

# Udkast til guidelines vedrørende peri- og postmenopausal hormonsubstitution

Oplæg til diskussion på Hindsgavl d. 13. september 2002

## Guidelines udarbejdet af:

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

## Indholdsfortegnelse:

<b>0. Indledning</b>	<b>s. 2</b>
0.1 Definitioner	s. 2
0.2 Kliniske rekommandationer	s. 2
<b>1. Indikationer for symptombehandling</b>	<b>s. 3</b>
1.1 Vasomotoriske symptomer	s. 3
1.2 Urogenital atrofi	s. 3
1.3 Perimenopausale blødningsforstyrrelser	s. 3
1.4 Indre uro, søvnløshed, irritabilitet	s. 4
1.5 Depression	s. 4
1.6 Led- og muskelsmerter	s. 4
1.7 Atrofi af hud og slimhinder	s. 5
1.8 Sexuel dysfunktion	s. 5
<b>2. Osteopeni / osteoporose</b>	<b>s. 5</b>
<b>3. Kardiovaskulære lidelser</b>	<b>s. 7</b>
3.1 Arterielle lidelser	s. 7
3.1.1 Atherosklerose og AMI	s. 7
3.1.2 Cerebrovaskulære lidelser	s. 7
3.2 Venøse tromboembolier	s. 8
<b>4. Demenslidelser</b>	<b>s. 8</b>
<b>5. Cancer</b>	<b>s. 9</b>
5.1 Cancer mammae	s. 9
5.2 Cancer endometrii	s. 10
5.3 Cancer ovarii	s. 11
5.4 Cancer coli / cancer recti	s. 11
<b>6. Specielle forhold</b>	<b>s. 12</b>
6.1 Svær leverdysfunktion	s. 12
6.2 Fibromer	s. 12
6.3 Endometriose	s. 12
6.4 Galdesten	s. 13
6.5 Epilepsi	s. 13
6.6 Astma	s. 13
<b>7. Rådgivning om HRT – compliance</b>	<b>s. 13</b>
<b>8. Regimer og administrationsformer</b>	<b>s. 14</b>
<b>9. Kontrol og opfølgning</b>	<b>s. 15</b>

## 0. Indledning

Hormonbehandling i og efter overgangsalderen handler primært om livskvalitet. Overgangsalderen er ikke en sygdom og det er den enkelte kvindes valg hvorvidt hun ønsker at tage hormontilskud eller ej. Hormonbehandling er en individuel terapi. 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 hormonbehandling bør suppleres med generelle anbefalinger om betydningen af livsstil på de forandringer der indtræder efter overgangsalderen.

### 0.1 Definitioner:

**HRT:** Peri- og postmenopausal substitution med naturlige eller artificielle kønssteroider.

**Menopausen:** Tidspunktet for den sidste menstruation. Fastslås definatorisk retrospektivt efter 12 måneders uafbrudt amenoré. Gennemsnitsalderen for menopausen er 52 år +/- 6 år.

**Perimenopausen / klimakteriet:** Årene omkring menopausetidspunktet, som kan være præget af funktionelle blødningsuregelmæssigheder og vasomotoriske symptomer som følge af aftagende ovariefunktion.

**Postmenopausen:** Fra 1 år efter menopausen og derefter, hvor følgevirkninger efter ophør af ovariefunktionen kan forekomme.

### 0.2 Kliniske rekommandationer:

- \* Den primære indikation for HRT er klimakterielle bortfaldssymptomer, som f.eks vasomotoriske eller urogenitale gener.
- \* Hormonsubstitution påbegyndes typisk tidligt - tæt på menopausetidspunktet. Lokal (vaginal) behandling kan dog også ordineres langt senere.
- \* Man bør vælge den lavest mulige dosis som medfører symptomlindring.
- \* Behovet for hormonsubstitution bør løbende tages op - fordele og ulemper vurderes individuelt.
- \* Varigheden af hormonsubstitution afhænger af indikationen vejet op mod risici ved længere tids behandling.
- \* Kvinder med præmatur menopause (kirurgisk eller endokrint betinget) anbefales hormonsubstitution indtil de som minimum har nået det naturlige menopausetidspunkt.
- \* Forebyggelse af hjerte-karsygdomme er ikke indikation for hormonsubstitution.
- \* Ved forebyggelse af knoglebrud som følge af osteoporose må fordele og ulemper ved langtidsbehandling opvejes i forhold til de alternative behandlingsmuligheder.

# 1. Indikationer for symptombehandling

## 1.1 Vasomotoriske symptomer

Vasomotoriske symptomer omfatter typisk hedestigninger og natlige svedeture. Prævalensen og sværhedsgraden af vasomotoriske gener varierer overordentlig meget, bl.a. i forhold til alder og menopausestidspunkt.

- Substitution med østrogen lindrer effektivt vasomotoriske gener (**1b**).

*(Dokumentation: Appendix 1-1)*

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Systemisk HRT er effektiv som behandling af vasomotoriske gener.

## 1.2 Urogenital atrofi

Urogenitale gener er almindeligt forekommende postmenopausalt. Disse omfatter vaginal tørhed, irritationsfølelse og dyspareuni. Stress- og urge-inkontinens har en mere usikker relation til urogenital atrofi, mens disse forandringer synes at spille en væsentlig rolle hos patienter med recidiverende urinvejsinfektioner.

- Såvel lokal som systemisk østrogenbehandling modvirker gener som følge af vaginal og urethral atrofi (tørhed, irritation, kløe, dyspareuni, dysuri, pollakisuri) (**1b**).
- 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. Behandlingseffekt så længe behandlingen står på (**1b**). Lokal behandling kan fortsættes livslangt.
- Såvel lokal som systemisk østrogenbehandling medfører nedsat infektionstendens hos postmenopausale kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner (**1b**).
- Dokumentationen for relationen mellem atrofi og inkontinens er mere usikker. Der henvises til separate guidelines for dette område.

*(Dokumentation: Appendix 1-2)*

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* HRT kan anvendes som behandling af gener som følge af vaginal og urethral atrofi (**A**).

## 1.3 Perimenopausale blødningsforstyrrelser

Perimenopausale blødningsforstyrrelser reguleres typisk med cyklisk gestagen eller p-piller og falder ikke ind under indikationsområdet for HRT. Behandling af blødningsforstyrrelser diskuteres i en anden guideline.

#### 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: Appendix 1-4)*

##### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Hvert enkelt symptom bør vurderes individuelt, herunder om ubehaget kan relateres til samtidige vasomotoriske symptomer.
- \* Hvis HRT 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 dog uklart, om menopausen er associeret med en forhøjet risiko for udvikling af depression. Således synes prævalensen at falde for denne tilstand efter menopausen.

- Der foreligger begrænset dokumentation for en antidepressiv effekt af HRT ved depression i perimenopausen (**1b**).

*(Dokumentation: Appendix 1-5)*

##### **Kliniske rekommandationer:**

- \* HRT kan forsøges ved nedsat stemningsleje, men kan ikke anbefales som primær behandling af egentlig depressions-lidelse.

#### 1.6 Led- og muskelsmerter

Rheumatologiske sygdomme omfatter dels den klassiske leddegigt og slidgigt, samt en række bindevævssygdomme, som er karakteriseret ved smerter i muskel og/eller bevæge-apparatet. Sygdommenes udbredelse er stigende og med stigende incidensrater med alderen. I lyset af den reduktion i livskvalitet og vifte af sekundær sygdomsmorbiditet og mortalitet, som disse sygdomme afstedkommer, vil kønshormoners indflydelse på disse sygdomme kunne veje tungt i et samlet regnskab over fordele og ulemper ved hormonsubstitution.

##### *Rheumatoid arthritis (RA):*

- HRT hindrer ikke RA i at opstå og mindsker heller ikke sandsynligheden for at få RA (**III**).
- HRT har en dokumenteret positiv effekt på symptomerne ved RA, om end relativt beskedent (**1b**).

##### *Osteoarthritis (slidgigt):*

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

##### *Bindevævssygdomme og HRT:*

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

*(Dokumentation: Appendix 1-6)*

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Hos kvinder med RA eller osteoarthritis kan HRT være værdifuld - primært for at forebygge osteoporose, som mange af disse patienter udvikler med årene (**A**).

## **1.7 Atrofi af hud, bindevæv og slimhinder**

Ældning af huden skyldes en nedsat collagen syntese samt en formindskelse af hudens tykkelse. Hudens ældningsproces er influeret af genetiske faktorer samt ændringer i det endogene kønshormon niveau.

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

**(Dokumentation: Appendix 1-7)**

## **1.8 Sexuel dysfunktion**

- Nedsat libido efter menopausen kan være en direkte følge af nedsat østrogenproduktion eller en indirekte følge af vaginal atrofi.
- Substitution med testosteron øger libido (**Ib**)
- Substitution 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 (**Ib**). Tibolone har en dokumenteret gunstig effekt på nedsat libido efter menopausen.

**(Dokumentation: Appendix 1-8)**

### **Kliniske rekommandationer:**

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

## **2. Osteopeni / osteoporose**

En 50 årig kvindes livstidsrisiko er ca. 16% for hoftefraktur, 15% for Colle's fraktur og 33% for vertebralfraktur. Risikoen for osteoporose afhænger af knogledensiteten, tidspunktet for menopausen og hastigheden af det postmenopausale knogletab. Risikoen for fraktur øges ved tidligere osteoporotisk fraktur, arvelig disposition, lav kropsvægt, 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 menopause før 45 års alderen og knogledensitet under - 1 (T-score) udgør ca. 25% af alle kvinder og 90% af de kvinder som har en fordoblet risiko frakturrisiko.

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

**(Dokumentation: Appendix 2)**

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Knogleskanning ved menopausen anbefales til kvinder med øget risiko for osteoporose, men kun hvis resultatet får betydning for, om kvinden ønsker profylaktisk behandling.
- \* Profylaktisk behandling af osteoporose bør startes tidligst muligt efter menopausen.
- \* Som primær profylakse af osteoporose hos den disponerede postmenopausale kvinde kan HRT, SERM eller bisfosfonater anvendes (**A**).
- \* Som sekundær profylakse af manifest osteoporose kan HRT, SERM eller bisfosfonater anvendes (**A**).
- \* Behandlingseffekt afhænger af behandlingsvarigheden (**B**).
- \* Monitorering af behandlingseffekt med gentagne densitetsmålinger har primært en pædagogisk effekt.
- \* Beslutning om langvarig HRT som osteoporoseprofylakse kræver afvejning af de individuelle relative indikationer og kontraindikationer, overvejelser om ulemper ved behandlingen sammenholdt med ulemper ved alternative behandlingsmuligheder samt kvindens egen holdning.
- \* Især hos ældre kvinder kræver HRT behandling grundig information om mulige subjektive bivirkninger (blødninger, brystspænding) og information om at bivirkningerne ofte forsvinder inden for de første 6 måneder.

### 3. Kardiovaskulære lidelser

#### 3.1 Arterielle lidelser

##### 3.1.1 Atherosklerose og akut myokardieinfarkt

Den hyppigste dødsårsag blandt kvinder er (som hos mænd) akut myokardieinfarkt (AMI) som følge af atherosklerose.

- 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 substitutionsbehandling med østrogen (**Ib**).
- I observationelle undersøgelser finder man en risikoreduktion på 30-35% for udvikling af AMI ved brug af HRT 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 østrogensubstitution alene sammenlignet med kombineret østrogen-gestagen substitution (**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 (**III**).
- Det eneste foreliggende randomiserede langtidsstudie vedr. HRT som primær profylakse af kardiovaskulær sygdom har vist en signifikant øget risiko for kardiovaskulær sygdom, HR=1,29 (95% CI 1,02-1,63) ved substitution med conj. equit østrogen kombineret med MPA (det amerikanske HRT regime). Den eksterne validitet af dette studie kan diskuteres. (**Ib**).
- Det eneste foreliggende randomiserede langtidsstudie vedr. HRT som sekundær profylakse af kardiovaskulær sygdom har vist en neutral effekt. Også dette studie var baseret på det amerikanske HRT regime med conj. østrogen kombineret med MPA (**Ib**).

**(Dokumentation: Appendix 3-1)**

##### **Kliniske rekommandationer vedr. HRT og AMI:**

- \* Hverken primær eller sekundær profylakse af kardiovaskulær sygdom er indikation for HRT (**A**).
- \* HRT er relativt kontraindiceret til kvinder som nyligt har haft et AMI (**A**).
- \* Der findes ikke data, som belyser risikoen for et re-infarkt blandt kvinder som allerede er i østrogensubstitution, når de får deres første AMI. Der findes derfor ikke belæg for at seponere HRT som følge af et akut myokardieinfarkt. Beslutningen om at fortsætte en igangværende substitutions-behandling bør træffes på anden indikation (**C**)

##### 3.1.2 Cerebrovaskulære lidelser

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

- Der er ingen effekt af HRT på den samlede incidens af cerebrovaskulære lidelser (**Iib**)
- Der synes dog at være en vis beskyttende effekt af HRT overfor dødeligt forløbende tromboemboliske cerebrovaskulære angreb (**Iib**).
- Det eneste foreliggende randomiserede studie vedr. langtidsbehandling med HRT har vist en signifikant øget risiko for apopleksi, HR=1,41 (95% CI 1,07-1,85) ved substitution med conj.

equint østrogen kombineret med MPA (det amerikanske HRT regime). 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. **(Ib)**.

- Risikoen for intracerebrale og subarachnoidale hæmorrhagier ved brug af HRT er uafklaret **(IIb)**.

*(Dokumentation: Appendix 3-1)*

### **Kliniske rekommandationer vedr. HRT og cerebrovaskulære lidelser:**

- \* Cerebrovaskulær sygdom er hverken en indikation eller en kontraindikation til HRT **(B)**.
- \* Der er intet belæg for at seponere HRT i forbindelse med et cerebrovaskulært attack **(C)**.

## **3.2 Venøse tromboembolier**

Dyb venøs trombose og lungeemboli, tilsammen venøs tromboemboli (VTE), rammer omkring 2000 ikke-gravide kvinder hvert år i Danmark. 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. 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.

- HRT øger risikoen blandt aktuelle brugere 2-4 gange **(Ib)**.
- Substitution med østrogen alene synes at indebære lidt mindre risiko (RR ca. 2,5) end kombineret østrogen-gestagen substitution (RR ca. 3,5) **(III)**
- Risikoen er størst det første år (RR 4). Efter første år er den relative risiko <2. **(IIb)**
- HRT 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)**.

*(Dokumentation: Appendix 3-2)*

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* I familier med ophobning af VTE i ung alder, kan det overvejes at foretage en koagulationsmæssig screening forud for ordination af hormoner **(C)**.
- \* Tidligere VTE udgør en absolut kontraindikation imod HRT **(B)**.

## **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 1/3 af patienterne 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. HRT og kognitiv funktion er inkonklusive (**Iib**).
- I enkelte observationelle undersøgelser har man fundet en lavere forekomst af demens blandt kvinder som har fået HRT. Disse observationer er dog behæftet med en række bias (**III**).
- En evt. beskyttende effekt af HRT overfor Alzheimers demens er ikke dokumenteret (**Iib-III**).

**(Dokumentation: Appendix 4)**

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Disposition til eller begyndende Alzheimers demens er ikke indikation for HRT (**B**).

## **5. Cancer**

### **5.1 Cancer mammae**

Brystkræft (BC) er den hyppigste kræftform blandt verdens og Danmarks kvinder, og vil i Danmark over et livsforløb med hidtidige incidensrater ramme ca. 10% af den kvindelige befolkning. Incidensraten har været stigende gennem seneste 40 år. Hvis denne stigning fortsætter de kommende årtier, vil mere end 10% opleve at få denne sygdom.

- Østrogen og østrogen/gestagen øger proliferationen af kirtelceller i mammae. Kombinationsbehandling stimulerer mere end rent østrogen. 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, nulliparitet og høj alder ved første barns fødsel samt ved dagligt alkoholforbrug (**Ila**).
- I den seneste metaanalyse fandt man en livstidsrisiko for BC på 7,7% blandt kvinder, som aldrig havde anvendt hormoner. For kvinder som havde anvendt hormoner i 5, 10 eller 15 år var livstidsrisikoen for at udvikle BC henholdsvis 7,9%, 8,3% og 8,9% (**Ila**).
- Dette svarer til at kvinder som aktuelt anvender HRT har en 2-3 % risikoøgning per års hormonbrug. Man kan også sige, at risikoen for BC ved at benytte hormoner i et år svarer til risikoen for BC ved at gå et år senere i menopause (**Ila**).
- I samme metaanalyse fandt man at kombineret østrogen-gestagen substitution øger risikoen for BC 16% mere end substitution med østrogen alene (**Ila**).
- Det er uafklaret om der er forskel i BC-risikoen ved anvendelse af cyklisk eller kontinuerlig kombineret østrogen-gestagen substitution, ligesom betydningen af typen af gestagen heller ikke er afklaret (**Ila**).
- Det eneste foreliggende randomiserede studie vedr. langtidsbehandling med HRT har bekræftet de mange observationelle studier i, at anvendelse af HRT øger risikoen for BC. Man fandt her en hazard ratio på 1,26 efter mere end 4 års substitution med conj.equint østrogen kombineret med MPA, sammenlignet med de kvinder som var randomiseret til placebo. Dette svarer til en risikoøgning på 26% i forhold til den risiko man som kvinde ville have haft uden hormoner (**Ib**).

- Fem år efter ophør med HRT er risikoen for BC den samme som hvis kvinden aldrig havde anvendt hormoner. **(IIa)**.
- Dødeligheden af BC opstået efter HRT synes at være mindre end risikoen for død af BC opstået uden forudgående HRT. Der er således ikke holdepunkt for, at HRT øger risikoen for død af BC **(IIa)**.
- Kvinder som er familiært disponerede har en øget risiko for BC. Med en 1.gradslægtning (moder, søster, datter) med BC fordobles risikoen. Med henholdsvis to eller tre 1.gradslægtning med BC øges risikoen 3 - 4 gange. Generelt øges risikoen, jo flere familiemedlemmer der har udviklet BC og i jo yngre alder de har udviklet deres cancer. **(III)**.
- I den største metaanalyse fandt man ingen effektmodifikation af familiær disposition på BC-risikoen med HRT. Den relative risikoøgning ved hormonbrug blandt kvinder med familiær disposition synes altså at være den samme som blandt kvinder, som ikke er familiært disponerede. Dette indebærer en større absolut risikoøgning, hvis man er familiært disponeret **(IIa)**.
- SERM synes at mindske risikoen for mamma-cancer **(Ib)**.

**(Dokumentation: Appendix 5-1)**

#### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Tidligere BC udgør kun en relativ kontraindikation for HRT **(C)**.
- \* Familiær disposition til BC udgør ikke i sig selv nogen kontraindikation for HRT **(C)**.
- \* Hvis to eller flere 1. grad slægtninge har udviklet BC i ung alder (<50 år), bør man dog være tilbageholdende med HRT **(C)**.
- \* Hos kvinder, som er disponeret for BC og som primært ønsker osteoporoseprofylakse, bør førstevalg af præparat være et SERM produkt **(A)**.
- \* I afvejningen af, om man hos kvinder over 60 år ønsker at substituere med østrogen alene eller kontinuert kombineret HRT, bør det indgå, at kombinationssubstitution synes at øge risikoen for BC mere end ren østrogensubstitution **(B)**.

## **5.2 Cancer endometrii**

Endometriecancer er den næsthøypigste 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 god (70 % af alle tilfælde og 80% af kvinder med lokaliseret sygdom).

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

- Levonorgestrel IUD yder en sufficient beskyttelse af endometriet ved anvendelse af østrogen substitution (**Ib**)

*(Dokumentation: Appendix 5-2)*

**Kliniske rekommandationer:**

- \* Hysterektomerede kvinder behandles med østrogen alene i lavest mulige dosis (**B**).
- \* Ikke-hysterektomerede kvinder bør behandles med kombineret østrogen-gestagen behandling. Af hensyn til endometriet bør kontinuerlig kombinationsbehandling foretrækkes når det er muligt. Tibolone sidestilles i denne sammenhæng med kontinuerlig HRT. Hvis der substitueres i cyklisk regime bør gestagenperioden minimum være af 10-12 dages varighed (**B**).
- \* Levonorgestrel IUD kan anvendes som beskyttelse af endometriet ved substitution med østrogen (**B**).

### 5.3 Cancer ovarii

Ovariecancer er den hyppigste årsag til gynækologisk cancer (og til død som følge af gynækologisk cancer) og den fjerde hyppigste årsag til 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 en øget risiko for ovarie cancer ved anvendelse af såvel østrogen alene som cyklisk kombinations HRT (**III**). Det er således ikke afklaret om anvendelse af kombinations HRT øger risikoen af samme størrelses orden som ren østrogen substitution.

*(Dokumentation: Appendix 5-3)*

**Kliniske rekommandationer:**

- \* Kvinder som er opereret for ovariecancer kan anvende HRT (**D**).

### 5.4 Cancer coli / cancer recti

Coloncancer er den tredje hyppigste 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 colo-rectal cancer er reduceret med 37% blandt kvinder som anvender kombineret HRT (conj. equine østrogener + MPA) i forhold til kvinder der aldrig har anvendt hormoner (**Ib**).
- I observationelle undersøgelser hvor kvinderne fortrinsvis kun 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 HRT.

## 6. Specielle forhold

### 6.1 Svær leverdysfunktion

HRT kan være indiceret hos patienter med leversygdomme som hos andre kvinder 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 HRT.
- \* 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. Syntetiske østrogener som ethinylestradiol bør undgås.
- \* Ved intakt uterus bør gestagenbehandlingen administreres som levonorgestrel IUD.
- \* Patienter med porphyria cutanea tarda kan behandles efter ovenstående retningslinjer, hvis levertallene er normale. Hvis der er forhøjede leverparametre bør man være tilbageholdende.

### 6.2 Fibromer

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

*(Dokumentation: Appendix 6-2)*

#### **Kliniske rekommandationer:**

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

### 6.3 Endometriose

- Behov for HRT 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. Gestagen hæmmer aktivitet i endometriose.

*(Dokumentation: Appendix 6-3)*

#### **Kliniske rekommandationer:**

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

## 6.4 Galdesten

- Peroral HRT 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 HRT af kvinder med galdesten må overvejes transdermal administration (D).
- \* Kvinder med *symptomgivende* galdesten bør normalt ikke påbegynde peroral HRT 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 HRT 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 HRT.
- 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 HRT. Generelt bør kontinuerlig kombinationsbehandling foretrækkes (D).
- \* Man bør være opmærksom på evt. øget anfaldshyppighed efter påbegyndelse af HRT (D).

## 6.6 Asthma

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

*(Dokumentation: Appendix 6-6)*

### **Kliniske rekommandationer:**

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

## 7. Rådgivning om HRT - compliance

Ved compliance forstås graden af gennemførelse af en medicinsk behandling som det var planlagt. Information om HRT 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 HRT er vasomotoriske symptomer. Effektiv afhjælpning heraf er således vigtig for compliance (**III**).

- De hyppigste årsager til ophør med HRT er *vægtøgning, bivirkninger, blødninger, angst for udvikling af kræft.(III)*.

**(Dokumentation: Appendix 7)**

### **Kliniske rekommandationer:**

- \* Beslutningen om HRT 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.
- \* Behandlingen skal være accepteret både af kvinden og af lægen, men den endelige afgørelse om behandling skal være kvindens.
- \* 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 mellemrum, samt ved problemer; specielt kan opfordres til, at lægen kontaktes før evt. ophør med HRT.
- \* Man bør være opmærksom overfor 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.

## **8. Regimer og administrationsformer**

### **A: overordnede retningslinier for HRT-regimer:**

- Østrogen og gestagen gives som udgangspunkt i kombination med mindre uterus er fjernet.
- Østrogen og østrogen-gestagen substitution bør gives kontinuerligt så snart dette er muligt, ofte ca. et år efter menopausen.
- Kontinuerlig behandling med tibolone vil ligeledes ofte kunne indledes ca. et år efter menopausen.
- Før menopausen og ca. 12 måneder efter denne gives cyklisk/sekventiel østrogen-gestagenbehandling med månedlige gestagenperioder.
- Gestagen gives mindst 10 dage hver måned i den perimenopausale periode
- 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.
- Gestagen gives i individuel dosering med det formål at hindre blødnings-uregelmæssighed og endometrie-hyperplasi
- Lokalt (vaginalt) østrogentilskud kan gives uden samtidigt gestagen tilskud.
- Lokalt (vaginalt) østrogentilskud kan også gives som supplement til systemisk HRT.
- Levonorgestrel IUD kan benyttes med eller uden systemisk østrogen tilskud

## **B: administrationsformer**

- Østrogen kan gives peroralt, transdermalt, intramuskulært, intranasalt og vaginalt.
- Administrationsvejen vælges individuelt efter kvindens ønske/preference.
- Ved transdermal administration undgås leverpassage og dermed first pass effect.
- Ved transdermal og intramuskulær administration med østrogen alene er det nødvendigt at supplere med gestagen peroralt mindst 10 dage hver måned i den perimenopausale periode.
- Ved vaginal administration virker hormontilskuddet alene lokalt og kræver ikke gestagen tilskud
- Levonorgestrel IUD er alene gestagentilskud ved østrogensubstitution.

## **9. Kontrol og opfølgning**

### **9.1 Før behandlingsstart**

#### **Anamnese:**

- tidligere/aktuelle gynækologiske lidelser
- familiær disposition for cancer, VTE, iskæmisk hjertesygdom, osteoporose
- disposition til eller kendt trombofili
- tidligere/aktuel cancer
- tidligere/aktuel VTE
- tidligere/aktuel iskæmisk hjertesygdom
- evt. blødningsforhold
- menopausestatus
- medicin
- tobak

#### **Objektiv undersøgelse:**

- gynækologisk undersøgelse
- mammalpalpation
- måling af BT
- ved disposition til eller tidligere VTE kan udrdning for trombofili overvejes
- ved familiær disposition til brystkræft kan mammografi overvejes
- 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 HRT 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 intervalcancere hos kvinder i hormonbehandling end hos ikke hormonbehandlede kvinder.

**(Dokumentation: Appendix 9-2)**

**Kliniske rekommandationer:**

- \* 3 måneder efter påbegyndt HRT 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 hvert eller hvert andet år.
- \* Kvinder i hormonbehandling bør tilbydes samme mammografiscreening som ikke hormonbehandlede.
- \* Mammapalpation bør ikke foretages rutinemæssigt, men kun på indikation.
- \* Der er ingen grund til rutinemæssig gynækologisk undersøgelse af kvinder i hormonbehandling. Gynækologisk undersøgelse bør foretages på indikation.