

Utrogestan (progesteron)



Præparatanmeldelse

IRF's samlede vurdering

IRF i Sundhedsstyrelsen vurderer, at der er for stor usikkerhed omkring effekten og bivirkningerne ved behandling med lægemidlet Utrogestan, til at det kan anbefales bredt som supplement til østrogenbehandling hos kvinder med svære klimakterielle gener. Prisen er desuden ugunstig sammenlignet med andre syntetiske progesteronalternativer (gestagenalternativer). IRF anbefaler derfor fortsat gestagenpræparater til forebyggelse af endometriehyperplasi ved behov for systemisk behandling med østrogen til kvinder med svære klimakterielle gener.

Behandling med Utrogestan medfører muligvis en mindre risiko for brystkræft og tromboemboliske tilstande end andre syntetiske progesteronalternativer. Imidlertid medfører lægemidlet muligvis en øget risiko for endometriekræft. Disse effekter formodes at skyldes Utrogestans lavere biotilgængelighed sammenlignet med syntetiske progesteroner.

Da effekten af Utrogestan på endometrieslimhinden er usikker, er det nødvendigt, at der ved blødningsuregelmæssigheder laves gynækologisk udredning evt. inkl. biopsi. De mest almindelige bivirkninger ved Utrogestan er brystsmerte, palpitationer, svimmelhed, hovedpine, humørforstyrrelser, koncentrationsbesvær, nervøsitet, personlighedsændringer, hypertension og øvre luftvejsinfektioner.

Baggrund

Godkendt indikation

Utrogestan er godkendt som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopause. (1)

Virkningsmekanisme

Utrogestan er et mikroniseret progesteron, men omtales også som bioidentisk og naturligt progesteron. Hos postmenopausale kvinder i østrogensubstitutionsbehandling hæmmer progesteron endometrieproliferation og virker antimitotisk, således at risikoen for endometriehyperplasi mindskes. Utrogestanbehandling (afhængig af østrogen/progesterondosis) medfører ikke fuldstændig sekretorisk transformation af endometriet, og ofte er der ikke pauseblødning. (1) Naturligt progesteron har en lavere biotilgængelighed end syntetiske progesteroner, som kendes fra orale kontraktiva og anden hormonterapi (HT). Biotilgængeligheden øges med en faktor 1,4 ved mikronisering af progesteron, men er fortsat ringe sammenlignet med injektion af naturligt progesteron. (2) Den relativt lavere biotilgængelighed af Utrogestan og andre mikroniserede progesteroner formodes at kunne forklare, hvorfor effekten på endometrieslimhinden er usikker, og at der ved behandling med Utrogestan skal undersøges for hyperplasi ved vaginalblødning eller andre gynækologiske symptomer. (1)

Effekt

Utrogestan har til formål at reducere risikoen for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerede kvinder, der får østrogenbehandling. Som nævnt ovenfor hersker der fortsat tvivl om, hvorvidt Utrogestan og andre mikroniserede progesteroner udøver denne effekt på lige fod med syntetiske progesteronalternativer (gestagenalternativer). (2)

I et systematisk review undersøgte forfatterne, hvorvidt mikroniserede progesteroner gav den beskyttende effekt på endometrieslimhinden. (3) Forfatterne beskrev modsatrettede konklusioner i de inkluderede studier, og forklarede forskellene ved at der blev anvendt forskellige metoder til at vurdere endometrietykkelse og histologi. Reviewet vurderes at være af lav kvalitet (vurderet ved AMSTAR), og er desuden sponsoreret af et medicinalfirma. (3)

Flere RCT-studier og ikke-kontrollerede studier viser dog insufficient effekt i forhold til endometrietransformation ved behandling med mikroniseret progesteron. (3) Dette indikerer at behandling med mikroniseret progesteron vil kræve hyppigere gynækologiske kontroller for at fange endometriehyperplasier i tidlige stadier.

Kliniske retningslinjer for hormonbehandling omkring menopause

Sundhedsstyrelsen udgav i 2021 en National Rekommandationsliste (NRL) omkring hormonbehandling i klimakterie og menopause (4). NRLen beskrev rammerne for behandling med gestagen og progesteron, når det gives som supplement til østrogenbehandling mod blødningsforstyrrelser, klimakterielle gener og vasomotoriske symptomer. Utrogestan fik markedsføringstilladelse med indikationen "supplement til østrogenbehandling", mens NRLen blev udarbejdet. Det var IRFs vurdering på daværende tidspunkt, at Utrogestan ikke havde plads i behandlingen af kvinder i klimakteriet, hvorfor den ikke blev indplaceret i NRLen. (4)

Månedssbladet Rationel Farmakoterapi har udgivet artiklen "Hormonbehandling i overgangsalderen", der opsummerede budskaberne fra NRLen og gav overblik over behandlingsmuligheder ved klimakterielle gener. (5)

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik har udgivet en guideline omkring postmenopausal hormonbehandling. Udgivelsen indeholder både rekommandationer omkring behandling og vurdering af risikoen ved behandling med HT. Utrogestan og mikroniserede progesteroner er ikke nævnt eller vurderet. (6).

Overvejelser før behandling

Kvinder med klimakterielle gener skal først og fremmest vejledes i non-farmakologiske tiltag, der kan mindske deres symptomer og gener (se tiltag i faktaboksen).

Faktaboks: Non-farmakologiske tiltag

- Rygeophør
- Undgå varme omgivelser, særligt om natten
- Klæde sig i lag-på-lag tøj
- Undgå provokerende faktorer: Kaffe, alkohol, kraftigt krydret mad
- Vær fysisk aktiv. Motion kan bl.a. bidrage til at forebygge osteoporose og mindske faldtendens

Såfremt non-farmakologiske tiltag ikke er tilstrækkelige, kan systemisk hormonbehandling overvejes efter nøje opvejning af mulig effekt, bivirkninger og under hensyntagen til evt. kontraindikationer. Systemisk hormonbehandling har den mest favorable profil i forhold til effekt vs. bivirkninger for kvinder < 60 år, og når det er < 10 år siden, at menopausen er indtruffet. Påbegyndelse af hormonbehandling bør overvejes nøje for kvinder > 60 år, eller hvis der er gået > 10 år siden menopausen. I IRF Månedsbladsartiklen "Hormonbehandling i overgangsalderen" findes et flowchart til vurdering af en persons risikoprofil. (5)

Utrogestan har en antimineralokortikoid indvirkning på udskillelsen af natrium i urinen, hvorfor der ved behandling af hypertensive patienter er observeret et signifikant fald i blodtrykket. (1)

Bivirkninger

Almindelige eller meget almindelige bivirkninger er: Brystsmerter, palpitationer, svimmelhed, hovedpine, humørforstyrrelser, koncentrationsbesvær, nervøsitet, personlighedsændringer, hypertension og øvre luftvejsinfektioner. (1)

Tromboemboliske tilstande berettes med en ukendt frekvens. (1) Der hersker usikkerhed om, hvorvidt det udelukkende er progesteronbehandling, der påvirker risikoen for tromboemboli. (4) Et systematisk review af moderat kvalitet (vurderet ved AMSTAR) fandt ikke øget risiko for tromboemboliske tilstande ved behandling med mikroniseret progesteron, men forfatterne konkluderede, at der mangler studier, der er bedre designet til at undersøge denne risiko. (7)

Systemiske syntetiske gestagener vurderes at være associeret med depression, når det gives som præventionsmiddel, men det er usikkert, om det også gælder, når det gives mod klimakterielle gener. (1) Derudover er der en markant usikkerhed ved at ekstrapolere data fra syntetiske gestagener over til mikroniseret progesteron. Risikoen vurderes som ikke værende tilstrækkelig belyst.

Kræftisiko

Behandling med østrogener er associeret med øget risiko for ovarie- og endometriekræft. (4,6) Mikroniseret progesteron er tidligere beskrevet at være associeret med øget risiko for endometriehyperplasi sammenlignet med andre progesterontyper. (8,9) Et systematisk review af lav kvalitet (vurderet ved AMSTAR), fandt at risikoen for endometriehyperplasi ved mikroniseret progesteron var relateret til dosis, varighed af behandling, samt administrationsvej, og at der ikke var tungtvejende evidens, der indikerede en øget risiko for endometriehyperplasi. Reviewet var sponsoreret af et medicinalfirma. (3) Sammenholdes dette med studierne, der undersøgte endometrietykkelse og histologi, kan man fortsat ikke udelukke, at der er en klinisk betydende øget risiko for endometriehyperplasi. (3)

Forklaringen på den manglende enighed om øget risiko for endometriehyperplasi kan formentlig tilskrives et ringe evidensgrundlag. Rent farmakologisk kunne den øgede risiko for endometriehyperplasi muligvis tilskrives lavere biotilgængelighed og stor individuel variation i biotilgængelighed af mikroniseret progesteron. (2)

Udover ovarie- og endometriekræft er menopausal hormonbehandling associeret med brystkræft. Der ses en stigning i relativ risiko for brystkræft ved kombinationsbehandling med både progesteron og østrogen RR 1,26 (95% CI 1,02-1,56). (10) Signalet for risiko forsvinder, når man udelukkende ser på behandling med østrogen RR 0,79 (95% CI 0,61-1,01), og derfor formodes risikoen at være båret af progesteron. (10)

Et systematisk review af moderat kvalitet (vurderet ved AMSTAR) fandt, at risikoen for brystkræft var lavere ved brug af mikroniseret progesteron sammenlignet med syntetisk progesteron (RR 0.67; 95 % CI 0.55–0.81). (11) Dette understøttes af et nyere systematisk review med ekspertvurdering af lav kvalitet (vurderet ved AMSTAR), der ikke fandt en øget risiko for brystkræft efter 5 års behandling med mikroniseret progesteron. (12) Begge systematiske reviews er begrænset af, at de inkluderede studier er af lav kvalitet, hvorfor det fortsat er usikkert, hvad den egentlige effekt på risikoen for brystkræft er ved behandling med mikroniseret progesteron.

I produktresuméet for Utrogestan er der ikke omtalt eller kvantificeret en egentlig kræftisiko, men det nævnes at bryst- og genitalkræft er en kontraindikation for behandling. (1)

Dosis og administration

Sædvanlig dosis er 200 mg daglig i mindst 12 dage pr. måned, som bør tages ved sengetid. Større doser af Utrogestan (f.eks. 300 mg daglig) kan være nødvendig til visse patienter, specielt hvis patienten ønsker at have pauseblødning. Dosis på 300 mg daglig bør administreres i 2 doser, dvs. 1 kapsel om morgenen og 2 kapsler ved sengetid.

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

Utrogestan er kontraindiceret ved følgende tilstande:

- Uafklaret vaginalblødning
- Bryst- eller genitalkræft
- Tromboflebit og tromboemboliske lidelser
- Cerebrale blødninger og apoplexi
- Porfyri
- Svære leversygdomme
- Sygdomme, der påvirkes af steroider
- Overfølsomhed over for det aktive stof progesteron eller over for et eller flere af hjælpestofferne herunder jordnødder og soja.

Derudover bør der udvises forsigtighed hos personer med lidelser, der er følsomme for væskeretention (f.eks. hjerte- eller nyrelidelser), depression, let til moderat nedsat leverfunktion, migræne eller diabetes mellitus. (1)

Interaktioner

Biotilgængeligheden øges ved samtidig indtag af føde eller ved samtidig brug af ketoconazol. Samtidig behandling med antiepileptika kan nedsætte effekten af Utrogestan.

Utrogestan kan muligvis øge effekten af cyclosporin, teofylliner og troleandomycin.

Begrænset viden

Der er begrænset viden om Utrogestan og mikroniserede progesteroners tilsigtede beskyttende effekt på endometrieslimhinden. Ligeledes er der begrænset viden om bivirkninger, herunder brystkræftisiko. Det er problematisk at ekstrapolere fra syntetiske gestagener, da biotilgængeligheden er forskellig og dermed må det forventes at tilsigtede og utilsigtede effekter også er forskellige. (2)

Pris og tilskud

Utrogestan markedsføres i dag til en pris på 127 kr. og 283 kr. for pakker med hhv. 30 og 90 stk. tabletter (priser fra 19. august 2024). Det giver en månedlig behandlingspris mellem 75 og 113 kr. ved doser på 200-300 mg pr. dag. (13) Se tabel 1 der viser progesteron- og gestagenpræparaterne der er tilgængelige på det danske marked.

Medicintilskudsudvalget behandlede i juli 2020 tilskudsansøgning på Utrogestan og konkluderede, at den behandlingsmæssige værdi af Utrogestan ikke står i rimeligt forhold til prisen, når det sammenlignes med behandlingsalternativer, hvorfor Utrogestan ikke har fået tilkendt generelt eller klausuleret tilskud. (14)

Tabel 1: Oversigt over progesteron- og gestagenpræparater

Præparatnavn	Type	Indholdsstof	Tilskud	Pris for månedlig behandling	Dosering
Utrogestan	Mikroniseret progesteron	Mikroniseret progesteron	Nej	75-113 kr.	200-300 mg i 12 dage pr. måned
Provera	Gestagen	Medroxy-progesteron-acetat	Nej	7-17 kr.	5 mg dagligt i 10 dage pr. måned eller i 12 dage hver 3. måned
Dienogest	Gestagen	Dienogest	Nej	81 kr.	2 mg dagligt i 10 dage pr. måned
Mirena	Gestagen	Levonorgestrel	Nej	19 kr.	Spiral, 52 mg over 5 år
Levosert	Gestagen	Levonorgestrel	Nej	16 kr.	Spiral, 52 mg over 5 år
Kyleena	Gestagen	Levonorgestrel	Nej	20 kr.	Spiral, 19,5 mg over 5 år

Referencer

- (1) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Utrogestan, kapsler, bløde 100mg. 2022.
- (2) Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996;54(2):59-69.
- (3) Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 609 0;19(4):316-28.
- (4) Indsatser for Rationel Farmakoterapi. NRL: Hormonbehandling i menopause. Opdateret: 2022.Feb 12., 2024. Link: <https://www.sst.dk/da/fagperson/ansvarlig-medicinering/rationel-farmakoterapi/den-nationale-rekommandationsliste/hormonbehandling-i-klimakterie-og-menopause>.
- (5) Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Hormonbehandling i overgangsalderen. Opdateret: 2022. Feb 12., 2024. Link: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/rationel-farmakoterapi-3-2022/hormonbehandling-i-overgangsalderen>.
- (6) Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Postmenopausal hormonerterapi med udgangspunkt i NICE guideline. 2017.
- (7) Kaemmler LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events-a systematic review. *Climacteric* 2022;25(4):327-336.
- (8) Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: A systematic review. *Cancers* 2020;12(8):1-18.
- (9) Sjogren LL, Morch LS, Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 601 0;91:25-35.
- (10) Abenhaim HA, Suissa S, Azoulay L, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Tulandi T. Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk. *Obstet Gynecol* 2022;139(6):1103-1110.
- (11) Asi N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OLM, Prokop LJ, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016;5(1):121-5.
- (12) Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 131 0;21(2):111-122.
- (13) Lægemiddelstyrelsen. www.medicinpriser.dk. Juli. 2024. Link: <https://medicinpriser.dk/>.
- (14) Lægemiddelstyrelsen. Utrogestan får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud. 2020. 1-7.