



Systemiske effekter af lokal hormonbehandling 2. udgave 2011

FORFATTERE:

Søren Brostrøm (tovholder), Ulla Breth Knudsen, Anette Tønnes Pedersen og Rikke Guldborg Sørensen. Til 1. udgave i 2005 bidrog desuden: Birgit Arentoft og Elisabeth Larsen.

KORRESPONDANCE:

soren@brostrom.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Søren Brostrøm var indtil 2007 investigator og foredragsholder for Novo Nordisk. Anette Tønnes Pedersen og Ulla Breth Knudsen underviser og holder foredrag for forskellige medicinalfirmaer.

STATUS:

Første udkast:	15. september 2011
Diskuteret på Hindsgavl:	16. september 2011
Korrigeret udkast:	26. september 2011
Endelig guideline:	26. december 2011
Skal revideres senest:	2015

INDEKS:

Indledning	2
Baggrund.....	2
Definitioner.....	2
Afgrænsning.....	2
Resumé af kliniske rekommandationer	2
Emneopdelt gennemgang	3
Systemiske effekter af vaginal østrogenbehandling.....	3
Problemstilling	3
Resumé af evidens.....	5
Kliniske rekommandationer	5
Systemiske effekter af gestagene præparater anbragt i uterinkaviteten	6
Problemstilling	6
Effekt på mammae	6
Effekt på lipidprofil og hjerte/kar	7
Effekt på CNS	7
Effekt på kropsvægt	7
Effekt på hud.....	8
Effekt på ovariefunktion	8
Resumé af evidens.....	8
Kliniske rekommandationer	9
Appendix	10
Systemiske sikkerhedsvariable ved vag ET	10
Systemiske sikkerhedsvariable ved lokal gestagen behandling.....	13
Referencer	16

INDLEDNING

Baggrund

Pga stigende opmærksomhed omkring langtidsrisici ved peri- og postmenopausal systemisk hormonbehandling er alternativer kommet i fokus. Ved lokal hormonbehandling af urogenitale symptomer og blødningsforstyrrelser hos peri – og postmenopausale kvinder kan systemiske bivirkninger mindskes eller måske helt undgås. Særlig opmærksomhed er der på valg af lokalbehandling hos risikopatienter, f.eks. kvinder med disposition til tromboemboliske sygdomme eller kvinder behandlet for brystkræft.

Definitioner

- Vag ET: Lokalbehandling med østrogen i vagina
- E1: Estrone
- E2: 17 β -estradiol
- E3: Estriol
- CEE: Konjugeret equint østrogen
- PT: Systemisk behandling med progestogen
- LNG: Levornorgestrel
- LNG-IUD: Lokalbehandling med LNG fra plastlegeme anbragt i uterinkaviteten

Afgrænsning

Formålet med denne guideline er at give kliniske anbefalinger vedr. mulige systemiske effekter af behandling med naturlige eller syntetiske kvindelige kønshormoner i præparater beregnet til forebyggelse eller lindring af urogenitale symptomer (f.eks. blødningsforstyrrelser eller slimhindeatrofi) ved lokal anvendelse i ydre eller indre kvindelige genitalier. Vaginal anvendelse af hormonpræparater hvor den systemiske virkning er tilsigtet (f.eks. hormonelle kontrceptive vaginalindlæg som NuvaRing®) berøres således ikke.

Litteratursøgningsmetode

Afsluttet: August 2011. Databaser: PubMed, Cochrane. Søgeord: Topical/local/vaginal, oestrogen/estrogen, side effects/adverse effects postmenopausal/premature menopause, deep venous thrombosis, breast cancer, cancer survivors, endometrial biopsy. Topical/local, LNG-IUD, intrauterine devices medicated, gestagen, side effects/adverse effects, deep venous thrombosis, stroke, breast cancer, breast neoplasm, benign breast disease, cancer survivors, endometrial biopsy, lipids, cholesterol.

Resumé af kliniske rekommandationer

Ved vag ET bør patienten oplyses om at hormonet optages i blodbanen i meget beskedne mængder, og at der ikke er øget risiko for brystkræft eller livmoderkræft	B
Samtidig gestagenbehandling er ikke indiceret for at beskytte endometriet ved langtidsbehandling med vag ET	D
Kvinder med brystkræft kan behandles med vag ET	C
Ved LNG-IUD bør patienten oplyses om at hormonet optages i blodbanen i beskedne mængder, der kun sjældent synes at påvirke den normale hormoncyklus.	B
Ved LNG-IUD kan patienten oplyses om, at der ikke er vist øget risiko for udvikling af brystkræft hos præmenopausale kvinder.	B

Ved LNG-IUD bør patienten oplyses om, at der er vist en lille øget risiko for udvikling af brystkræft hos postmenopausale kvinder over 50 år.	B
Ved LNG-IUD bør patienten oplyses om at hormonelle bivirkninger som f.x. brystspænding, hovedpine og kvalme kan opleves, men oftest vil forsvinde indenfor de første 3 måneder.	A
LNG-IUD kan anvendes post partum og påvirker hverkning amning eller barnets trivsel	A
LNG-IUD kan anvendes til kvinder som får antikoagulationsbehandling grundet venøs trombose	D

EMNEOPDELT GENNEMGANG

Systemiske effekter af vaginal østrogenbehandling

Problemstilling

Vag ET er effektivt til afhjælpning af gener ved vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder: skedetørhed, kløe, dyspareuni og recidiverende urinvejsinfektioner (Suckling 2006). Vag ET kan appliceres som creme, suppositorium, vaginalt tablet eller pessar, og det aktive stof kan være E2, E3 eller CEE. P.t. er flg. Vag ET præparater indregistreret i Danmark:

- Ovestin® vaginalcreme eller vagitorium, E3 0,5 mg x 1 dgl i 2-3 uger, herefter x 2/uge
- Estring® vaginalindlæg, E2 7,5 µg/24t, skiftes hver 3. måned
- Vagifem® vaginalt tablet, E2 25 µg x 1 dgl i 2 uger, herefter x 2/uge
- Vagifem® vaginalt tablet, E2 10 µg x 1 dgl i 2 uger, herefter x 2/uge

Evidensen vedr. systemiske effekter er meget beskeden for Ovestin®, mens den er noget bedre for E2-præparaterne. Østrogener optages hurtigt og meget effektivt i det systemiske kredsløb efter vaginal applikation. Ved sammenligning af kvinder der fik E2 2 mg x 2 doseret hhv. oralt og vaginalt i 21 dage fandtes 10 gange højere serumniveauer af E2 i gruppen af kvinder der havde fået tabletterne vaginalt (Tourgeman 1999). Der er en lineær sammenhæng mellem dosis af vag ET og S-E2 (Gabrielsson 1996), mens der kun ses beskeden stigning af S-E1 efter vaginal applikation af E2, formentlig fordi den entero-hepatiske metabolisering er mindre (Schiff 1977).

Der ses en initial stigning i S-E2 indenfor det første døgn efter applikation af vag ET, men dette 'burst' aftager efter et par timer og skønnes kun at udgøre < 2% af den samlede systemiske belastning over en 90-dages periode (Gabrielsson 1996). Ved anvendelse af Estring® er fundet et mindre 'burst' ved indsættelse af frisk ring efter 12 ugers forudgående ringbehandling (Schmidt 1994), men det er uklart om dette skyldes modning af vaginal-epithel eller metabolisk induktion, og et tilsvarende forhold er ikke fundet for Vagifem® (Notelovitz 2002).

Plasmaniveauerne af S-E2 ved anvendelse af Vagifem og Estring som foreskrevet er meget beskedne (Holmgren 1989; Schmidt 1994; Naessen 1997; Dugal 2000; Notelovitz 2002; Labrie 2009). I de tidligere studier sås værdier omkring analysemetodernes detektionsgrænse; i senere studier er f.eks. set stigning af S-E2 fra 7 pg/mL ved baseline til 22 pg/mL efter 12 ugers Vagifem 25 µg (Notelovitz 2002). Ved sammenligning mellem Vagifem i doserne 10 hhv. 25 µg i 12 uger, fandtes E2 plasmaniveauer under referenceværdier, og niveauet var mere end halvt så lavt ved 10 µg sammenlignet med 25 µg (Eugster-Hausmann 2010). Suppressionen af gonadotropiner er beskedne (Haspels 1981; Holmgren 1989; Mettler 1991; Bottiglione 1995; Dugal 2000; Notelovitz 2002), ligesom der er fundet en mindre påvirkning af sermulipider (i gavnlig retning) (Naessen 2001).

Der er fundet op til 70 gange højere koncentrationer af E2 i endometrieslimhinden efter vag ET sammenlignet med tilsvarende oral dosis (Tourgeman 1999), hvilket formentlig skyldes både den effektive optagelse af E2 over vaginalslimhinden og eksistensen af et vagino-uterint portalkredsløb, der giver en uterin first-pass effekt (De Ziegler 1997; Einer-Jensen 2002). Tilsyneladende ses denne effekt kun ved applikation af vag ET i den øverste 1/3 af vagina (Cicinelli 2003; Cicinelli 2004). Et svensk case-control studie, hvor 4046 kvinder havde besvaret spørgeskema om brug af bl.a. vag ET, viste ikke øget risiko for udvikling af endometriecancer eller atypisk hyperplasi (Weiderpass 1999).

Få studier har undersøgt påvirkningen af endometriet ved vag ET, og kun tre studier har vurderet langtidseffekten > 6 mdr.: Mettler et al tog endometriebiopsier på 45 kvinder, der havde været behandlet i 1 år med Vagifem®, og fandt 3 tilfælde med moderat proliferation (Mettler 1991). I et 1-års studie af 136 pt. behandlet med Estrin® tog Henriksson et al selektive biopsier hos de kvinder der blødte, men fandt ingen tilfælde af endometrieforandringer (Henriksson 1996). Pooled data fra et RCT og et open-label studie, begge studier med 52 ugers behandling med Vagifem 10 µg, med i alt 541 kvinder og 443 endometriebiopsier ved 52 uger fandt 1,1% endometriepolypper, 0,2% med let endometrieproliferation, et tilfælde af kompleks hyperplasi uden atypi efter blot 9 dages behandling og et tilfælde af endometroidt adenokarcinom grad 2 hos en patient hvor de manglede udgangsbiopti (Simon 2010; Ulrich 2010; Simon 2008). I alt estimerede studiet en årlig incidens af hyperplasi eller karcinom på 0,52% hvilket svarer til baggrundsincidensen.

Der er ikke fundet studier, der har undersøgt samtidig brug af vag ET og PT, men med den nuværende viden må risici ved gestagen antages at overstige risici for udvikling af endometrieforandringer (hyperplasi/endometriecancer) ved langtidsbehandling med vag ET uden PT (Sturdee 2010).

Der er ikke fundet studier, der har vurderet risici for udvikling af kardiovaskulære lidelser, herunder dyb venøs trombose, ved langtidsbehandling med vag ET.

Et finsk registerstudie af 18.314 kvinder der havde brugt vag ET i mere end 6 måneder fandt ikke øget risiko for mammacancer (Lyytinen 2006). Et kohortestudie af 1472 kvinder med mammacancer, hvoraf 69 anvendte vag ET, kunne ikke påvise øget risiko for recidiv (Dew 2003). Et prospektivt studie af syv postmenopausale kvinder med mammacancer i adjuverende aromatasehæmmerbehandling og samtidig vag ET fandt at Vagifem medførte en signifikant øgning af S-E2 efter 2 ugers behandling (Kendall 2006). Disse fund har dog ikke kunnet reproduceres i et nyere randomiseret studie der rapporterede interimdata fra 14 aromatasehæmmerbehandlede kvinder med samtidig 12 ugers Estrin® behandling og kun fandt temporær stigning af S-E2 > 10 pg/ml hos to patienter, og i begge tilfælde faldt S-E2 til under < 10 pg/ml efter yderligere 4 ugers behandling (Melisko 2009). I et prospektivt studie af ti aromatasehæmmerbehandlede kvinder i 2 ugers behandling med Ovestin fandtes ingen signifikante ændringer i S-E2 og S-E3, men dog signifikant suppression af LH og FSH som udtryk for en vis (begrænset) systemisk effekt (Pfeiler 2011). En igangværende dansk registerundersøgelse forventes at kunne belyse spørgsmålet om mammacancerrecidivrisiko ved samtidig aromatasehæmmerbehandling og vag ET (Andersen 2011). Indtil yderligere data er tilgængelige er praksis at tillade vag ET i lavest effektive dosis til patienter i tamoxifenbehandling, og med forsigtighed til aromatasebehandlede, hvor ikke-hormonelle behandlingsmuligheder er prøvet uden effekt (Sturdee 2010; Andersen 2011). Da generne fra urogenital atrofi kan være ret betydelige ved aromatasehæmmerbehandling kan skift fra aromatasehæmmer til tamoxifen med samtidig vag ET være en mulighed hos udvalgte patienter med behandlingssvigt fra ikke-hormonelle midler, men bør selvfølgelig altid foregå i samråd med den behandlingsansvarlige onkolog (Kwan 2009).

Resumé af evidens

Vaginalt østrogen optages hurtigt og effektivt i det systemiske kredsløb, men ved foreskrevet anvendelse af Vagifem® eller Estring® ses kun beskedne stigninger i serumniveauer, der ikke overstiger postmenopausale referenceværdier	Ib
Vag ET giver relativ øget optagelse af hormonet i endometrieslimhinden	Ib
Risikoen for endometriehyperplasi eller –karcinom ved langtidsbehandling med vag ET uden PT er ikke forhøjet	II
Der er ikke øget risiko for brystkræft ved langtidsbehandling med vag ET	III
Der er ikke vist øget risiko for recidiv af mammacancer ved behandling med Vag ET	III

Kliniske rekommandationer

Ved vag ET bør patienten oplyses om at hormonet optages i blodbanen i meget beskedne mængder, og at der ikke er øget risiko for brystkræft eller livmoderkræft	B
Ved vag ET kan patienten oplyses om at vi ikke ved noget om risikoen ved langtidsbehandling for udvikling af blodpropper, men at vi formoder den er meget beskeden	D
Samtidig gestagenbehandling er ikke indiceret for at beskytte endometriet ved langtidsbehandling med vag ET	D
Kvinder med brystkræft som ikke får aromatasehæmmerbehandling kan behandles med vag ET	C
Ved symptomatisk urogenital atrofi hos kvinder med brystkræft i aromatasehæmmerbehandling bør ikke-hormonelle midler forsøges først. Ved behandlingssvigt kan vag ET overvejes efter konference med behandlingsansvarlig onkolog, der evt. også kan foreslå skift til tamoxifen.	D

Systemiske effekter af gestagene præparater anbragt i uterinkaviteten

Problemstilling

LNG-IUD er foruden anvendelse som antikonception også godkendt til brug ved funktionel menorrhagi og som lokal gestagenbehandling i forbindelse med systemisk østrogensubstitution. I et mindre systematisk review fandtes at LNG-IUD kunne anvendes til kvinder i antikoagulationsbehandling grundet DVT (Culwell & Curtis 2009). Hormonspiralen anvendes i stigende grad til behandling af endometrioserelaterede smerter (Petta 2005; Lockhat 2005; Vercellini 2008) og studier tyder på, at spiralen også har en plads i behandlingen af udvalgte patienter med fibromyomer (Pakarinen 2001; Zapata 2010), samt som beskyttelse af endometriet under tamoxifenbehandling af brystcancerpatienter (Gardner 2000; Chin 2009). Da LNG-IUD således vinder stadig større indpas, er der øget fokus på systemiske landtidseffekter af lokal gestagenbehandling, men pga. den relativt korte periode præparatet har været tilgængeligt på markedet, foreligger der ikke studier med lange observationstider.

LNG-IUD er et T-formet plastlegeme med et reservoir i det lodrette ben, der indeholder 52 mg LNG og er dækket af en membran, som regulerer afgivelsen af LNG til 20 µg/24h. Hormonet frigives til uterinkaviteten, hvorfra det absorberes ind i basallaget af endometriet og videre til den systemiske cirkulation. LNG er således målt i plasma blot 15 minutter efter indsættelse i uterinkaviteten (Luukkainen 1991). Maximal plasmakoncentration nås indenfor de første uger efter oplægning af spiralen og er lavere end værdierne for minipiller, p-piller og gestagene implantater, hvorfor de gestagene bivirkninger også er tilsvarende få (Sturridge 1996). Plasmakoncentrationen af LNG hos LNG-IUD brugere ligger mellem 100-330 ng/l (0.3-1,0 nmol/l) med stor individuel variation (Xiao 1995; Lockhat 2005). I plasma er LNG bundet til SHBG, og der er fundet en signifikant positiv korrelation mellem de to substanser (Jia 1992).

Ovulation er generelt ikke supprimeret under brug af LNG-IUD selvom anovulatoriske cykli er beskrevet især i det første år (Sturridge 1996). Dette skyldes at plasma-LNG hos de fleste brugere ikke kommer over 200 ng/l, som er den koncentration der kræves for at supprimere ovulationen (Nilsson 1984). Således er ovariefunktionen normal med plasma-E2 niveauer indenfor normalområdet for fertile kvinder (Barbosa 1990). Der produceres både E2 og progesteron i lutealfasen og niveauerne af disse hormoner falder i slutningen af cyklus, blot reagerer endometriet ikke på dette fald med en menstruationsblødning.

Effekt på mammae

Brystspænding er en velkendt bivirkning til systemisk gestagenbehandling og er også beskrevet blandt brugere af LNG-IUD. Hos hovedparten svinder mastalgien efter 2-3 måneders brug og er sjældent årsag til seponering af spiralen (Sturridge 1996). I et 5-årigt europæisk follow-up studie blev brugere af LNG-IUD og brugere af kobberspiral adspurgt om brystspænding (Andersson 1994). Data er analyseret i et Cochrane review (French 2010). Syv ud af 736 i projektgruppen og 2 ud af 315 i kontrolgruppen rapporterede om brystspænding efter 5 års brug. Dette giver en OR = 1.45 (CI = 0.35-6.07) og der er således ikke forskel grupperne imellem. Det skal dog bemærkes at den kumulative seponeringsrate pga. hormonelle bivirkninger efter 5 år var 12/100 i LNG-IUD gruppen og 2/100 i kobber-IUD gruppen. Hormonelle bivirkninger inkluderede acne, hirsutisme, vægtøgning, hovedpine, humørsvingninger og brystspænding.

Med hensyn til risikoen for brystkræft har man i et finsk arbejde analyseret data fra ialt 17.360 brugere af LNG-IUD i aldersgruppen 30 til 54 år og sammenlignet incidensraten af mammacancer i denne gruppe med incidensraten hos den generelle finske kvindelige befolkning (data hentet i det Finske Cancer Register) (Backman 2005). Studiet er retrospektivt og baseret på spørgeskemaanalyse. Man anvendte data for en 10-årig periode for både nuværende og tidligere brugere af LNG-IUD. Man fandt ingen statistisk forskel i incidensen af mammacancer mellem brugere af LNG-IUD og den generelle finske befolkning i nogle af de 5 aldersgrupper (30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54). I et nyere retrospektivt case-control studie baseret på registerdata fra hhv. Finland og Tyskland, har man analyseret 5.113 præmenopausale kvinder (yngre end 50 år) og sammenlignet dem med 20.452 raske kontroller matchet på alder og geografi (Dinger 2011). Heller

ikke i dette studie fandt man en øget risiko for mammacancer blandt brugere af LNG-IUD sammenlignet med bruger af Cu-IUD. Derimod er der data der tyder på, at risikoen for mammacancer ved brug af LNG-IUD ændrer sig efter menopause. I et finsk retrospektivt case-control studie baseret på data fra det finske cancer register, har man analyseret 9.956 kvinder i aldersgruppen 50-62 år, som i perioden 1995-2007 fik konstateret mammacancer, og sammenholdt disse med en 3 gange så stor, aldersmatchet kontrolgruppe (Lyytinen 2010). Oplysninger om brug af postmenopausal HT og LNG-IUD blev hentet i det finske recept register. Man fandt en signifikant øget risiko for mammacancer blandt brugere af LNG-IUD med OR på 1,53 (95% CI 1,33-1,75) og en OR på 2,07 (95% CI 1,78-2,41) blandt postmenopausale kvinder med LNG-IUD i kombination med systemisk østradiol sammenlignet med kvinder uden brug af hormonbehandling eller LNG-IUD. Det kan dog ikke udelukkes at den øgede risiko skyldes selektionbias, da der i studiet ikke kunne tages højde for evt. arvelighed, BMI og menopausealder. Desuden kan der ikke redegøres for, hvor længe kvinderne reelt har haft LNG-IUD oplagt. Dette kan yderligere bidrage til bias. I Cochrane reviewet beskrives et prospektivt kinesisk studie af 200 præmenopausale kvinder i alderen 20-40 år, der blev randomiseret til LNG-IUD (n = 100) og til Norplant-2 (n = 100) (French 2004/2010). I observationsperioden på 3 år blev der ikke konstateret nogle tilfælde af brystcancer. I et randomiseret kontrolleret multicenter studie der sammenlignede brugere af kobberspiral (n = 1101) med brugere af LNG-IUD (n = 1125) beskrives forekomsten af systemiske bivirkninger som incidensrate per 100 kvindeår (Sivin 1994). For brystcancer var værdien < 0.1 for LNG-IUD brugere og 0 for brugere af kobber-IUD, hvilket ikke var signifikant forskelligt. I ingen af de retrospektive registerbaserede studier er der kontrolleret for confoundere, og de 2 prospektive studier er små med kun kort follow-up periode.

Effekt på lipidprofil og hjerte/kar

Den favorable effekt af ET på serum lipidprofilen påvirkes tilsyneladende ikke negativt ved samtidig LNG-IUD. I et studie af 60 postmenopausale kvinder, der alle fik transkutan E2 1.5 mg daglig, fik 20 samtidig LNG-IUD 20µg/24h, 21 fik peroral PT 100 mg daglig (dag 1-25) og 19 fik vaginal PT 100-200 mg daglig (dag 1-25). Lipid-profil blev målt ved baseline og efter. Der var ikke forskel imellem grupperne på koncentrationen af triglycerider og LDL-cholesterol målt ved baseline og efter 6 og 12 måneder, mens der ved 6 måneders kontrollen blev målt en transistorisk 15% lavere koncentration af HDL-cholesterol i LNG-IUD gruppen (Suvanto-Luukkonen 1998). Der er ikke observeret forskel i blodtryk blandt 50 brugere af LNG-IUD/Norplant og 50 kontrolkvinder, der ikke anvendte nogen for hormonel antikonception (Ortayli 2001). De 100 kvinder blev fulgt i 1 år. I multicenterstudiet hvor brugere af LNG-IUD og brugere af kobberspiral blev fulgt med kliniske kontroller i 5 år fandt man ingen forskel i middel diastolisk eller systolisk blodtryk (Andersson 1994).

Effekt på CNS

Gestagene bivirkninger som hovedpine, kvalme, humørsvingninger, nedsat libido og depression er beskrevet ved brug af LNG-IUD. Disse bivirkninger beskrives som forbigående og er sjældent årsag til at spiralen fjernes (Sturridge 1996). I et 5-årigt europæisk follow-up studie blev brugere af LNG-IUD og brugere af kobberspiral (n= 315) adspurgt om hovedpine (Andersson 1994). Data er analyseret i et Cochrane review (French 2004). 12/ 736 brugere af LNG-IUD og 3/315 brugere af kobberspiral kunne rapportere om hovedpine. Dette giver en OR = 1.62 (CI = 0.53-4.92), og der er således ikke forskel grupperne imellem. Mht. kvalme er den samme gruppe adspurgt. 2/736 i LNG-IUD gruppen og 0/315 i kobberspiral gruppen kunne rapportere om dette.

Effekt på kropsvægt

I et europæisk randomiseret studie blev vægten fulgt i 5 år hos 1821 LNG-IUD brugere og 937 brugere af kobber-IUD (Andersson 1994). I begge grupper steg vægten med 2 kg i observationsperioden, hvilket tyder på at det er andre faktorer end niveauet af plasma-LNG der medfører en vægtøgning.

Effekt på hud

Acne er beskrevet hos 2% af LNG-IUD brugere (Luukkainen T 1993). Dette er en forbigående bivirkning og svinder med tiden formentlig i takt med at plasma-LNG stabiliseres. I Cochrane analysen klagede 13/736 brugere af LNG-IUD over acne mens dette kun var tilfældet for 1/315 brugere af kobber-IUD. Der er således forskel grupperne imellem omend ikke statistisk signifikant, OR = 3.01 (CI = 0.95-9.51),

Effekt på ovariefunktion

Cyster, defineret som større end 3 cm, samt længden af opfølgning influerer på definitionen af "persisterende cyster". Cyster større end eller lig 3 cm. findes lidt oftere (hos 3-8 %) hos kvinder, som har LNG-IUD, end hvis de er hysterektomerede, men stort set alle er symptomløse, og svinder spontant i løbet af 3 – 4 måneders opfølgning. Lignende findes i kontrollerede studier med anden lavdosis hormontilskud (Implanon/Jadelle), men det ser ikke ud til at flere kvinder opereres (Pakarinen 1997; Jarvela 1998; Hidalgo 2006).

Effekt på amning

Koncentrationen af LNG i modermælken er så lav som 0.1% af den maternelle dosis. I et randomiseret kontrolleret design blev 163 ammende kvinder allokeret til LNG-IUD mens 157 ammenede kvinder fik anlagt kobberspiral (Shaamash 2005). Spiralerne blev lagt 6-8 uger post partum og kvinder + børn blev fulgt et år. Der var ingen forskel i ammefrekvenser ved 3, 6, 9 og 12 måneders kontroller, og der var heller ingen forskel i børnenes vækst eller udvikling.

Resumé af evidens

Brystspænding ses forbigående ved opstart af LNG-IUD, men efter 5 års anvendelse er det ikke hyppigere end hos brugere af kobberspiral	IB
LNG-IUD giver ikke øget risiko for udvikling af mammacancer hos præmenopausale kvinder	IB
LNG-IUD øger risikoen for mammacancer hos postmenopausale kvinder over 50 år med OR 1,53 og OR 2,07 i kombination med systemisk østradiol terapi	IIA
LNG-IUD påvirker ikke lipid-profil i negativ retning når det gives som led i postmenopausal hormonterapi	IIA
LNG-IUD påvirker ikke blodtrykket	IIA
LNG-IUD giver let øget risiko for ovariecyster, men disse er oftest symptomløse, og svinder spontant	IB
LNG-IUD giver ikke vægtøgning eller acne	IB
LNG-IUD kan i de første måneder efter oplægning give hovedpine, kvalme, nedsat libido, men er sjældent årsag til fjernelse af spiral	IB
LNG-IUD påvirker hverken amning eller barnets trivsel	IB

Kliniske rekommandationer

Ved LNG-IUD bør patienten oplyses om at hormonet optages i blodbanen i meget beskedne mængder, der ikke synes at påvirke den normale hormoncyklus	B
Ved LNG-IUD kan patienten oplyses om, at der ikke er vist øget risiko for udvikling af brystkræft hos præmenopausale kvinder	B
Ved LNG-IUD kan patienten oplyses om, at der er vist en lille øget risiko for udvikling af brystkræft hos postmenopausale kvinder over 50 år	B
Ved LNG-IUD bør patienten oplyses om at brystspænding kan opleves, men vil forsvinde indenfor de første 3 måneder	A
Ved LNG-IUD bør postmenopausale patienter oplyses om at spiralen ikke påvirker kolesterol- og lipidconcentrationerne i blodet	B
LNG-IUD kan tilsyneladende anvendes til kvinder som får antikoagulationsbehandling grundet venøs trombose	D
Ved LNG-IUD kan patienten oplyses om at spiralen hverken giver vægtstigning eller blodtryksforhøjelse. Hovedpine, acne og kvalme kan forekomme i de første måneder efter oplægning men svinder som oftest	A
Ved LNG-IUD kan patienten oplyses om at der er en let øget risiko for udvikling af symptomløse vandcyster på æggestokkene som svinder spontant	A
LNG-IUD kan anvendes af ammende kvinder	A

APPENDIX

Systemiske sikkerhedsvariable ved vag ET

Reference	Præparat	Design	Fund
Serum østrogener			
(Haspels 1981)	E3 0,5 mg (Ovestin)	11 pt.	Let men signifikant stigning af plasma E3
(Holmgren 1989)	E2 ring 7µg/24t eller 20µg/24t i 3 mdr.	Åbent, 24 pt., 3 mdr., hyppige blodprøver	Initial stigning i S-E2 med max. Efter 2 t, herefter fald mod detektionsgrænsen (45pM)
(Mettler 1991)	E2 25µg (Vagifem) 1 eller 2 gange pr. uge i 1-2 år	Åbent, 51 pt., 45 fulgt 1 år, 9 fulgt 2 år, hyppige blodprøver	Ingen forskel i S-E2 mellem grupper
(Felding 1992)	E2 25µg (Vagifem) dgl i 3 uger	48 pt., RCT mod placebo, 24 fik blodprøver ved endpoint	Ingen forskel i S-E2 mellem grupper
(Handa 1994)	CEE 0,3 mg x 3/uge i 6 mdr.	20 pt., åbent	Ingen stigning i S-E2 ved endpoint
(Schmidt 1994)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 uger, herefter frisk ring i 4 uger	14 pt., åbent,	Initial stigning i S-E2 med max. efter 3 t, herefter fald til postmenopausale referenceværdi Lavere stigning efter indsætning af ring nr. 2
(Gabrielsson 1996)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 4 uger	15 pt., åbent	Initial stigning i S-E2 med max. efter 50 min, men steady-state efter 1 uge ej forhøjet ift baseline
(Nachtigall 1995)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 uger	129 pt.	S-E2, S-E1 og S-E1sulfat ved 3 og 12 mdr. ej forhøjet ift baseline
(Naessen 1997)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 6 mdr	30 pt., ubehandlet kontrolgruppe	Ingen effekt på S-E2 og S-E1sulfat
(Dugal 2000)	E2 25 µg (Vagifem) eller E3 0,5 mg x 2/uge i 24 uger	96 pt., randomiseret	S-E2 indenfor normal postmenopausale værdier ved 24-ugers kontrol
(Naessen 1997)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 mdr	70 pt., ubehandlet kontrolgruppe	Beskedent stigning i S-E2 og S-E1sulfat ved endpoint, men indenfor normal postmenopausale værdier
(Notelovitz 2002)	E2 25 µg eller 10 µg x 2/uge i 12 uger	58 pt., randomiseret, dobbeltblindet	Initial stigning i S-E2 med max. efter 15 hhv. 9 timer, ses uændret efter 12 ugers behandling S-E2 middelv: 7 pg/mL ved baseline, 22 pg/mL ved 25 µg og 15 ved 10 µg

(Kendall 2006)	E2 25 µg, 12 uger	7 pt. aromatasehæmmerbehandlede	Enkelte fik stigning S-E2
(Labrie 2009)	E2 25 µg vs, E3 1 g	7 dage	S-E2 steg fra 3 til 17 pg/ml efter 24 timer
(Dorr 2010)	CEE oralt 0,3 mg vs. vaginalt 0,5 g	RCT, cross-over, open-label, 7+7 dage	Steady-state plasma E2 var 1/3 ved vaginal applikation vs. oral
(Eugster-Hausmann 2010)	E2 10 µg vs. 25 µg (Vagifem)	58 kvinder, 12 uger	Ved 10 µg var plasmaværdier under referenceniveauer
(Biglia 2010)	E2 12,5 g vs. E3 0,25 mg	12 uger, kvinder med mammacancer	Ingen ændring
(Bhamra 2011)	Syntetisk konjugeret østrogen 1 g vaginalt vs. 0,3 mg oralt	Radnomiseret	Systemisk optagelse signifikant lavere ved vaginal applikation
(Pfeiler 2011)	E3 0,5 mg (Ovestin)	10 pt. armoatsehæmmerbehandlede	Ingen ændringer S-E2 og S-E3

Serum gonadotropiner

(Haspels 1981)	E3 0,5 mg (Ovestin)	11 pt.	Let suppression FSH og LH
(Holmgren 1989)	E2 ring 7µg/24t eller 20µg/24t i 3 mdr.	Åbent, 24 pt., 3 mdr., hyppige blodprøver	Ingen ændring af S-FSH
(Mettler 1991)	E2 25µg (Vagifem) x 1/uge eller x 2/uge	Åbent, 51 pt., 45 fulgt 1 år, 9 fulgt 2 år, hyppige blodprøver	Beskedent fald i S-FSH og S-LH i gruppen med dosis x 2/uge
(Bottiglione 1995)	E3 0,5 mg eller 1,0 mg i 28 dage	Randomiseret, blindet	Beskedent fald i S-FSH og S-LH i begge grupper
(Dugal 2000)	E2 25 µg (Vagifem) eller E3 0,5 mg x2/uge i 24 ug	96 pt., randomiseret	Ingen ændring i S-FSH
(Notelovitz 2002)	E2 25 µg eller 10 µg x 2/uge i 12 uger	58 pt., randomiseret, dobbeltblindet	3 af 19 med 25 µg havde S-FSH < 35 mIU/mL
(Pfeiler 2011)	E3 0,5 mg (Ovestin)	10 pt. armoatsehæmmerbehandlede	Signifikant suppression FSH og LH

Levermetabolisme

(Holmgren 1989)	E2 ring 7µg/24t eller 20µg/24t i 3 mdr.	Åbent, 24 pt., 3 mdr.	Ingen ændringer i SHBG eller □2-PAG
(Naessen 2001)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 måneder	RCT	Ikke-signifikante ændringer i serum steroider, men signifikante (positive) ændringer i serum lipider

Progesteron challenge

(Holmgren 1989)	E2 ring 7µg/24t eller 20µg/24t i 3 mdr.	Åbent, 24 pt., 3 mdr.	Blødning hos 1 af 11 kvinder i højdosisgruppe
(Nachtigall 1995)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 uger	129 pt.	[uklart]

Endometrietykkelse

(Handa 1994)	CEE 0,3 mg x 3/uge i 6 mdr.	20 pt., åbent	Ingen ændring
(Nachtigall 1995)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 uger	129 pt.	[uklart]
(Botsis 1996)	CEE 0,625 mg cr i 6 mdr	56 pt.	Ingen ændring

(Botsis 1997)	CEE 0,625 mg creme i 6 mdr	36 pt.	Ingen ændring
(Casper 1999)	E2 7,5 µg/24t (Estring)	84 pt., randomiseret, placebokontrolleret	Ingen forskel
(Dugal 2000)	E2 25 µg (Vagifem) eller E3 0,5 mg x 2/uge i 24 uger	96 pt., randomiseret	Beskednen endometrietykkelse ved 2-ugers kontrol men faldet til baseline ved 24 uger
(Biglia 2010)	E2 12,5 g vs. E3 0,25 mg	12 uger, kvinder med mammacancer	Ingen ændring

Endometriebiopsi			
(Mattsson 1989)	E2 25 µg eller 50 µg x 2/uge i 9 uger	20 pt., cross-over	Alle biopoteret ved baseline og endpoint, ingen tegn til proliferation
(Mettler 1991)	E2 25µg (Vagifem) 1 eller 2 gange pr.uge i 1-2 år	Åbent, 51 pt., 45 fulgt 1 år, 9 fulgt 2 år, alle biopoteret ved 1-års kontrol	3 af 45 pt. beskednen proliferation ved 1-års kontrol
(Felding 1992)	E2 25µg (Vagifem) dgl i 3 uger	48 pt., RCT mod placebo, 24 fik blodprøver ved endpoint	2 af 22 i behandlingsgruppen havde simpel hyperplasi
(Nachtigall 1995)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 12 uger	129 pt.	[uklart]
(Henriksson 1996)	E2 7,5 µg/24t (Estring) i 1 år	136 pt., åbent	Selektive biopsier hos enkelte med blødning viste atrofi
(Barentsen 1997)	E2 7,5 µg/24t (Estring) eller E3 0,5 mg x 3/uge i 90 dage	165, åbent, randomiseret	Selektive biopsier, 3 med hyperplasi
(Bachmann 2009)	CEE 0,3 mg	443 kvinder, 12 uger RCT + 40 uger open-label, biopsi ved 52 uger	Ingen tilfælde af hyperplasi eller cancer
(Simon 2011) (Ulrich 2010) (Simon 2008)	E2 10 µg (Vagifem) i 52 uger	Pooled data, RCT og open-label, 541 kvinder, 443 biopsier	1,1% polypper, 0,2% let proliferation, 1 tilfælde kompleks hyperplasi uden atypi, 1 tilfælde endometroidt adenokarcinom

Mamma			
(Dew 2003)	'Vaginal estrogens'	69 kvinder med brystkræft	Ingen øget risiko for recidiv
(Lyytinen 2006)	'Vaginal estrogens'	18.314 kvinder > 6 måneder vag ET	Ingen øget risiko for mammacancer

Systemiske sikkerhedsvariable ved lokal gestagen behandling

Reference	Præparat	Design	Fund
Mammae			
(Andersson 1994)	LNG-IUD vs. Kobber spiral	LNG-IUD vs. kobber spiral, randomiseret og kontrolleret. Cochrane review.	Ingen forskel i brystspænding efter 5 års anvendelse 7/736 i LNG-gruppen 2/315 i Kontrolgruppen.
(French 2004/2010) (Wang 1992)	LNG-IUD vs. Norplant	Prospektiv, Randomiseret	Ingen tilfælde af brystcancer i observationsperioden. 0/1157 kvindemåneder LNG-IUD, 0/1187 kvindemåneder i norplant-2 gruppen
(Sivin 1994)	LNG-IUD vs. Kobber spiral	Multicenter studie. Randomiseret og kontrolleret	Ingen forskel i incidensrate af brystcancer per 100 kvindeår i 7-årig observationsperiode. Værdien = <0.1 blandt 1126 brugere af LNG-IUD og 0.0 blandt 1101 brugere af kobber-IUD.
(Backman 2005)	LNG-IUD	Retrospektivt, observationelt (spørgeskemaundersøgelse sammenholdt med data fra det Finske cancerregister	Ingen forskel i incidens af mammacancer mellem 17360 brugere af LNG-IUD og den generelle finske befolkning i nogle af de 5 aldersgrupper undersøgt. Incidensraten per 100.000 kvindeår var i aldersgruppen 30-34 år 27,2 og 25,5, for 35-39 årige 74,0 og 49,2, for 40-44 årige 120,3 og 122,4, for 45-49 årige 203,6 og 232,5 og endelig for 50-54 årige 258,3 og 272,6 for brugere af LNG-IUD og kontroller respektivt
(Shaamash 2005)	LNG-IUD vs. Kobber-IUD	RCT	Ingen forskel i antal af fuldtidsammende og deltidsammende når 163 brugere af LNG-IUD blev sammenlignet med 157 brugere af kobberspiral. Ingen forskel i børnenes udvikling og vækstmønster

(Lyytinen 2010)	LNG-IUD	Retrospektivt case-control studie baseret på data fra det finske cancer register og recept register.	Signifikant øget risiko for mammacancer blandt postmenopausale kvinder > 50 år med LNG-IUD (OR 1.53; 95%CI 1.33-1.75) og LNG-IUD i kombination med systemisk østrogen (OR 2.07; 95CI 1.78-2.41)
(Dinger 2011)	LNG-IUD vs. kobberspiral	Retrospektivt case-control studie	Ingen forskel i risikoen for mammacancer blandt 5.113 præmenopausale brugere af LNG-IUD sammenlignet med 20.452 præmenopausale brugere af Cu-IUD.

Ovarier			
(Jarvela 1998)	LNG-IUD (20µg/dag)	Prospektiv, observationel N = 27 (alder 24-45 år) Undersøger PI-index, blodprøver. Bifund ovariecyster, def. Som alt vandholdigt > 30mm.	PI-index øget 3 mdr efter start midtlutealt (men ikke 1. menst.dag) ved s-levonorgestrel > 200pg/ml. 8/26 havde mellem 34.9-65.6mm cyster, flest ved øget s-E2 og S-levonorgestrel. Alle svandt spontant ved 3-4 mdr. opflg.
(Pakarinen 1997)	LNG-IUD	Prospektiv, RTC. Cervical (N=151)/ fundus(N=147)-lokalisering. Måles 3,6 og 12 mdr efter oplægning	Persisterende ovariecyster (> 8 uger) var 6,5% efter 3 mdr, 7,7% ved 6 mdr., 3,2% efter 12 mdr. Ingen krævede beh. Ingen association til blødn. Forstyrrelser.
(Inki 2002)	LNG-IUD	Prospektiv, randomiseret LNG-IUD mod hysterektomi N = 236 (aldersrange: 35-49 år) henvist m. menorrhagia	12 ovariecyster ved baseline, hvoraf 2 persisterede o. 12 mdr. 6 og 12 mdr's opfølgning: 14 ved begge us v. LNG-IUD. 3 og 8 v. hysterektomi. 13 ud af 14 forsvandt (94,1%), 3 blev opereret. Cystevækst uafh. af alder, FSH, men svag korrelation til blødningsforstyrrelser
(Hidalgo 2006)	Implanon/Jadelle	N = 344 (Indruleret efter 3 mdr. brug – fulgt igennem et år. Enten Implanon eller Jadelle implant sammenlignet med Cu-IUD)	Hhv. 5%, 13%, 1,2% fik ovariecyster i løbet af 3 mdr. Efter 1 år:26.7%, 14,6 og 1,2%.Ingen blev opereret.

Kropsvægt			
(Andersson 1994)	LNG-IUD, Kobber-IUD	LNG-IUD vs. Kobber spiral LNG-IUD mod Kobber-IUD N = 2758	Sammenlignet med baselinemåling var vægten øget med 2 kg i begge grupper

Hud			
(Andersson 1994)	LNG-IUD, Kobber-IUD	LNG-IUD vs. Kobber spiral, randomiseret og kontrolleret. Cochrane review.	Ingen forskel i forekomst af acne i de to grupper efter 5 års anvendelse 13/736 i LNG-gruppen 1/315 i kontrolgruppen.

Lipider og hjerte/kar			
(Suvanto-Luukkonen 1998)	LNG-IUD eller oral vs. Vaginal progesteron. Alle transdermal østradiolbehandling	Tre parallelle grupper. Ikke-randomiseret studie	Lipidprofil ved baseline og efter 6 og 12 måneder. Ingen forskel i triglycerider og LDL-cholesterol ved de 3 målinger. Ved 6 mdr kontrol en transistorisk 15% lavere koncentration af HDL-cholesterol i LNG-IUD gruppen
(Ortayli 2001)	LNG-IUD/Norplant versus ingen hormonel anticonception	Kontrolleret	Ingen forskel i systolisk eller diastolisk BT efter 1 års observationstid blandt brugere af LNG-IUD/Norplant (n=50) og kontrolgruppen (n=50)
(Culwell & Curtis 2009)	LNG-IUD/DMPA/OC	Systematisk review	6 artikler

REFERENCER

- Andersen J, Cold S. Vaginal østrogenbehandling af brystkræftpatienter (letter). *Ugeskr Læger* 2011; 173: 1306.
- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 56 - 72.
- Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause*. 2009; 16: 719-27
- Backman T, Rauramo I, Jaakkola K et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005: 813 - 817.
- Bak AM, Laursen BE, Rungby J et al. Vaginal østrogenbehandling af brystkræftpatienter (letter). *Ugeskr Læger* 2011; 173: 648
- Barbosa I, Bakos O, Olsson SE et al. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990: 51 - 66.
- Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997: 73 - 80.
- Bhamra RK, Margolis MB, Liu JH, et al. A randomized, multiple-dose parallel study to compare the pharmacokinetic parameters of synthetic conjugated estrogens, A, administered as oral tablet or vaginal cream. *Menopause* 2011; 18: 393-9
- Biglia N, Peano E, Sgandurra P et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study, *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 404-412
- Botsis D, Kassanos D, Antoniou G et al. Transvaginal sonography in postmenopausal women treated with low-dose estrogens locally administered. *Maturitas* 1996: 41 - 45.
- Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D et al. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 1997: 57 - 62.
- Bottiglione F, Volpe A, Esposito G et al. Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of two different doses. *Maturitas* 1995: 227 - 232.
- Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999: 171 - 176.
- Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*.2009: CD007245.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Morgese S et al. "First uterine pass effect" is observed when estradiol is placed in the upper but not lower third of the vagina. *Fertil Steril* 2004: 1414 - 1416.
- Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler D et al. Placement of the vaginal 17beta-estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17beta-estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. *Am J Obstet Gynecol* 2003: 55 - 58.
- De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B et al. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997: 291 - 299.

- Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011; 83: 211-7.
- Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003; 45 - 52.
- Dorr MB, Nelson AL, Mayer PR, et al. Plasma estrogen concentrations after oral and vaginal estrogen administration in women with atrophic vaginitis. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2365-8
- Dugal R, Hesla K, Sordal T et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000: 293 - 297.
- Einer-Jensen N, Cicinelli E, Galantino P et al. Uterine first pass effect in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2002: 3060 - 3064.
- Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219-27.
- Felding C, Mikkelsen AL, Clausen HV et al. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. *Maturitas* 1992: 241 - 249.
- French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, et al. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010
- Gabrielsson J, Wallenbeck I, Birgersson L. Pharmacokinetic data on estradiol in light of the estring concept. Estradiol and estring pharmacokinetics. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1996: 26 - 31.
- Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000: 1711 - 1717.
- Handa VL, Bachus KE, Johnston WW et al. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994: 215 - 218.
- Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981; 3: 321-327
- Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L et al. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996: 85 - 92.
- Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT, et al. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* 2006; 73: 532-6.
- Holmgren PA, Lindskog M, von Schoultz B. Vaginal rings for continuous low-dose release of oestradiol in the treatment of urogenital atrophy. *Maturitas* 1989: 55 - 63.
- Inki P, Hurskainen R, Palo P et al. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002: 381 - 385.
- Jarvela I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998: 3379 - 3383.
- Jia MC, Zhou LY, Ren S et al. Serum SHBG levels during normal menstrual cycle and after insertion of levonorgestrel-releasing IUD. *Adv Contracept* 1992: 33 - 40.
- Kendall A, Dowsett M, Folkard E, et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584-7.

- Kwan KW, Chlebowski RT. Sexual dysfunction and aromatase inhibitor use in survivors of breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9: 219-24.
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16: 30-6
- Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 398-404.
- Luukkainen T. The levonorgestrel-releasing intrauterine IUD. *British Jour Family Planning* 1993: 221 - 224.
- Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci* 1991: 43 - 49.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estrogen-Only Therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-60.
- Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, et al. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 2010; 126: 483-489.
- Mattsson LA, Cullberg G, Eriksson O et al. Vaginal administration of low-dose oestradiol--effects on the endometrium and vaginal cytology. *Maturitas* 1989: 217 - 222.
- Melisko M, Rugo H, DeLuca A et al., A Phase II study of vaginal testosterone cream vs. estring for vaginal dryness or decreased libido in women with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors, *Cancer Res* 2009; 69: abstract 5038
- Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991: 23 - 31.
- Nachtigall LE. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995: S43 - S47.
- Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997: 115 - 119.
- Naessen T, Rodriguez-Macias K, Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2757-62.
- Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhoeic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984: 52 - 55.
- Notelovitz M, Funk S, Nanavati N et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002: 556 - 562.
- Ortayli N, Bulut A, Sahin T et al. Immediate postabortal contraception with the levonorgestrel intrauterine device, Norplant, and traditional methods. *Contraception* 2001: 309 - 314.
- Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling. *Semin Reprod Med* 2001: 365 - 372.
- Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T et al. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997: 59 - 64.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005: 1993 - 1998.
- Pfeiler G, Glatz C, Königsberg R, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric* 2011; 14: 339-44.

- Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Vaginal absorption of estrone and 17beta-estradiol. *Fertil Steril* 1977; 1063 - 1066.
- Schmidt G, Andersson SB, Nordle O et al. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 253 - 260.
- Shaamash AH, Sayed GH, Hussien MM et al. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena(R) versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005; 346 - 351.
- Simon J, Nachtigall L, Gut R, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol.* 2008 Nov;112(5):1053-60. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1392.
- Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 876-83.
- Sivin I & Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994; 70 - 77.
- Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509-22.
- Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996; 430 - 440.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001500
- Suvanto-Luukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J et al. Lipid effects of an intrauterine levonorgestrel device or oral vs. vaginal natural progesterone in post-menopausal women treated with percutaneous estradiol. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 201 - 208.
- Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ et al. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 1480 - 1483.
- Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et al; VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 228-37.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 1131 - 1137.
- Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric.* 2005; 8: 83-92.
- Xiao B, Zeng T, Wu S et al. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995; 359 - 365.
- Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41-55.