

Guidelines vedrørende peri- og postmenopausal hormonterapi

Revideret 23.01.05

Guidelines udarbejdet af:

Lars Franch Andersen
Axel Forman
Eva Glud
Øjvind Lidegaard
Lisbeth Nilas
Anette Tønnes Pedersen (tovholder)
Anette Peen
Erik Fangel Poulsen

Indholdsfortegnelse:

0. Indledning	s. 2
0.1 Definitioner	s. 2
0.2 Kliniske rekommandationer	s. 2
1. Indikationer for symptombehandling	s. 4
1.1 Vasomotoriske symptomer	s. 4
1.2 Urogenital atrofi	s. 4
1.3 Perimenopausale blødningsforstyrrelser	s. 4
1.4 Indre uro, søvnløshed, irriterabilitet	s. 5
1.5 Depression	s. 5
1.6 Led- og muskelsmerter	s. 5
1.7 Atrofi af hud og slimhinder	s. 6
1.8 Sexuel dysfunktion	s. 6
2. Osteopeni / osteoporose	s. 6
3. Kardiovaskulære lidelser	s. 8
3.1 Arterielle lidelser	s. 8
3.1.1 Atherosklerose og AMI	s. 8
3.1.2 Cerebrovaskulære lidelser	s. 9
3.2 Venøse tromboembolier	s. 9
4. Demenslidelser	s. 10
5. Cancer	s. 11
5.1 Cancer mammae	s. 11
5.2 Cancer endometrii	s. 13
5.3 Cancer ovarii	s. 13
5.4 Cancer coli / cancer recti	s. 14
6. Specielle forhold	s. 14
6.1 Svær leverdysfunktion	s. 14
6.2 Fibromer	s. 14
6.3 Endometriose	s. 15
6.4 Galdesten	s. 15
6.5 Epilepsi	s. 15
6.6 Astma	s. 16
7. Rådgivning om hormonterapi – compliance	s. 16
8. Regimer og administrationsformer	s. 17
9. Kontrol og opfølgning	s. 18

0. Indledning

Der skelnes mellem *substitution* og *terapi* med kvindelige kønshormoner.

Hormon*substitution* (HRT) er indiceret ved nedsat eller ophørt ovariefunktion før det naturlige menopausetidspunkt.

Hormon*terapi* (HT) kan gives i forbindelse med det naturlige klimakterium og postmenopausalt. Disse guidelines omhandler udelukkende peri- og postmenopausal hormon*terapi* med kvindelige kønshormoner.

Hormonterapi i og efter overgangsalderen handler primært om livskvalitet. Overgangsalderen er ikke en sygdom; det er den enkelte kvindes valg, hvorvidt hun ønsker at tage hormonterapi eller ej. Hormonterapi er en individuel behandling. Dosis, hormontyper, administrationsformer og varighed tilrettelægges individuelt afhængigt af ønsker, subjektive gener, dispositioner og relative kontraindikationer. Det er vigtigt, at der bliver informeret omhyggeligt og forståeligt om fordele og risici, således at den enkelte kvinde har de bedst mulige forudsætninger for at kunne træffe for hende det rigtige valg. Rådgivning om hormonterapi bør altid suppleres med generelle anbefalinger om betydningen af livsstil på de forandringer der indtræder efter overgangsalderen.

0.1 Definitioner:

HT: Hormonterapi med kvindelige kønshormoner i forbindelse med eller efter det naturlige klimakterium.

Menopausen: Tidspunktet for den sidste menstruation. Fastslås definatorisk retrospektivt efter 12 måneders uafbrudt amenoré. Den gennemsnitlige menopausealder for danske kvinder er 51,6 år. Tidlig menopause (< 45 år) forekommer hos ca. 10%, mens præmatur menopause (< 40 år) forekommer hos 1-2 % af alle kvinder.

Perimenopausen (= klimakteriet): Årene før og op til 1 år efter menopausen. Denne overgangsfase kan være præget af funktionelle blødningsuregelmæssigheder og vasomotoriske symptomer som følge af den aftagende ovariefunktion.

Postmenopausen: Perioden efter sidste menstruationsblødning, hvor følgevirkninger efter ophør af ovariefunktionen kan forekomme.

0.2 Resume af evidens:

- HT lindrer effektivt klimakterielle gener
- HT lindrer urogenitale gener opstået som følge af atrofi af slimhinderne
- HT nedsætter risikoen for osteoporose
- HT nedsætter risikoen for coloncancer
- HT øger risikoen for venøs tromboemboli
- HT øger risikoen for arteriel tromboemboli
- HT øger risikoen for brystkræft

Kliniske rekommandationer:

Indikationer:

- * Den primære indikation for HT er klimakterielle østrogenmangelsymptomer, som f.eks. vasomotoriske eller uro-genitale gener.
- * *Primær* forebyggelse af knogleskørhed, hos raske kvinder uden risikofaktorer og uden klimakterielle gener, er ikke indikation for HT.

- * Som forebyggende behandling af kvinder med øget risiko for osteoporotiske brud (*sekundær profylakse*) må fordele og risici ved langtidsbehandling opvejes i forhold til de alternative behandlingsmuligheder. (*Specifikke guidelines vedr. dette er under udarbejdelse*).
- * HT kan ikke anbefales som forebyggelse af hjerte-karsygdomme.

Kontraindikationer:

- * Kvinder som tidligere har haft en venøs tromboemboli bør ikke anvende systemisk HT. Lokal østrogenbehandling kan anvendes.
- * Man bør være tilbageholdende med systemisk HT til kvinder, som tidligere har haft AMI eller cerebrovaskulær tromboemboli, samt til kvinder med kendte kardiovaskulære risikofaktorer. Lokal østrogenbehandling kan anvendes.
- * Systemisk HT kan generelt ikke anbefales til kvinder med aktuel eller tidligere brystkræft samt til kvinder, hvor der er en overbevisende mistanke om familiær disposition til brystkræft. Lokal østrogenbehandling kan anvendes.

Administration og varighed:

- * HT påbegyndes ved behov for lindring af gener, hvilket oftest vil være tæt på menopausetidspunktet. Behov for lokal (vaginal) østrogenbehandling kan dog opstå langt senere.
- * Man bør vælge den lavest mulige dosis som medfører symptomlindring.
- * Hvis indikationen alene er uro-genitale gener som følge af atrofi, bør lokal østrogenbehandling foretrækkes frem for systemisk behandling.
- * Behovet for HT bør løbende tages op, f.eks. en gang om året. Fordele, ulemper og risici vurderes individuelt i samråd med behandlende læge.
- * Varigheden af HT afhænger af indikationen vejet op mod risici ved længere tids behandling.
- * For lindring af klimakterielle gener vil der sjældent være behov for HT i mere end 5 år.
- * Langtidsbehandling (> 5 år) kan generelt ikke anbefales, på grund af den stigende risiko for mammacancer. Kvinder, der har anvendt HT i mere end 5 år, bør ved ønske om fortsat behandling individuelt opveje fordele, ulemper og risici i samråd med deres behandlende læge.
- * For behandling af uro-genitale gener med lokal (vaginal) HT, er der ingen begrænsninger i behandlingsvarigheden.
- * Kvinder med præmatur menopause anbefales hormonsubstitution (HRT) indtil de har nået det naturlige menopausetidspunkt. Ved ønske om fortsat behandling, gælder de samme anbefalinger som anført ovenfor.

1. Indikationer for symptombehandling

1.1 Vasomotoriske symptomer

Vasomotoriske symptomer omfatter typisk hedestigninger og svedeture. Prævalensen, sværhedsgraden og varigheden af vasomotoriske gener varierer overordentlig meget.

- Kun få procent har vasomotoriske gener i mere end 5 år (*III*).
- HT med østrogen lindrer effektivt vasomotoriske gener (*Ib*).

(Dokumentation: Appendiks 1-1)

Kliniske rekommandationer:

- * Systemisk HT er den mest effektive behandling af vasomotoriske gener. (**A**)

1.2 Uro-genital atrofi

Uro-genitale gener som følge af atrofi af slimhinder og bindevæv er almindeligt forekommende postmenopausalt. Disse gener omfatter blandt andet vaginal tørhed, irritationsfornemmelse og dyspareuni. Stress- og urge-inkontinens har en mere usikker relation til uro-genital atrofi, mens disse forandringer synes at spille en væsentlig rolle hos patienter med recidiverende urinvejsinfektioner.

- Såvel lokal som systemisk østrogenterapi modvirker gener som følge af vaginal og urethral atrofi (tørhed, irritation, kløe, dyspareuni, dysuri, pollakisuri) (*Ib*).
- Der er ikke påvist systemiske bivirkninger eller risici ved lokal østrogen behandling (*Ib*).
- Effekt af behandlingen indtræder oftest indenfor få måneder - dyspareuni kan dog persistere i længere tid. Fortsat bedring ses i op til 1–2 år fra behandlingsstart. Der er effekt så længe behandlingen står på (*Ib*).
- Såvel lokal som systemisk østrogenterapi medfører nedsat infektionstendens hos postmenopausale kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner (*Ib*).
- Dokumentationen for relationen mellem atrofi og inkontinens er mere usikker. Der henvises til separate guidelines for dette område.

(Dokumentation: Appendiks 1-2)

Kliniske rekommandationer:

- * HT kan anvendes som behandling af gener som følge af vaginal og urethral atrofi (**A**).
- * Lokal østrogenbehandling er at foretrække frem for systemisk behandling for at mindske forekomsten af bivirkninger og risici (**A**).
- * Der er ingen begrænsninger for varigheden af lokal østrogenbehandling. (**D**).

1.3 Perimenopausale blødningsforstyrrelser

Perimenopausale blødningsforstyrrelser reguleres typisk med cyklisk gestagen eller p-piller. Behandling af blødningsforstyrrelser diskuteres i andre guidelines.

1.4 Indre uro, søvnløshed, irritabilitet, hovedpine, svimmelhed, palpitationer

Søvnløshed, træthed, modløshed, indre uro, hovedpine, svimmelhed og palpitationer er symptomer som forekommer med vekslende styrke og hyppighed, præget af individuelle variationer.

(Dokumentation: Appendiks 1-4)

Kliniske rekommandationer:

- * Hvert enkelt symptom bør vurderes individuelt, herunder om ubehaget kan relateres til samtidige vasomotoriske symptomer.
- * Hvis HT ikke lindrer de uspecifikke symptomer i løbet af en tre måneders periode, bør baggrunden for fortsat behandling revurderes.

1.5 Depression

Depression er en relativ hyppig lidelse blandt kvinder. Det er tvivlsomt om menopausen er associeret med en øget risiko for udvikling af depression; prævalensen af depression synes snarere at falde efter menopausen.

- Der foreligger begrænset dokumentation for en antidepressiv effekt af HT ved depression i perimenopausen (**Ib**).

(Dokumentation: Appendiks 1-5)

Kliniske rekommandationer:

- * HT kan ikke anbefales som primær behandling af depression. (D)

1.6 Led- og muskelsmerter

Reumatologiske sygdomme omfatter dels den klassiske leddegigt og slidgigt, samt en række bindevævssygdomme, som er karakteriseret ved smerter i muskel og/eller bevægeapparatet. Sygdommens udbredelse er stigende og med stigende incidensrater med alderen.

Rheumatoid arthritis (RA):

- HT har en dokumenteret positiv effekt på symptomerne ved RA, om end relativt beskedent (**Ib**).
- HT hindrer ikke RA i at opstå og mindsker heller ikke sandsynligheden for at få RA (**III**).

Osteoarthritis (slidgigt):

- HT kan forebygge sekundær osteoporose ved slidgigt (**III**).
- Der er ikke sikker dokumentation for, at HT kan mindske risikoen for at udvikle osteoarthritis eller bedre symptomerne ved sygdommen (**III**).

Bindevævssygdomme og HT:

- Der savnes randomiserede kliniske studier over risikoen for at udvikle bindevævssygdom med og uden HT samt vedrørende effekten af HT på symptomerne ved eksisterende bindevævssygdom.

(Dokumentation: Appendiks 1-6)

Kliniske rekommandationer:

- * Hos kvinder med RA eller osteoarthritis kan HT være værdifuld (**A**). Dette bør dog ikke være den primære indikation for HT.

1.7 Atrofi af hud, bindevæv og slimhinder

Ældning af huden skyldes en nedsat kollagensyntese samt en formindskelse af hudens tykkelse. Hudens aldningproces er influeret af miljø, genetiske faktorer samt ændringer i det endogene kønshormonniveau.

- Hudens tykkelse og kollagenindhold øges signifikant hos kvinder som har fået HT i mindst 6 måneder (**Ib**).

(Dokumentation: Appendiks 1-7)

1.8 Sexuel dysfunktion

- Vaginal atrofi som følge af nedsat østrogenproduktion kan medføre dyspareuni og seksuel dysfunktion. (**III**)
- Terapi med testosteron øger libido (**Ib**)
- Terapi med østrogen synes at have en gunstig effekt på nedsat libido; der foreligger dog kun sparsom dokumentation (**Ila**).
- De fleste studier vedr. behandling af nedsat libido efter menopausen er udført med tibolone overfor østrogen eller placebo. Tibolone har en dokumenteret gunstig effekt på nedsat libido efter menopausen (**Ib**).

(Dokumentation: Appendiks 1-8)

Kliniske rekommandationer:

- * Hvis seksuel dysfunktion efter menopausen er et problem kan HT anvendes (B).
- * Hvis nedsat libido er det dominerende problem kan tibolone forsøges (A).
- * Hvis seksuel dysfunktion primært skyldes gener som følge af vaginal atrofi kan lokal (vaginal) østrogen anvendes, alene eller i kombination med systemisk HT (B).

2. Osteopeni / osteoporose

En 50 årig kvindes livstidsrisiko er ca. 16% for hoftefraktur, 15% for Colles fraktur og 33% for vertebral fraktur. Risikoen for postmenopausal osteoporose (primær osteoporose, type 1) afhænger af knogledensiteten, tidspunktet for menarche og menopause og hastigheden af det postmenopausale knogletab. Risikoen for senil osteoporose (primær osteoporose, type 2) afhænger desuden af alder, fysisk aktivitet, rygning, kostkalcium og D-vitamin status. Risikoen for fraktur øges ved tidligere osteoporotisk fraktur, arvelig disposition, sen menarche, tidlig menopause, lav kropsvægt, nedsat soleksposition, lavt kalciumindtag, rygning, nedsat fysisk aktivitet og øget faldtendens. Sekundær osteoporose ses ved tilstande med lave østrogenkoncentrationer og en række sygdomme associeret med osteoporose.

For hver standarddeviation knoglemassen reduceres under det alderskorrigerede gennemsnit (T-score) fordobles frakturrisikoen. Kvinder med præmatur menopause (før 45 års alderen), risikofaktorer og/eller BMD under -1 (T-score) udgør ca 25% af alle kvinder og disse selektionskriterier identificerer 90% af alle kvinder som har en fordoblet risiko for fraktur ($RR \geq 2$).

- Det postmenopausale knogletab forhindres af peroral østradiol 1-2 mg dagligt eller ækvivalente doser af konjugeret østrogen. Effekten af østrogen på knogledensiteten er dosisrelateret (**1a**).
- HT medfører en 40-50% reduktion af risikoen for hofte- og collesfraktur afhængig af behandlingstid (**1a**).
- En vis reduktion af risikoen for vertebrale frakturer ved anvendelse af HT er påvist i epidemiologiske undersøgelser og i metaanalyser af randomiserede undersøgelser (**1a**).
- Effekten af HT på BMD afhænger af behandlingsvarighed (**1b**).
- Compliance af HT behandling øges når risikoen for osteoporose er dokumenteret ved densitetsmåling og følges af gentagne målinger (**1b**).
- Effekten af HT på frakturrisiko er bedst dokumenteret hos kvinder under 60 år. HT til kvinder med osteoporose forhindrer yderligere knogletab (**1b**), mens der er sparsom dokumentation for effekt på frakturrisiko blandt disse kvinder (**11a**).
- Effekten af tibolone på knogledensitet er af samme størrelsesorden som for østrogen (**1b**), men der foreligger ingen frakturdata.
- Raloxifen har effekt på knogledensiteten i columna af samme størrelsesorden som HT og reducerer risikoen af vertebrale frakturer (**1b**). Der er mindre effekt på kortikalt domineret knoglevæv.

(Dokumentation: Appendiks 2)

Kliniske rekommandationer:

- * Knogleskanning ved menopausen anbefales til kvinder med øget risiko for osteoporose vurderet ud fra kliniske risikofaktorer (se nedenfor), men kun hvis resultatet får betydning for, om kvinden ønsker profylaktisk behandling. (D)
- * Der skelnes mellem *primær* profylakse, som omfatter raske kvinder uden kendt disposition til osteoporose, og *sekundær* profylakse rettet mod kvinder med øget risiko for osteoporotiske brud - det vil sige lavt BMD (T-score < -2,5) kombineret med en eller flere kliniske risikofaktorer f.eks. familiær disposition, tidlig menopause (før 45 år), aktuel rygning, fysisk inaktivitet, nedsat solesposition, lavt indtag af calcium, øget faldtendens, tidligere fraktur og lavt BMI (< 19 kg/m²). (B)
- * HT kan ikke anbefales som *primær* profylakse af osteoporose, idet de helbredsmæssige risici ved en langtidsbehandling generelt overstiger fordelene (A). Hos kvinder der sættes i systemisk hormonbehandling på anden indikation må den forebyggende effekt på osteoporose ses som en positiv sidegevinst.
- * Som *sekundær* profylakse ved svær disposition til osteoporose kan HT, raloxifen eller bisfosfonater anvendes, kombineret med calcium og D-vitamin (A). Fordele og risici ved de forskellige behandlingsmetoder vejes op mod hinanden. Det er vigtigt at udelukke manifest osteoporose. Udredning og behandlingsstrategi bør foretages i samråd med fagspecialister i osteoporose. (D)
- * Behandlingseffekten afhænger af behandlingsvarigheden (B).
- * Beslutning om langvarig HT som sekundær osteoporoseprofylakse kræver afvejning af de individuelle relative indikationer og kontraindikationer, overvejelser om risici ved behandlingen sammenholdt med ulemper og risici ved de alternative behandlingsmuligheder samt medinddraget af kvindens egen holdning. (D)
- * Monitorering af behandlingseffekten med gentagne densitetsmålinger har primært et pædagogisk formål. (D)

- * Behandling af manifest osteoporose (*tertiær* profylakse) er en opgave for fagspecialister i osteoporose.

3. Kardiovaskulære lidelser

3.1 Arterielle lidelser

3.1.1 Atherosklerose og akut myokardieinfarkt

Den hyppigste dødsårsag blandt kvinder er akut myokardieinfarkt (AMI) som følge af atherosklerose. Kvinder med potentiel endothelskade har en relativt øget risiko for arteriel tromboemboli.

- Det eneste foreliggende randomiserede langtidsstudie vedr. HT som *primær* profylakse af kardiovaskulær sygdom har vist en signifikant øget relativ risiko for AMI; HR=1,24 (95% CI 1,00-1,54) ved terapi med østrogen kombineret med gestagenet MPA. Dette svarer til en risikoøgning på 24% i forhold til den risiko man som kvinde ville have haft uden hormonterapi. Den eksterne validitet af dette studie kan diskuteres, idet studiepopulationen, med en gennemsnitsalder på 63 år og en høj forekomst af overvægt, hypertension og diabetes, havde en generelt øget risikoprofil for hjertekar sygdomme. (*Ib*)
- En anden del af samme studie har vist, at tidligere hysterektomerede kvinder i behandling med østrogen alene ikke har nogen øget risiko for AMI (*Ib*).
- Det eneste foreliggende randomiserede langtidsstudie vedr. HT som *sekundær* profylakse af kardiovaskulær sygdom har vist en øget risiko for AMI indenfor det første år, men samlet en neutral effekt, det vil sige en hverken øget eller nedsat risiko for AMI ved flere års behandling med østrogen kombineret med MPA. (*Ib*).
- Et stort antal eksperimentelle og kliniske studier - såvel dyreforsøg som humane studier – finder at en række systemer af betydning for udvikling af atherosklerotisk sygdom påvirkes i gunstig retning af østrogen (*Ib*). Dette tyder på en mulig primær profylaktisk virkning af østrogen på atheroskleroseudvikling.
- Dyreeksperimentelle studier har samtidig vist, at allerede udviklet endothelskade medfører en relativt øget risiko for tromboemboli med østrogenterapi. (*Ib*).
- I observationsundersøgelser finder man en risikoreduktion på 30-35% for udvikling af AMI ved brug af HT og en risikoreduktion på op til 50% for død som følge af AMI (*Ila*).
- Der synes ikke at være nogen væsentlig forskel i den beskyttende effekt af østrogenterapi alene sammenlignet med kombineret østrogen-gestagen terapi (*Ila*).
- Man diskuterer, hvorvidt de observerede associationer helt eller delvist kan forklares ved, at kvinder, som har valgt at tage hormoner, har en anderledes livsstil end de kvinder, som har valgt ikke (eller er blevet frarådet) at tage hormoner i forbindelse med overgangsalderen – den såkaldte "healthy user"-effekt (*Ill*).

(*Dokumentation: Appendix 3-1*)

Kliniske rekommandationer vedr. HT og AMI:

- * Hverken primær eller sekundær profylakse af kardiovaskulær sygdom er indikation for HT (*A*).

- * HT er relativt kontraindiceret til kvinder som tidligere har haft et AMI (**A**).
- * Der findes ikke data, som belyser risikoen for et re-infarkt blandt kvinder som allerede får østrogenoterapi, når de får deres første AMI. Der findes derfor ikke belæg for brat at seponere HT som følge af et akut myokardieinfarkt. (**D**).

3.1.2 Cerebrovaskulære lidelser

Den tredjehyppigste dødsårsag blandt kvinder, næst efter iskæmisk hjertesygdom og cancer, er apopleksi.

- Det eneste foreliggende randomiserede studie vedr. langtidsbehandling med HT har vist en signifikant øget risiko for apopleksi; HR=1,41 (95% CI 1,07-1,85) både ved behandling med østrogen alene og ved behandling med østrogen kombineret med gestagenet MPA. Dette svarer til en risikoøgning på 41% i forhold til den risiko man som kvinde ville have haft uden hormoner. Den eksterne validitet af dette studie kan diskuteres, idet studiepopulationen, med en gennemsnitsalder på 63 år og en høj forekomst af overvægt, hypertension og diabetes, havde en generelt øget risikoprofil. (**Ib**).
- I observationsundersøgelser har man ikke fundet nogen effekt af HT på den samlede incidens af cerebrovaskulære lidelser (**Iib**)
- Risikoen for intracerebrale og subarachnoidale hæmorrhagier ved brug af HT er uafklaret (**Iib**).

(Dokumentation: Appendix 3-1)

Kliniske anbefalinger vedr. HT og cerebrovaskulære lidelser:

- * HT er relativt kontraindiceret til kvinder som tidligere har haft en cerebrovaskulær tromboemboli (**A**).
- * Der er intet belæg for brat at seponere HT som følge af et cerebrovaskulært attack. (**D**).

3.2 Venøse tromboembolier

Dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli, tilsammen venøs tromboemboli (VTE), rammer omkring 2000 ikke-gravide kvinder hvert år i Danmark. Den absolutte risiko for at udvikle VTE i aldersgruppen 50-65 år er 1/1000 per år. Dette tal dækker over et mindretal med en væsentligt større risiko og et flertal med en noget mindre risiko.

Andelen af kvinder med dyb venøs trombose, som udvikler lungeemboli angives til mellem 20 og 80%, og afhænger først og fremmest af sensitiviteten af anvendte diagnostiske procedurer. Lungeemboli er altid opstået et andet sted distalt i det venøse system. Epidemiologisk er det derfor ikke meningsfyldt at skelne mellem dyb venøs trombose og lungeemboli, fordi der ætiologisk og patogenetisk er tale om samme sygdom.

- HT øger risikoen blandt aktuelle brugere 2-4 gange (**Ib**).
- Terapi med østrogen alene synes at indebære mindre risiko (RR 1,3-2,5) end kombineret østrogen-gestagen substitution (RR 2,1-3,5) (**Ib**)
- Risikoen er størst det første år der anvendes HT (RR = 4). Herefter er den relative risiko ved fortsat HT mindre end 2. (**Iib**)

- HT og genetisk disposition til VTE er uafhængige risikofaktorer, hvilket i praksis indebærer, at kombinationen af disse to forhold medfører en samlet risiko svarende til en multiplikation af de respektive relative risici (**IIb**).
- I dag kan genetisk disposition konstateres hos omkring halvdelen af alle kvinder, som udvikler VTE (**IIb**).
- Der foreligger mange metaboliske studier over indflydelsen af hormoner på koagulation og fibrinolyse. Den biokemiske mekanisme med hvilken HT udløser VTE er dog ikke fuldt afdækket. (**Ib-IIb**).
- Det er uafklaret om transdermal administration indebærer en lavere risiko end tabletbehandling.

(Dokumentation: Appendix 3-2)

Kliniske rekommandationer:

- * Tidligere VTE udgør en absolut kontraindikation for HT (**B**) .
- * Det er for indeværende dyrt generelt at screene for trombofili forud for ordination af HT (D).
- * I familier med ophobning af VTE i ung alder, kan det overvejes at foretage en screening for trombofili forud for ordination af hormoner (**C**).

4. Demenslidelser

Forekomsten af demenslidelser stiger med alderen. I en dansk population er prævalensen for demens 7,1% i aldersgruppen 65-84 år. I 2/3 af disse tilfælde drejer det sig om Alzheimers demens mens den sidste 1/3 lider af vaskulær eller andre former for demens. Incidensen af demenslidelser er 30 nye tilfælde pr. 1.000 pr år. Incidensen af Alzheimers demens er 21 nye tilfælde pr. år. Kvinder har i forhold til mænd en øget risiko for at udvikle Alzheimers demens, hvorimod der ikke er nogle kønsforskelle når det drejer sig om andre demensformer.

De kognitive funktioner (vores evner til at huske, genkende, indlære m.m.) falder generelt med alderen. Man kan som udgangspunkt have gode eller ringe kognitive funktioner. Ringe kognitive funktioner er ikke nødvendigvis det samme som demenssygdom.

- På dyremodeller har man vist, at østrogen stimulerer neurofysiologiske mekanismer som bl.a. styrker de kognitive funktioner (**Ib**).
- Neuropsykologiske studier vedr. HT og kognitiv funktion er inkonklusive (**IIb**).
- I enkelte observationsstudier har man fundet en lavere forekomst af demens blandt kvinder som har fået HT. Disse observationer er dog behæftet med en række bias (**III**).
- I et enkelt randomiseret studie (WHI) har man fundet en øget risiko for demens med HT. Dette fund er dog ligeledes behæftet med bias. (**Ib**)

(Dokumentation: Appendix 4)

Kliniske rekommandationer:

- * Disposition til eller begyndende Alzheimers demens er hverken indikation eller kontraindikation for HT (**B**).

5. Cancer

5.1 Cancer mammae

Brystkræft (BC) er den hyppigste kræftform blandt kvinder, og vil i Danmark over et livsforløb med hidtidige incidensrater (seneste er fra 1998) ramme ca. 9,3% af den kvindelige befolkning. Incidensraten har imidlertid været stigende gennem de seneste 40 år. Vi har i disse guidelines derfor taget udgangspunkt i en livstidsrisiko på i gennemsnit 10%.

- Østrogen og østrogen/gestagen øger proliferationen af kirtelceller i mammae. Kombinationsbehandling stimulerer mere end østrogen alene. Generelt er øget proliferation associeret til øget risiko for neoplastisk transformation (III).
- Forhold, som forlænger fertile kvinders eksposition for endogene kønshormoner, øger risikoen for BC. Det gælder tidlig menarche, sen menopause og nulliparitet. Andre risikofaktorer er høj alder ved første barns fødsel, dagligt alkoholforbrug, fysisk inaktivitet og overvægt efter menopausen (IIa).
- Kvinder med genetisk disposition har en øget risiko for brystkræft. Hvis der hos 1. grads slægtninge (moder, søster, datter) forekommer brystkræft opstået i ung alder (før 50 års alderen), eller hvis der forekommer flere tilfælde af brystkræft i flere generationer i samme familie, må man mistænke en arvelig disposition. Henholdsvis en, to eller tre 1.grads slægtninge med brystkræft øger risikoen 2, 3 og 4 gange.
- De få randomiserede, placebokontrollerede studier der foreligger vedrørende BC og postmenopausal HT (HERS og WHI) har samstemmende fundet en relativ risikoøgning for BC på 26-27% blandt kvinder, som har anvendt kombineret østrogen-gestagen terapi i 5-7 år, og først signifikant efter mere end 4 års behandling. (Ib).
- Desuden foreligger der større studier baseret på observationsdata vedrørende risikoen for brystkræft med HT. Det drejer sig om en metaanalyse publiceret i 1997 med mere end 50.000 tilfælde af brystkræft, samt om et nyere engelsk observationsstudie med 9.364 brystkræfttilfælde (MWS) (IIb).
- Der er på væsentlige områder overensstemmelse mellem disse studier, mens resultaterne på andre områder varierer noget (IIa).
- Vi har i nedenstående tabel vist resultaterne fra de to randomiserede samt de to observations studier, samt vores bedste bud på en syntese af disse, idet vi for kombinationsbehandling har lagt størst vægt på de to randomiserede studier. Udgangspunktet for risikomålene er kvinders livstidsrisiko ved forskellige typer behandling i forhold til risikoen *uden* behandling som i Danmark er sat til 9,7%.

Den absolutte mer-risiko med HT:	Metaanalyse	HERS/WHI	MWS	Syntese: "life-time risk"
Ingen hormonbehandling				9,7%
5 års østrogenbehandling	+0,2%	+0,0 %	+0,2%	+0,1% = 9,8%
10 års østrogenbehandling	+0,6%	-	+0,5%	+0,5% = 10,2%
5 år østrogen-gestagen HT	+0,3%	+0,4%	+0,6%	+0,5% = 10,2%

10 år østrogen-gestagen HT	+0,8%	-	+1,9%	+1,3% = 11,0%
----------------------------	-------	---	-------	---------------

- Det fremgår, at fem hhv. ti års kombinationsbehandling øger livstidsrisikoen for brystkræft med omkring 0,5 hhv. 1,3 tilfælde pr. 100 kvinder (I-IIb).
- Risikoen for brystkræft øges med varigheden af behandlingen (Ia).
- Kombineret østrogen-gestagen terapi øger risikoen mere end behandling med østrogen alene (Ib).
- Østrogen alene til hysterektomerede kvinder synes ikke at indebære nogen øget risiko ved op til 6,8 års anvendelse (Ib).
- Der er ikke påvist konsistente forskelle i risikoen for brystkræft ved anvendelse af forskellige typer gestagen (MPA, NETA, LNG) eller forskellige typer østrogen (konjugeret østrogen eller 17β-østradiol) (IIa).
- Der er ikke påvist forskelle i risikoen for brystkræft ved anvendelse af peroral behandling i forhold til transdermal behandling (IIa).
- Der er ikke konsistente fund vedrørende en differentieret risiko afhængig af om kombinationsbehandlingen gives cyklisk eller kontinuert (IIa).
- Tibolone indebærer en mindre risiko for udvikling af BC end kombinationsbehandling og en højere risiko end behandling med østrogen alene (IIa).
- Raloxifen (et SERM produkt) synes at mindske risikoen for BC (Ib).
- Fire år efter ophørt HT er risikoen for BC den samme, som hvis kvinden aldrig havde anvendt HT (IIa).
- Den relative risikoøgning ved hormonbrug blandt kvinder med familiær disposition til BC er den samme som blandt ikke disponerede, men den absolutte risiko vil være større, hvis man er genetisk disponeret (IIa).
- Ca. en tredjedel af de kvinder, der får konstateret BC, dør af sygdommen. Det er uafklaret om risikoen for at dø af brystkræft (case-fatality raten) er øget blandt hormonbrugere (IIa)
- Omkring hver fjerde danske kvinde i alderen 50-64 år anvender hormoner. Hvis alle kvinder i Danmark holdt op med at anvende hormoner, ville 3-4% af brystkræfttilfældene blandt kvinder i Danmark (omkring 120 tilfælde) ikke opstå, mens de resterende 96-97% ville opstå alligevel (III).

(Dokumentation: Appendix 5-1)

Kliniske rekommandationer:

- * Forekomst af BC i nærmeste familie (moder eller søster) udgør ikke i sig selv nogen kontraindikation for HT (C).
- * Hvis to eller flere 1. grad slægtninge har udviklet BC i ung alder (<50 år), bør man være tilbageholdende med HT. (C).
- * Tidligere BC er en relativ kontraindikation for HT (C)

- * Hos kvinder, som har en øget risiko for BC og som primært ønsker osteoporoseprofylakse, kan raloxifen anvendes (**A**).

5.2 Cancer endometrii

Endometriecancer er den næsthyppest gynækologiske cancer, med en aldersstandardiseret incidensrate på 12.4 per 100.000. Over 70% af tilfældene diagnosticeres blandt kvinder over 60 år. Fem-års overlevelsen for endometriecancer er 70 % for alle tilfælde og 80% for kvinder med lokaliseret sygdom.

- Risikoen for endometriecancer er ikke øget ved brug af kontinuert kombineret østrogen-gestagen terapi (**Ib**).
- Anvendelse af østrogen alene medfører en 2-6 gange øget risiko for endometriecancer, sammenlignet med kvinder, som aldrig har anvendt hormoner. Risikoen øges med behandlingsvarighed og synes at bestå i op til 5-10 år efter endt behandling (**Ila**).
- Anvendelse af cyklisk kombineret østrogen-gestagen (> 10 dages gestagen per cyklus) reducerer risikoen for endometriecancer i forhold til behandling med østrogen alene. Risikoen er dog stadig forhøjet sammenlignet med kvinder, som aldrig har fået hormoner (**Ila**).
- De fleste tilfælde af endometriecancer, som er associeret til brug af HT, opdages i et tidligt stadie og er højt differentierede. Alligevel tyder et begrænset antal undersøgelser på en øget mortalitet ved endometriecancer blandt "ever-users" af HT (fortrinsvist kvinder som har anvendt østrogen alene) (**III**).
- Levonorgestrel IUD yder en sufficient beskyttelse af endometriet ved anvendelse af østrogen terapi (**Ib**)

(Dokumentation: Appendix 5-2)

Kliniske rekommandationer:

- * Der er ikke indikation for gestagen terapi til kvinder som har fået foretaget hysterektomi - her kan man nøjes med østrogen alene i lavest mulige dosis (**B**). En undtagelse er dog kvinder som er blevet hysterektomeret som led i radikal operation for endometriose (se endometriose-guidelines).
- * Ikke-hysterektomerede kvinder bør have kombineret østrogen-gestagen behandling. Hvis der behandles i cyklisk regime bør gestagenperioden minimum være af 10-12 dages varighed (**B**).
- * Levonorgestrel IUD kan anvendes som beskyttelse af endometriet ved terapi med østrogen (**B**).

5.3 Cancer ovarii

Ovariecancer er den hyppigste gynækologiske cancer og den fjerde hyppigste cancer blandt kvinder. Den aldersstandardiserede incidensrate er på 13.2 tilfælde per 100.000 per år.

- Anvendelse af østrogen alene medfører en relativ risikoforøgelse for ovariecancer svarende til ca. 7% per år. Efter 10 års brug af hormoner vil risikoen for ovariecancer være fordoblet (**Ila**)
- Der er i et enkelt studie påvist øget risiko for ovariecancer ved anvendelse af såvel østrogen alene som cyklisk kombinations HT (**III**). Det er således ikke afklaret om anvendelse af kombinations HT øger risikoen af samme størrelses orden som østrogen terapi alene.

(Dokumentation: Appendix 5-3)

Kliniske rekommandationer:

- * Kvinder med præmatur menopause som følge af operation for ovariecancer eller borderlineforandringer i ovarierne, kan anvende HT indtil det naturlige menopausetidspunkt (**D**).

5.4 Cancer coli / cancer recti

Coloncancer er den tredjehyppigste cancertype blandt danske kvinder med en aldersstandardiseret incidensrate på 22.1 tilfælde pr. 100.000 pr år. Den absolutte fem-års overlevelse er 36%.

- Risikoen for colorectal cancer er reduceret med 37% blandt kvinder som anvender kombineret HT i forhold til kvinder der aldrig har anvendt hormoner (**Ib**).
- I observationsundersøgelser hvor kvinderne fortrinsvis har anvendt østrogen alene, har man fundet en risikoreduktion for colon cancer på 15-20% (**Ila**).

(Dokumentation: Appendix 5-4)

Kliniske rekommandationer:

- * Ønsket om at forebygge colorectal cancer kan ikke alene bære en indikation for HT.

6. Specielle forhold

6.1 Svær leverdysfunktion

HT kan være indiceret hos patienter med leversygdomme med klimakterielle gener. Indikationen styrkes, hvis leversygdommen er forbundet med forhøjet risiko for udvikling af osteoporose.

(Dokumentation: Appendix 6-1)

Kliniske rekommandationer:

- * Let til moderat leverpåvirkning er ikke kontraindikation til HT.
- * Ved svær leverpåvirkning bør behandlingen ske i samarbejde med den specialafdeling, der varetager kontrollen af patientens leversygdom.
- * Man bør anvende transdermal østradiol i relativt lav dosering.
- * Ved intakt uterus bør gestagenbehandlingen administreres som levonorgestrel IUD.
- * Patienter med porphyria cutanea tarda kan behandles efter ovenstående retningslinjer, hvis leverparametrene er normale. Hvis der er forhøjede leverparametre bør man være tilbageholdende.

6.2 Fibromer

- HT påvirker almindeligvis ikke fibromer i betydende omfang, men HT kan i nogle tilfælde medføre vækst af fibromer (**Iib**).

(Dokumentation: Appendix 6-2)

Kliniske rekommandationer:

- * Kvinder med fibromer bør under HT følges med regelmæssig undersøgelse, f.eks en gang årligt (C).
- * Ved symptomgivende vækst af fibromerne bør ophør med HT overvejes (D).

6.3 Endometriose

- Behov for HT hos endometriosepatienter kan opstå enten efter spontan menopause eller ved radikal operation i form af hysterektomi og bilateral salpingoophorektomi.
- Der er beskrevet fortsat aktivitet, re-aktivering og malign transformation af endometriose under substitution med østrogen alene. Gestagen hæmmer aktivitet i endometriose.

(Dokumentation: Appendix 6-3)

Kliniske rekommandationer:

- * Ved HT til kvinder med tidligere symptomgivende endometriose bør normalt foretrækkes kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen/gestagen i lavest mulige dosis eller tibolone, også selv om kvinden er hysterektomeret (D).
- * Ved kirurgisk induceret menopause anbefales normalt behandling frem til tidspunkt for forventet spontan menopause (C).
- * Ved monitorering under HT af kvinder med tidligere symptomgivende endometriose bør man være opmærksom på risikoen for recidiv af endometriosen (D).

6.4 Galdesten

- Peroral HT kan fremskynde udviklingen af galdesten (RR 1,5 – 2,1). Risikoen for udvikling af galdesten tiltager med behandlingens længde (Ib).

(Dokumentation: Appendix 6-4)

Kliniske rekommandationer:

- * Ved HT af kvinder med galdesten må overvejes transdermal administration (D).
- * Kvinder med *symptomgivende* galdesten bør normalt ikke påbegynde peroral HT før galdestenene er fjernet (D).

6.5 Epilepsi

- Østrogen sænker normalt anfaldstærsklen, mens progesteron/gestagen øger tærsklen.
- Menopause og østrogenbehandling kan hos nogle epilepsipatienter øge anfaldstilbøjeligheden. Enkelte undersøgelser tyder på, at HT kan medføre øget anfaldstilbøjelighed.
- Ratio mellem østrogen og gestagen synes at være af betydning og teoretisk synes kontinuerlig kombinationsbehandling at være mest hensigtsmæssig (IV).
- Visse antiepileptika øger tendensen til udvikling af osteoporose og kan således styrke indikationen for HT.
- Nogle antiepileptika øger metaboliseringen af steroidhormoner, hvorfor det kan være nødvendigt at justere dosis.

(Dokumentation: Appendix 6-5)

Kliniske rekommandationer:

- * Kvinder med epilepsi kan anvende HT. Kontinuerlig kombinationsbehandling bør foretrækkes frem for cyklisk behandling. Østrogen alene til hysterektomerede kvinder(D).
- * Man bør være opmærksom på evt. øget anfaldshyppighed efter påbegyndelse af HT (D).

6.6 Asthma

- Der er beskrevet såvel forværring som forbedring af astma under HT (IV)

(Dokumentation: Appendix 6-6)

Kliniske rekommandationer:

- * Ved HT af kvinder med astma bør sygdomsaktiviteten følges opmærksomt, og ved tegn på forværring bør anden behandling end HT overvejes (D).

7. Rådgivning om hormonterapi - compliance

Ved compliance forstås graden af gennemførelse af en medicinsk behandling som den var planlagt. Information om HT og mulighederne for at afhjælpe klimakterielle symptomer stammer mange steder fra: læger, familie, venner, arbejdskammerater, ugeblade og elektroniske medier.

- Den hyppigste årsag til valg af HT er vasomotoriske symptomer. Effektiv afhjælpning heraf er således vigtig for compliance (III).
- Mere end 80 % ophører med at have klimakterielle gener indenfor 5 år. (III)
- Ved langtidsbehandling (> 5 år) overstiger de helbredsmæssige risici generelt fordelene ved behandlingen.
- De hyppigste årsager til ophør med HT er *vægtøgning, bivirkninger, blødninger, angst for udvikling af kræft.*(III).
- Det er en myte at HT blot udsætter overgangsalderen og dens symptomer.
- Mange kvinder oplever dog en "re-bound" effekt med forbigående klimakterielle gener ved pludseligt ophør med HT.

(Dokumentation: Appendix 7)

Kliniske rekommandationer:

- * Beslutningen om HT træffes af kvinden selv efter grundig information om behandlingens karakter og dens fordele og ulemper.
- * Information og forslag til behandling bør ske på baggrund af en individuel vurdering af kvindens samlede situation.
- * Kvinden bør gøres nøje bekendt med virkning, bivirkninger og risici inklusive deres størrelsesorden, samt at virkning overfor bortfaldssymptomer og urogenital atrofi først endeligt kan vurderes efter uger til måneders behandling.
- * Det vil oftest være hensigtsmæssigt at foretage opfølgning efter cirka 3 måneders behandling, specielt med henblik på såvel østrogen- som gestagenrelaterede virkninger og bivirkninger, og eventuelt justere dosis, skifte præparat, sammensætning, gestagen, administrationsvej, -form, eller -tidspunkt.
- * Opfølgning, bør herefter ske med cirka 1-1½ års intervaller, samt ved problemer.

- * Man bør være opmærksom på mulighederne for skift af regime, f.eks. fra cyklisk til kontinuerlig kombinationsbehandling og/eller mulighed for reduktion af dosis i takt med klimakteriets forskellige faser.
- * Kvinder, der har anvendt hormonbehandling i mere end 5 år, bør ved ønske om fortsat behandling individuelt vurdere fordele, ulemper og risici i samråd med deres praktiserende læge eller gynækolog.
- * Før ophør med HT kan man med fordel gradvist reducere dosis for at mindske en evt. "re-bound" effekt. Ved seponering af systemisk HT kan man overveje at tilbyde lokal østrogen behandling.

8. Regimer og administrationsformer

A: overordnede retningslinier for HT-regimer:

- Østrogen og gestagen gives som udgangspunkt i kombination med mindre uterus er bortopereret.
- Før menopausen og ca. 1 år efter gives gestagen i cyklisk / sekventielt regime sammen med østrogen terapi.
- Gestagen gives mindst 10 dage hver måned i den perimenopausale periode med det formål at hindre blødningsuregelmæssighed og endometriehyperplasi.
- Kontinuerlig østrogen-gestagen terapi ("blødningsfri" behandling) eller HT med tibolone vil ofte kunne indledes ca. et til to år efter menopausen.
- Østrogen gives i mindst mulig dosering - det vil sige den mindste dosis som medfører tilfredsstillende symptomlindring. Normalt svarer dette til 1-2 mg østradiol dagligt.
- Gestagendosis afhænger af hvilket gestagenpræparat der vælges.
- Gestagen kan administreres enten systemisk (tabletter, plaster) eller lokalt (gestagenspiral). Gestagen administreret intrauterint har dog også en vis systemisk effekt.
- Lokal (vaginal) østrogen terapi kan gives uden samtidigt gestagentilskud.
- Lokal (vaginal) østrogen terapi kan også gives som supplement til systemisk HT.
- Levonorgestrel IUD kan benyttes med eller uden systemisk østrogen terapi.

B: administrationsformer

- Østrogen kan gives peroralt, transdermalt, subkutant, intranasalt og vaginalt.
- Administrationsvejen vælges individuelt efter kvindens preference.
- Ved transdermal administration undgås "first pass - effekt" i leveren. Derved undgår man blandt andet ophobning af den svagt biologisk aktive østrogen metabolit, østron. Det er dog uvist om dette er forbundet med fordele eller ulemper.
- Ved systemisk administration af østrogen alene (peroralt, transdermalt eller subkutant) er det nødvendigt at supplere med gestagen peroralt mindst 10 dage hver måned i den perimenopausale periode. Alternativt kan gestagenet administreres lokalt i form af en gestagenspiral.
- Levonorgestrel IUD kan anvendes alene som gestagentilskud ved østrogensubstitution.
- Ved vaginal administration virker hormonbehandling alene lokalt og kræver ikke gestagentilskud

9. Kontrol og opfølgning

9.1 Før behandlingsstart

Anamnese:

- tidligere/aktuelle gynækologiske lidelser
- familiær disposition til cancer, VTE, iskæmisk hjertesygdom, osteoporose
- disposition til eller kendt trombofili
- tidligere/aktuel cancer
- tidligere/aktuel VTE
- tidligere/aktuel iskæmisk hjertesygdom
- blødningsforhold
- menopausestatus
- medicin
- tobak
- livsstil i øvrigt

Objektiv undersøgelse:

- gynækologisk undersøgelse
- mammalpalpation
- måling af BT
- højde og vægt
- ved familiær disposition til brystkræft kan mammografi overvejes (se i øvrigt Sundhedsstyrelsens retningslinier vedr. mammografi)
- S-FSH er kun indiceret ved mistanke om præmatur menopause.

9.2 Opfølgning af HRT

- Der er ingen evidens for at rutinemæssig klinisk mammalpalpation reducerer mortaliteten af brystkræft.
- Mammalpalpation har en lav sensitivitet.
- Hormonbehandling medfører øget mammadensitet hos en fraktion af HT brugere. Risikoen er størst ved kontinuerlig kombinationsbehandling.
- Mammografi har lavere sensitivitet og specificitet, en højere falsk negativ og falsk positiv rate og er forbundet med flere intervalcancer hos kvinder i hormonbehandling end hos ikke hormonbehandlede kvinder.

(Dokumentation: Appendix 9-2)

Kliniske rekommandationer:

- * 3 måneder efter påbegyndt HT bør der tilbydes en opfølgende samtale med henblik på effekt og bivirkninger med henblik på evt. titrering af dosis og evt. kontrol af BT.
- * I de efterfølgende år kan der være behov for ændringer af doser, regimer og administrationsformer. Der anbefales derfor tilbud om kontrol efter behov, f.eks. en gang årligt.
- * Kvinder i hormonbehandling bør tilbydes samme mammografiscreening som ikke hormonbehandlede.
- * Mammalpalpation bør foretages på indikation.

- * Der er ingen grund til rutinemæssig gynækologisk undersøgelse af kvinder i hormonbehandling. Gynækologisk undersøgelse bør foretages på indikation.