräistä tukosta/10 000
 - Suurimmillaan 1-2v hoidon aloituksesta (oraalinen)
- Oraalinen estrogeeni lisää riskiä sappikiville
- Tutkimustulokset aivoinfarktirisikin suhteen ristiriitaisia
 - **Verenpainetaudin oltava hyvässä tasapainossa!**

HRT ja rintasyöpäriski

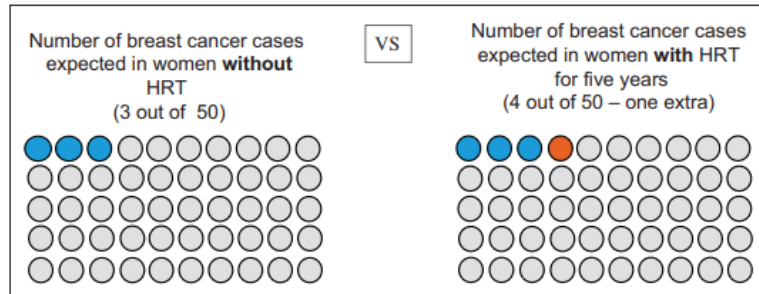


Figure 1. Icon arrays showing that for women not taking HRT, we expect 3 out of 50 to develop breast cancer between 50 and 69 years, compared to 4 women taking estrogen plus daily progestogen for five years. In other words, for one extra woman to develop breast cancer between 50 and 69 years, 50 women would need to take HRT. Of these, three would develop breast cancer anyway.

N 13% naisista sairastuu rintasyöpään

- Suurin riskitekijä sukupuoli ja ikä
- Sukutausta
- Elinikäinen estrogeenialtistus
- myöhäinen MP
- Obesiteetti

Vähäisin rintasyöpäriski liittyy pelkän estrogeenin käyttöön.

- Vain jos kohtu poistettu
- Jopa suojavaikutusta todettu!

Miedompiin progesteroni/progestiini- valmistuksiin liittyy pienempi riski

- Luonnollinen progesteroni, dydrogesteroni
- → Huomioitava mahdollisesti riittämätön endometriumien suoja ylipainoisilla!

Riski koholla vain aktiivien käytön aikana

HRT:n käyttäjillä on pienempi riski kuolla rintasyöpään (vrt never users)

Sukuhistoria ei lisää HRT:n käytön riskejä vs muu väestö

Indikaatio

▶ *Elämänlaatua
heikentävät
vaihdevuosioireet*

Kontraindikaatiot

Sairastettu rintasyöpä

Sairastettu hormoniriippuvainen gynekologinen syöpä

Sairastettu laskimotukos/keuhkoembolia

Aktiivi maksasairaus

Todettu sepelvaltimotauti, sairastettu aivoinfarkti

Hoitamaton verenpainetauti

Vaihdevuosisoireiden lääkkeellinen hoito

Vaihdevuosisoireet provosoituvat estrogeenin puutteesta

- Estrogeeni täsmähoito oireisiin
- **Jos kohtua ei ole poistettu, progestiinilisä välttämätön**

FSH mittaaminen ei ole tarpeellista

- Kuuntele potilasta
- Potilas on itseasiantuntija arvioimaan oirekuvan haitallisuutta elämänlaadulle
- **Lääkityksellä saavutettava elämänlaadun parantuminen**

Jos lääkityksellä ei vastetta, pohdi muut syyt:

- Feokromosytooma, neuroendokriiniset tuumorit, leukemia, haimakasvaimet, kilpirauhasen vajaatoiminta, uniapnea, anemia, runsas alkon käyttö, DM, HTA
- Annostelumudon vaihto tai PO + transdermaalinen
 - Ei määrättömiä annosnostoja! Yleensä max 2 mg

Transdermaalinen estrogeenin annostelu ohittaa maksan ensikierron

- Peroraaliset nostavat hyytymystekijöiden aktiivisuutta
- Transdermaalisilla vaikutus neutraali
- Ensisijaisesti: jos:
 - Tukosriski koholla, hypertriglyseridemia, obesiteetti, diabetes, hypertensio, tupakointi, aurallinen migreeni



Yhdistelmävalmisteet (kun kohtu on tallella)

- Sisältävät luonnollista estrogeenia, **progestiini-komponentti vaihtelee**
- E2 annostus 1mg tai 2mg, Femoston Contista matalaestrogeeninen 0.5mg annostus
 - Yleensä estrogeeniannostus 1 mg, <50v voi suosia 2mg
- Laastari vastaa 1 mg E2 annosta
- **Sekventiaalinen valmiste: yleensä säännölliset tyhjennysvuodot.**
 - käytössä perimenopaussissa -1 v menopaussin jälkeen
- **Jatkuvalla annostelulla pyritään vuodottomuuteen**
- Sekventiaaliset
 - Oraaliset esim Femoston 1/10, Novofem 1/1
 - Laastari: Evorel Sequi, Sequidot
- Jatkuva annostelu
 - Oraaliset: esim Cliovelle, Femoston conti, Indivina, Angeliq
 - Laastari: Evorel Conti, Estalis,
→ Laastarin voi puolittaa jolloin annosvastaavuus 0.5mg E2

Estrogeenivalmisteet

Tabletti (Progynova, Zumenon)

Suihke (Lenzetto)

**Geelit (Divigel, Estrogel,
Estrena)**

**Laastari (Estradot, ei saatavilla
nyt)**



Estrogeeniekvivalentit

50 mikrogr laastari – 2 mittatikullista Estrena geeliä-1
mg Divigel- 3 suihketta Lenzetto

Progestiivivaihto-ehdot

- Jatkuva annostelu suojaa endometriumia
 - MPA (Provera) 10mg 0.5tblx1
 - Dydrogesteroni (Terolut) 10 mg 0.5tbl x1
 - NETA (Primolut) 5 mg x1 tbl x1 (1 mg riittäisi, ei valmistetta markkinoilla)
 - Slinda 4mg x1 huom jos ehkäisyn tarve!
- Jos syklinen progesteroni >1kk sykleillä, pitkässä käytössä voi endometriumhyperplasian riski kasvaa
 - MPA (Provera) 10mg x1 12 vrk/kk
 - NETA (Primolut) 5 mg x1 tbl x1 12 vrk/kk
 - Dydrogesteroni (Terolut) 10 mg x1 12 vrk/kk
- Mirena 6-7v turvallinen, ehkä pidempäänkin
- Kyleena? Ei tutkimusdataa
- Luonnollinen progesteroni
 - Lievästi sedatiivinen, iltapainotteinen annostelu
 - Sekventiaalinen 200mgx1 12-14 vrk/kk
 - Jatkuva 100mgx1
- Sivuvaikutukset liittyvät progestiiniin
 - Rintojen arkuus, turvotus, mielialaoireet
 - Vaihda progestiinikomponentti, Mirena?

Hoidon seuranta

Läpivuoto

- Tulisi lakata 4-6kk hoidon aloituksesta
- Pitkittynyt vuoto
 - Myoomat, adenomyoosi altistaa
- Vaihda voimakkaampi progestiini
 - Progesteroni < dydrogesteroni < MPA < NETA < levonorgestreeli
- Endometriumnäyte tarvittaessa

Huomioi epilepsialääkityksen ja HRT:n interaktiot!



▼

Jos estrogeeni vasta- aiheinen

- Fetsolinetantti (Veozla) 45 mg x1
- Neurokiniini 3 reseptorin antagonisti
- Sairastettu laskimotukos, merkittävä rintasyöpäriski, kardiovaskulaarisairastavuus, potilaan toive
- Jos ainoa oire kuumat aallot
- Vähentää kuumien aaltojen määrää
- Ei jos maksan vajaatoiminta tai merkittävä munuaisten vajaatoiminta
- Ei virallista suositusta rintasyöpäpotilaille



Rintasyöpäpotilaan MP-oireiden hoito

- Gabapentiini 300mgx3 (vastaa CEE 0.625mg)
 - Sivuvaikutuksia
- SSNRI/SNRI
 - Venlafaksiini aloitus 37.5mg, annosnosto 75mg (vastaa E2 0.5mg)
 - Paroksetiini 20mg (ei jos tamoksifeeni)
 - Citalopraami 10-20mg, essitalopraami unihäiriöihin parempi?
 - Sertraliini tai fluoksetiini ei tehoa

Muista paikallishoito!

Estrioli (Ovestin, Blissel, Estrokad) imeytyminen vielä vähäisempää kuin E2

Tamoksifeenin aikana voi käyttää normaalisti, aromataasi-inhibiittorin aikana käytön minimointi suotavaa



Estrogeeni paikallishoito

- Urogenitaaliatrofian hoitoon
- Suositeltava kaikille oireisille
- Käytetään usein HRT:n rinnalla
- Ei ole tehokas systeemioireiden hoitoon
 - Ei nosta seerumin E2 pitoisuutta
 - Vagifem 10 mikrogr → vuoden annos vastaa 1 mg estrogeenitablettia
- Jos voimakas atrofia, alkuun voi aiheuttaa kirvelyä.
 - Hyvä mainita, kyseessä ei ole yliherkkyys valmisteelle
- Tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön

Yhteenveto

Vaihdevuosien
hormonaalinen hoito on
elämänlaadun hoitoa

- Ainoa indikaatio hoidolle
- Kuuntele potilasta!
- Käytettävän annostuksen hoidettava oireet

Turvallisin ja merkittävin
terveysriskejä vähentävä
vaikutus saadaan, jos
aloitetaan terveille naisille
pian MP:n jälkeen.

Aloitusta ei suositella, jos
MP:sta > 10v

Rintasyöpäriski ei lisääny
merkittävästi <5v käytöllä

Jos todettu
kardiovaskulaarisairaus tai
sairastettu aivoinfarkti, ei
käyttöä suositella

Suosi transdermaalista
valmistetta

Viitteet

- John P. Michalek et al. Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer: Where Are We Now? *J Menopausal Med* 2022
- Maria Climent-Palmer and David Spiegelhalter. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer: How much should women worry about it? *Post Reproductive Health* 2019,
- Zoe B. Mills et al. Is Hormone Replacement Therapy a Risk Factor or a Therapeutic Option for Alzheimer's Disease? *Int. J. Mol. Sci.* 2022
- Erin R Duralde et al. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. *BMJ* 2023;382:e072612
- Kimberley Thorn et al. Menopause and Sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015
- Jaya Mehta et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology* 2021
- Nanette Santoro et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021
- Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 9th edition
- Eija K. Laakkonen et al. Kuinka tukea vaihdevuosi-ikäistä työelämässä. *Lääkärilehti* 2024
- NICE guideline