



Systemiske effekter af lokal hormonbehandling

FORFATTERE:

Søren Brostrøm (tovholder), Birgit Arentoft, Ulla Breth Knudsen, Elisabeth Larsen og Anette Tønnes Pedersen

KORRESPONDANCE:

soren@brostrom.dk

STATUS:

Første udkast:	31. august 2005
Diskuteret på Hindsgavl:	16. september 2005
Korrigeret udkast:	21. november 2005
Endelig guideline:	13. februar 2006
Skal revideres senest:	2006-2007

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	4
Kliniske rekommandationer	4
Systemiske effekter af gestagene præparater anbragt i uterinkaviteten	5
Problemstilling	5
Effekt på mammae	5
Effekt på lipidprofil og hjerte/kar	6
Effekt på CNS	6
Effekt på kropsvægt	6
Effekt på hud	6
Effekt på ovariefunktion	6
Resumé af evidens	7
Kliniske rekommandationer	7
Appendix	8
Systemiske sikkerhedsvariable ved vag ET	8
Systemiske sikkerhedsvariable ved lokal gestagen behandling	10
Referencer	12

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.

Resumé af kliniske rekommandationer

Ved vag ET bør patienten oplyses om at hormonet optages i blodbanen i meget beskedne mængder, og at der sjældent ses påvirkning af livmoderslimhinden	A
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 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	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 hverken amning eller barnets trivsel	A

EMNEOPDELT GENNEMGANG

Systemiske effekter af vaginal østrogenbehandling

Problemstilling

Vag ET er effektivt til afhjælpning af gener ved vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder: skede-tørhed, kløe, dyspareuni og recidiverende urinvejsinfektioner (Suckling 2003). Vag ET kan appliceres som creme, suppositorie, vaginaltablet 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 vagitorie, 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® vagitorie, E2 25 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 de to E2 præparater. Østrogen 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-epitel eller metabolisk induktion, og et tilsvarende forhold er ikke fundet for Vagifem® (Notelovitz 2002).

Middelniveauerne af S-E2 ved anvendelse af Vagifem og Estring som foreskrevet er meget beskedne (Holmgren 1989; Schmidt 1994; Naessen 1997; Dugal 2000; Notelovitz 2002). 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). Påvirkningen af gonadotropinerne er ligeledes beskeden (Holmgren 1989; Mettler 1991; Bottiglione 1995; Dugal 2000; Notelovitz 2002).

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). Imidlertid har kun få studier vurderet påvirkningen af endometriet ved vag ET, og kun 2 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 Estring® tog Henriksson et al selektive biopsier hos de kvinder der blødte, men fandt ingen tilfælde af endometrieforandringer (Henriksson 1996). 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).

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. Der er ikke fundet studier, der har vurderet risici for udvikling af kardiovaskulære lidelser ved langtidsbehandling med vag ET. Et kohortestudie af 1472 kvinder med mammacancer, hvoraf 69 anvendte vag ET, kunne ikke påvise øget risiko for recidiv (Dew 2003).

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
Langtidsbehandling med vag ET uden PT giver sjældent endometrieforandringer	IIa
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 sjældent ses påvirkning af livmoderslimhinden	A
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
Ved vag ET kan patienten oplyses om at der ikke er fundet øget risiko for udvikling af kræft i livmoderen	B
Samtidig PT er ikke indiceret for at beskytte endometriet ved langtidsbehandling med vag ET	D
Ved behandling med vag ET udover 1 år bør patienten igen oplyses om mulig påvirkning af livmoderslimhinden, og at hun, som altid, bør søge læge ved blødning fra skeden	D
Kvinder med brystkræft kan behandles med vag ET	C

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. Ydermere tyder nyere studier på, at spiralen også har en plads i behandlingen af udvalgte patienter med endometriose og fibromyomer (Pakarinen 2001; Petta 2005), samt som beskyttelse af endometriet under tamoxifenbehandling af brystcancerpatienter (Gardner 2000). Da LNG-IUD således vinder stadig større indpas, er der øget fokus på systemiske langtids effekter 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 resevoir 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 betydeligt 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 100-200 ng/l (0.3-0.6 nmol/l) med stor individuel variation (Xiao 1995). 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 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 2004). 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 nyligt finsk arbejde analyseret data fra ialt 17.360 brugere af LNG-IUD og sammenlignet incidensraten af mammacancer i denne gruppe med incidensraten hos den generelle finske kvindelige befolkning (data hentet i det Finske Cancer Register). 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) (Backman 2005). 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). 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. Selvom disse 3 studier kraftigt antyder, at der ikke er en sammenhæng mellem brugen af LNG-IUD og udvikling af brystkræft må man være opmærksom på, at den finske spørgeskemaanalyse ikke er kontrolleret for confoundere, og at 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. Der ser ikke ud til at være flere kvinder, som opereres (Pakarinen 1997; Jarvela 1998).

Effekt på amning

Koncentrationen af LNG i modermælken er så lav som 0.1% af den materielle 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.	IB
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.	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
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			
(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	Beskeden 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 middelværdier: 7 pg/mL ved baseline, 22 pg/mL ved 25 µg og 15 ved 10 µg

Serum gonadotropiner			
(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

Levermetabolisme			
(Holmgren 1989)	E2 ring 7µg/24t eller 20µg/24t i 3 mdr.	Åbent, 24 pt., 3 mdr.	Ingen ændringer i SHBG eller α2-PAG

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 creme 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	Beskedent endometrietykkelse ved 2-ugers kontrol men faldet til baseline ved 24 uger

Endometriebiopsi			
(Mattsson 1989)	E2 25 µg eller 50 µg x 2/uge i 9 uger	20 pt., cross-over	Alle bioperet 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 bioperet ved 1-års kontrol	3 af 45 pt. beskedent 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

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) [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 kontrollerer respektivt
(Shaamash 2005)	LNG-IUD vs. Kobber-IUD	RCT	Ingen forskel i antal af fuldtidsammende og deltidssammende når 163 brugere af LNG-IUD blev sammenlignet med 157 brugere af kobberspiral. Ingen forskel i børnenes udvikling og vækstmønstre

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-levo- norgestrel > 200pg/ml. 8/26 havde mellem 34.9- 65.6mm cyster, flest ved øget s-E2 og S-levonor- gestrel. Alle svandt spon- tant 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 asso- ciation til blødn. Forstyr- relser.
(Inki 2002)	LNG-IUD	Prospektiv, randomiseret LNG-IUD mod hysterek- tomi N = 236 (aldersrange: 35- 49 år) henvist m. menorr- hagia	12 ovariecyster ved base- line, 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. Cystevik- ling uafh. af alder, FSH, men svag korrelation til blødningsforstyrrelser

Kropsvægt			
(Andersson 1994)	LNG-IUD, Kobber-IUD	LNG-IUD vs. Kobber spi- ral LNG-IUD mod Kob- ber-IUD N = 2758	Sammenlignet med base- linemåling var vægten øget med 2 kg i begge grupper

Hud			
(Andersson 1994)	LNG-IUD, Kobber-IUD	LNG-IUD vs. Kobber spi- ral, randomiseret og kon- trolleret. 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 østradiolbe- handling	Tre parallelle grupper. Ikke-randomiseret studie	Lipidprofil ved baseline og efter 6 og 12 måneder. Ingen forskel i triglyceri- der og LDL-cholesterol ved de 3 målinger. Ved 6 mdr kontrol en transisto- risk 15% lavere koncen- tration af HDL-cholesterol i LNG-IUD gruppen
(Ortayli 2001)	LNG-IUD/Norplant ver- sus ingen hormonel anti- conception	Kontrolleret	Ingen forskel i systolisk eller diastolisk BT efter 1 års observationstid blandt brugere af LNG- IUD/Norplant (n=50) og kontrolgruppen (n=50)

REFERENCER

- 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.
- Backman T, Rauramo I, Jaakkola K et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005: 813 - 817.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Van Vliet H, Cowan F et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001776 -
- Gabrielsson J, Wallenbeck I, & Birgerson 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nilsson CG, Lahteenmaki PL, & Luukkainen T. Ovarian function in amenorrhic 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.
- 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.
- 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.
- 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* 2003: 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.
- 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.
- 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.