



Progesteronkrem – effektiv ved premenstruelt syndrom og klimakterielle problemer?

Det har i Norge, som andre steder i den vestlige verden, vært stor interesse for progesteronkrem, som hevdes å være effektiv ved behandling og forebygging av en rekke plager relatert til kvinnens hormonelle forhold.

Det er holdepunkt for at slik krem kan forbedre vasomotoriske symptomer som hetetokter hos noen kvinner etter menopausen. Det er imidlertid ikke i vitenskapelige studier vist at progesteronkrem har effekt ved premenstruelt syndrom. Det finnes ikke dokumentasjon for at progesteronkrem kan brukes til forebygging eller behandling av osteoporose. Serumnivåene man oppnår ved transdermal absorpsjon av progesteron, er for lave til å gi endometriebeskyttelse. Progesteronkrem kan derfor ikke anbefales som erstatning for gestagener ved hormonsubstitusjonsterapi. Kvinner som, med eller uten legekontroll, starter behandling med progesteronkrem, må kjenne til disse begrensningene. Det er bare effekten på vasomotoriske plager de selv er i stand til å vurdere.

I mediene er krem med «naturlig progesteron» (fig 1) blitt anbefalt til lindring av premenstruelt syndrom og klimakteriske plager, samt til forebygging av postmenopausal osteoporose (1). Også i Tidsskriftets korrespondansespalte har man diskutert transdermal tilførsel av progesteron (2, 3). Mye av entusiasmen for dette produktet bygger på erfaringer fra en amerikansk lege, John R. Lee (4). Vi har gjennomgått hans publikasjoner samt annen dokumentasjonen for denne behandlingen.

Progesteron og gestagen

Progesteron dannes både i ovariene og i binyrene. I follikulærfasen produseres mindre enn 1 mg daglig, og serumnivået er 0,6–3,5 nmol/l (5). Etter ovulasjonen øker produksjonen i corpus luteum til 20–30 mg per dag, og serumnivået stiger til 5,7–70 nmol/l (5). Mesteparten av progesteronet er i blodet bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin.

Peroral progesteron vil i stor grad nedbrytes ved første leverpassasje, og den biologiske tilgjengelighet blir dermed for lav for kli-

Mette Haase Moen

mette.moen@medisin.ntnu.no

Kvinneklivnikken

Marit Buajordet

RELIS Midt-Norge

Avdeling for legemidler

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Torill Leirstrand

Apotek 1 Hygiea

Hegdehaugsveien 35

0352 Oslo

nisk bruk. Såkalt mikronisert progesteron med liten partikkelstørrelse kan absorberes i tilstrekkelige mengder gjennom tarmen. Tabletter med innhold av 100–300 mg mikronisert progesteron er markedsført i utlandet, men er ikke tilgjengelig i Norge.

Progesteron motvirker østrogenets stimulerende effekt på endometriet ved å stoppe mitoser og redusere antallet østrogen- og progesteronreseptorer. Ved optimal progesteronvirkning på endometriet utvikles et sekretorisk endometrium. Ensidig påvirkning av østrogen vil med tiden kunne øke risikoen for hyperplasi, som i verste fall kan utvikles til endometrieccancer.

Gestagener er syntetisk fremstilte steroider med samme effekt som progesteron på endometriet, men deres struktur gjør at de kan brukes peroralt. Klinisk brukes gestagener først og fremst som prevensjon, til å regulere blødningsforstyrrelser og som tillegg til østrogenbehandling i klimakteriet for å beskytte endometriet.

Hovedbudskap

Progesteronkrem

- Kan hjelpe mot hetetokter i klimakteriet
- Har ikke dokumentert effekt ved premenstruelle plager eller osteoporose
- Gir ikke den beskyttelse av endometriet som er nødvendig ved østrogenbehandling i klimakteriet

«Naturlig» progesteronkrem

Progesteronkrem lages magistrelt på apotek. På Ullevål apotek i Oslo brukes Essex krem-base tilsatt 1,7 % progesteron. Det er ikke gjort absorpsjonsstudier på denne eller andre magistrelle kremer fra norske apotek. I Norge er det dessuten markedsført et amerikansk produkt, Progesta-Care, som kan bestilles på postordre fra et firma som formidler alternativ behandling. Kremen doseres som ¼ teskje, tilsvarende ca. 20 mg progesteron, én eller to ganger daglig.

Forkjemperne for progesteronkrem gjør det til et poeng at man må bruke «naturlig progesteron». Med et «naturlig hormon» tenker man seg et stoff med en molekylær struktur identisk med hormoner produsert i mennesker, dyr eller planter. Plantekilden og den strukturelle likheten med det humane progesteronet er basis for påstandene fra distributørene om at disse kremene er «naturlige». Vi har fått bekreftet fra Norsk Medisinaldepot at progesteronet de selger, har sin opprinnelse fra plantemateriale og oppfyller internasjonale farmakopeiske kvalitetskrav. Den norske leverandør av Progesta-Care opplyser at progesteronet som inngår i deres krem, er utvunnet av jamsrot.

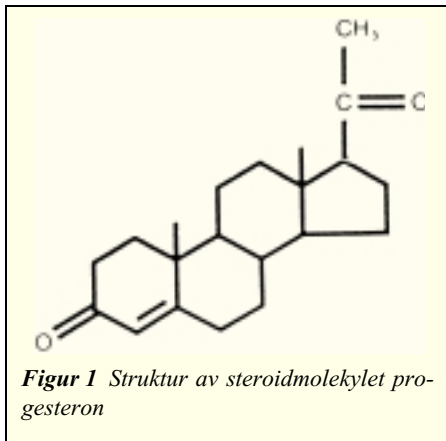
I hvor stor grad absorberes progesteron gjennom hud?

Studier på transdermal absorpsjon av progesteron viser en beskjeden økning av serumkonsentrasjonen (6, 7). Absorpsjonen er sterkt variabel, og selv ved doser som er to til fire ganger høyere enn det produsenten anbefaler, oppnår man ikke høye nok serumkonsentrasjoner til å beskytte endometriet (8). Den i Norge tilgjengelige kremen Progesta-Care gir ingen eller liten økning av serumprogesteron (egne, upubliserte data).

Lee (4) hevder at serumkonsentrasjonen ikke er avgjørende for effekten av tilført progesteron. Dette kan kun hevdes å være riktig ved lokal virkning av et medikament, og ikke når målorganet er langt fra applikasjonsstedet. Bruk av hormonanalyser er et viktig verktøy for å vurdere funksjon av endokrine organer og for å måle opptak av tilført hormon.

Progesteron for premenstruelt syndrom

Progesteron og gestagen har vært benyttet ved premenstruelle plager. En oversikt over resultater fra 14 kliniske studier, hvorav ti omhandlet effekten av ren progesteron til-



ført som tabletter, stikkpiller eller vagitorier, er nylig publisert (9). Man konkluderte med at det er svært variabel og til dels dårlig kvalitet på studiene med hensyn til prospektiv kontroll, randomisering, inklusjonskriterier og resultatvurdering. De beste studiene viste at progesteron ikke har større effekt enn placebo ved premenstruelt syndrom. Det finnes ikke publiserte studier angående effekt av progesteronkrem.

Logisk sett er det urimelig å forestille seg at et tilskudd av progesteron skulle avhjelpe plager som bare forekommer i den del av syklus da progesteronnivået er høyest. Det er heller ikke vist at kvinner med premenstruelle plager har lavere serum-progesteronnivå enn friske kontrollpersoner (10).

I monografien til Lee (4) omtales bruk av naturlig progesteron som effektivt mot premenstruelt syndrom, uten at det kan vises til resultater fra kliniske studier.

Progesteron for klimakterielle problemer

Hensikten med å gi østrogen til klimakterielle kvinner er å behandle vasomotoriske symptomer (hetetokter og nattesvette) og urogenital atrofi, samt å forebygge og behandle osteoporose. Gestagen gis bare som tilleggsbehandling for å beskytte endome-

triet mot hyperplasi og ev. cancer, som kan sees etter langvarig ensidig østrogenbruk.

Lee (4) hevder at progesteronkrem kan reversere utvikling av osteoporose. Denne påstanden bygger på anekdotiske meddelelser om 100 kvinner som, i tillegg til flere andre forebyggende tiltak mot osteoporose, brukte 10–14 mg progesteronkrem daglig i minst tre år. Rapporten inneholder ingen av de krav som stilles til kliniske studier, f.eks. randomisering eller bruk av kontrollgruppe, stratifisering med hensyn til tilleggsbehandling, og ingen statistiske metoder er anvendt.

Det er publisert en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie der man undersøkte effekten av progesteronkrem (20 mg/dag) på vasomotoriske symptomer og som forebygging av beintap (11). Studien inkluderte 120 postmenopausale kvinner, hvorav 90 fullførte ett års behandling. 83 % av kvinnene i den behandlede gruppen hadde forbedringer i vasomotoriske symptomer, mot 19 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Man fant ingen forskjeller i endring av beintetthet mellom de to gruppene.

Effekten av progesteronkrem på et østrogenstimulert endometrium har vært studert (6). Det ble påvist proliferasjon av endometriet, men fravær av sekresjonsmønstre, noe som tyder på inadekvat progesteronpåvirkning. Det advares derfor mot at kvinner som får østrogenbehandling, bruker naturlig progesteron for endometriebeskyttelse i tillegg.

Konklusjonen er at progesteronkrem kan ha effekt mot hetetokter, men at dokumentasjonen er sparsom. Kremen gir ikke beskyttelse mot osteoporose. Absorpsjon av progesteron gjennom huden er så beskjeden at det ikke kommer gunstig påvirkning av endometriet. Ingen kliniske studier har vist effekt av progesteronkrem ved premenstruelle plager.

Mette Haase Moen har vært konsulent og honorert foredragsholder for norske legemiddelfirmaer som produserer hormonpreparater med gestagen (Schering, Organon, Novo) og har motatt økonomisk støtte til kongressreiser fra samme firmaer.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Leander S. Det «glemte hormon» kan gi kvinner et bedre liv. Aftenposten 3.9.2001.
2. Ims L. Gestagentillegg. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 629.
3. Iversen O-E. Progesteron – medisin eller kommers? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3658.
4. Lee JR. Naturlig progesteron. Løten: Aage Stenseth Forlag, 1996.
5. Brukerhåndbok. Trondheim: Regionsykehuset i Trondheim, 1997.
6. Wren BG, McFarland K, Edwards L, O'Shea P, Sufi S, Gross B et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. Climacteric 2000; 3: 155–60.
7. Carey BJ, Carey AH, Patel S, Carter G, Studd JW. A study to evaluate serum and urinary hormone levels following short and long term administration of two regimens of progesterone cream in postmenopausal women. BJOG 2000; 107: 722–6.
8. Cooper A, Spencer C, Whitehead MI, Ross D, Barnard GJR, Collins P. Systemic absorption of progesterone from Progest cream in postmenopausal women. Lancet 1998; 351: 1255–6.
9. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhari M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ 2001; 323: 776–80.
10. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. Psychoneuroendocrinology 1995; 20: 259–67.
11. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1999; 94: 225–8.

○