

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Hormonbehandling til klimakteriet og menopausen

Af Ellen Løkkegaard* og Jimmi Elers**

I forbindelse med overgangsalderen oplever en del kvinder symptomer, som relaterer sig til de ændrede niveauer af kvindelige kønshormoner. Symptomerne omfatter initialt blødningsforstyrrelser, hede/svedeture, tørhed af slimhinder, led- og knoglesmerter, humørændringer og påvirket seksualitet. Disse symptomer kan lindres ved behandling med de kvindelige kønshormoner østrogen og gestagen.

Hormonbehandling mod gener i klimakteriet og menopausen har været vidt udbredt og anvendt i stigende omfang op gennem 1990'erne, men forbruget har været faldende siden 2002. I dag anvender ca. 25% af de danske kvinder hormoner på et tidspunkt i forbindelse med overgangsalderen mod 50% i 1990'erne.

Den engelske guideline-gruppe *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) har i efteråret 2015 udgivet en omfattende guideline om anvendelse af hormoner, hvor de har gennemgået litteraturen og lavet en række klinisk anvendelige anbefalinger, som gennemgås i den følgende artikel.

* Gynækologisk obstetrisk afdeling, Nordsjællands hospital
** IRF

Menopause

NICE konkluderer, at overgangsalderen skal håndteres individuelt, og at klimakteriet kan defineres efter 45-års-alderen ved hede/svedeture og uregelmæssige blødninger, og at menopause defineres efter 12 måneder uden blødninger. Der skal *ikke* anvendes laboratorietest som bestemmelse af AMH, inhibin A eller B, østradiol eller vaginal ultralydsscanning til bestemmelse af menopausestatus. Hos kvinder *uden* livmoder stilles diagnosen på baggrund af vasomotoriske symptomer, tørhed af slimhinder og humørændringer. Hos kvinder med livmoder, som i forvejen er i hormonbehandling (gestagenspiral, systemisk østrogen og gestagen) grundet blødningsforstyrrelser, kan diagnosen være vanskelig. Da vil videre udredning kun være relevant ved alder under 45 år og andre relevante symptomer på klimakteriet. Her kan blodprøve med FSH-bestemmelse anvendes. FSH-måling kan ikke anvendes hos kvinder, der anvender systemisk østrogen og gestagen eller systemisk gestagenbehandling.

Hormonbehandling af klimakterielle gener er indiceret ved vedvarende og udtalte symptomer, hvor generne påvirker kvindens livskvalitet. Kvinden informeres om stadierne i overgangsalderen, om symptomer og diagno-

stik, at livsstilintervention kan fremme helbredet og øge det generelle velvære, om fordele og ulemper ved hormonbehandling, non-hormonelle behandlingsalternativer som clonidin (Catapressan) behandling og muligheden for kognitiv terapi. Endelig informeres kvinden om, at symptomerne og generne ofte er selvlimiterende og i sig selv ufarlige.

Kvinder, der står over for medicinsk eller kirurgisk behandling, der kan inducere overgangsalder, skal informeres om denne risiko, om betydningen heraf i forhold til symptomer samt om mulige tiltag forud for den inducerende behandling.

Symptomhåndtering

Vejledning i valg af hormonpræparat og dosis afhænger af indikation (se tabel 1). De anførte doser er ved behandlingsstart, og man må individuelt titrere dosis efter effekt og bivirkninger. Samlet behandlingsvarighed bør ikke overstige fem år, og indikationen for behandlingen bør løbende revurderes.

Hede/svedeture

Den kortsigtede håndtering af klimakterielle og menopausale symptomer og gener indbefatter tilbud om hormonbehandling for vasomotoriske symptomer i op til 5 år efter diskus-

Tabel 1. Forslag til hormonbehandling ved klimakterielle og menopausale gener.

Lægemiddel	Lægemiddelform	Dosis*
<i>Klimakterielle blødningsforstyrrelser</i>		
Dienogest	tablet	2 mg dagligt i 10 dage
Medroxyprogesteronacetat	tablet	10 mg dagligt i 10 dage
Levonorgestrel	intrauterint indlæg	20 mikrogram/24 timer
<i>Vasomotoriske og andre klimakterielle og menopausale gener hos kvinder med livmoder</i>		
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50+170 mikrogram/24 timer
Estradiol, norethisteronacetat	tablet	1+0,5 mg
Estradiol, drospirenon	tablet	1+2 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1+2,5 mg
<i>Vasomotoriske og andre klimakterielle og menopausale gener hos kvinder uden livmoder</i>		
Estradiol	depotplaster	25 mikrogram/24 timer
Estradiol	gel	0,5 mg/dosis sv.t. 0,6 mg/g
Estradiol	tablet	1 mg
<i>Urogenitale gener</i>		
Estradiol	vaginaltablet	10 mikrogram 2×ugentlig
Estradiol	vaginalindlæg	7,5 mikrogram/24 timer
Estriol	vagitorie/vaginalcreme	0,5 mg 2×ugentlig

* Dosis kan titreres efter effekt og bivirkning iht. produktresumé

sion af langsigtede fordele og risici. Ved behov for behandling kan kvinder med en livmoder tilbydes kombineret østrogen og gestagen, hvorimod østrogen alene kan gives til kvinder uden livmoder (Se tabel 1). Der anbefales ikke rutinemæssigt brug af selektive serotonin reuptakehæmmere (SSRI), serotonin og noradrenalin reuptakehæmmere (SNRI) eller clonidin som første valg til vasomotoriske symptomer alene. Der udbydes forskellige kosttilskud. Mest brugt er isoflavonholdige produkter som soja og sort cohosh. Isoflavoner er et phytoøstrogen og menes at kunne lindre generne af østrogenmangel. Evidensen om virkninger og bivirkninger af disse præparater er begrænset.

Psykologiske symptomer

Vedrørende psykologiske symptomer skal man overveje, om hormonbehandling kan afhjælpe humørændringer, og om kognitiv terapi kan af-

hjælpe et eventuelt nedsat stemningsleje eller angst, der opstår som følge af overgangsalderen. Der er ikke evidens for, at SSRI og SNRI kan hæve stemningslejet hos kvinder i overgangsalderen som ikke tidligere har været diagnosticeret med depression.

Seksualfunktion

Hos kvinder i overgangsalderen med nedsat seksuallyst, som ikke bedres ved hormonbehandling med østrogen og eventuelt gestagen, kan testosterontilskud overvejes. Testosteronbehandling bør varetages af gynækolog med særlig erfaring heri.

Tørre slimhinder

Ved gener som følge af urogenital atrofi, eksempelvis tørhed i skeden, pletblødning, dyspareuni, dysuri, svie omkring introitus og urethra, recidiverende urinvejsinfektioner, anbefales vaginal østrogenbehandling. Der kan

være behov for vaginal behandling, selv om kvinden får systemisk hormonbehandling. Det anbefales at fortsætte den supplerende vaginale behandling, så længe der er behov for symptomlindring. Der kan foretages dosisøgning ved manglende lindring. Generelt gælder det for urogenital atrofi, at symptomerne ofte kommer tilbage, når behandlingen ophører. Bivirkninger ved vaginal østrogen er sjældne, men ved vaginalblødning skal kvinden opfordres til at kontakte sin praktiserende læge. Derudover kan fugtighedscremer og smøremidler anvendes ved vaginal tørhed enten alene eller som supplement til vaginalt østrogen.

Bioidentiske hormoner og perikon

Nogle kvinder ønsker bioidentiske hormoner, eksempelvis naturlige plantøstrogener. Her må man informere om, at kvalitet, renhed og bestanddele af bioidentiske produkter kan være ukendt. Nogle kvinder ønsker at anvende perikon til lindring af vasomotoriske symptomer. Studier har vist, at det har en gavnlige effekt. Her må man informere om, at der er variation i typen og styrken af præparaterne, usikkerhed om dosering og effekt samt mulige alvorlige interaktioner med andre lægemidler (herunder tamoxifen, antikoagulantia og anti-convulsiva). Ved anamnese med mammacancer eller ved øget disposition herfor er påvirkning af risikoen ved anvendelse af perikon ukendt.

Screeningsprogrammer

Generelt anbefales det, at menopausale kvinder skal følge de nationalt anbefalede screeningsprogrammer for mammacancer og cervixcancer. Det anbefales, at der følges op på en iværksat hormonbehandling efter 3 måneder for at vurdere effekt, og hvorvidt behandlingen tåles, herefter anbefales årlig opfølgning.

Henvielse til gynækolog

Ved vurderet behov for behandling, men kontraindikation for hormonbe-

handling, usikkerhed om de bedst egnede behandlingsmuligheder eller vedvarende generende bivirkninger ved hormonbehandling anbefales henvisning til gynækolog. Vaginalblødning er en almindelig bivirkning af hormonbehandling inden for de første 3 måneder af behandlingen. Ved vaginalblødning opstået efter 3 måneders kontrol skal kvinden henvises til udredning sv.t. de danske pakkeforløb.

Cancer og hormonbehandling

Menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med lille eller ingen ændring i risiko for mammacancer, mens kombinationsbehandling med østrogen og gestagen kan være forbundet med en stigning i risiko for mammacancer. Risikoen er relateret til behandlingsvarighed og reduceres efter ophør af menopausal hormonbehandling. Generelt er østrogen- og gestagenbehandling kontraindiceret til kvinder med mammacancer eller disposition herfor. Danske tal viser en øget risiko for ovariecancer ved oral, transdermal og vaginal hormonbehandling, øget risiko for endometriecancer ved al anden hormonbehandling end kontinuert kombineret, mens der er uændret eller nedsat risiko for coloncancer. Disse sygdomme er ikke vurderet i NICE-guidelinen.

Venøse blodpropper

Der er øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) ved oral hormonbehandling sammenlignet med baggrundsbeholdningen, mens risiko for VTE ved transdermal hormonbehandling (plaster, gel) i terapeutiske doser sammenlignet med ingen behandling er den samme. Transdermal snarere end oral hormonbehandling bør derfor overvejes til kvinder i overgangsalderen, hvor der er øget risiko for VTE, herunder kvinder med et BMI over 30 kg/m².

Overvej at henvise kvinder i overgangsalderen med høj risiko for VTE (eksempelvis kvinder med familær disposition til VTE eller arvelig trom-

bofilii) til trombofilii-udredning, før man overvejer hormonbehandling.

Arterielle blodpropper

Menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen er ikke vist at øge risikoen for hjertekarsygdom, når kvinder starter behandling inden 60-års-alderen, ligesom risikoen for død af hjertekarsygdom heller ikke er påvirket. Generelt er hormonbehandling med østrogen og gestagen forbundet med let øget eller ingen stigning i risikoen for iskæmisk hjertesygdom. For behandling med østrogen alene ses der ingen eller nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom. Observationelle studier fra Danmark baseret på registerinformationer om alle danske kvinder tyder på, at risikoen for iskæmisk hjertekarsygdom er uændret ved transdermal behandling og nedsat ved vaginal behandling.

Menopausal hormonbehandling med oralt østrogen er forbundet med en let øget risiko for apopleksi sammenlignet med transdermal østrogenbehandling, hvor risiko for apopleksi ikke er øget sammenlignet med baggrundsbeholdningen. Risikoen for apopleksi ser ud til at være uændret ved transdermal hormonbehandling med østrogen og gestagen og nedsat ved transdermal og vaginal hormonbehandling med østrogen. Generelt er risikoen for apopleksi hos kvinder i alderen under 60 år meget lav.

NICE finder ikke, at tilstedeværelse af kardiovaskulære risikofaktorer er kontraindikation for menopausal hormonbehandling, så længe de styres optimalt (rygeophør, blodtryksskontrol, blodsukkerkontrol). Dette er i modstrid til de amerikanske anbefalinger fra *North American Menopause Society* (NAMS), der ved moderate til svære hede/svedeture anbefaler, at man starter med 3 måneders livsstilsintervention og udreder risikofaktorer for hjertekarsygdomme. Hvis livsstilsintervention ikke har tilstrækkelig effekt, skal man behandle differentieret i forhold til den kardielle udredning. Kvinder med høj risiko for hjertekar-

sygdom frarådes menopausal hormonbehandling, kvinder med moderat risiko og menopause inden for de sidste 10 år anbefales transdermal behandling. NAMS tilråder ikke behandling af kvinder med menopause for mere end 10 år siden. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi er i gang med udarbejdelse af en guideline om hormonbehandling til klimakteriet og menopause. Det forventes, at medføre klare danske retningslinjer og anbefalinger for hormonbehandling og risiko for blodpropper.

Type 2-diabetes

Menopausal hormonbehandling øger ikke risikoen for type 2-diabetes, og for kvinder med type 2-diabetes er menopausal hormonbehandling generelt ikke forbundet med en negativ indvirkning på blodsukkerregulering.

Osteoporose og muskelpåvirkning

Risikoen for osteoporosefrakturer for kvinder omkring overgangsalderen er lav og falder under menopausal hormonbehandling, men stiger, når behandlingen stopper. Der er begrænset evidens, der tyder på, at menopausal hormonbehandling kan øge muskelmasse og muskelstyrke, samt at muskelmassen og muskelstyrken oprettholdes under hormonbehandling.

Korrespondance

Ellen Løkkegaard,
ellen.christine.leth.loekkegaard@regionh.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt Ellen Løkkegaards habilitetserklæring på www.irf.dk

P-piller – hvilken én?

Af Ellen Løkkegaard* og Jimmi Elers**

Brug af p-piller er særdeles udbredt blandt danske kvinder. Hovedindikation er svangerskabsforebyggelse. Ifølge lægemiddelstatistikregistret var omkring 400.000 danske kvinder i behandling med p-piller dagligt i 2014. P-piller inddeles traditionelt efter typen af gestagen. Monofase betegner samme hormondosis i hele p-pillecyklus. Flerfase betegner variabel hormondosis igennem p-pillecyklus.

Monofase versus flerfase p-piller

Alle kombinations-p-piller af mono- eller flerfasetype indeholder det syntetiske østrogen ethinylestradiol i dosis mellem 20 og 40 mikrogram og enkelte præparater estradiol 1,5 mg eller estradiolvalerat 3 mg.

Flede Cochrane-reviews har sammenlignet svangerskabsforebyggende effekter og blødningsprofiler mellem flerfase- og monofase-p-piller. Der er ikke fundet forskel i den svangerskabsforebyggende effekt mellem trifase- og monofase-p-piller. Der er heller ikke fundet forskel i blødningsprofil mellem bifase- og monofase-p-piller, men at trifase- og firefase- måske har bedre blødningsprofil end monofase-p-piller, men sikker evidens mangler. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) anbefaler monofase-p-piller som førstevalg fremfor flerfase-p-piller, men flerfase-p-piller kan forsøges, hvis kvinden har blødningsforstyrrelser ved brug af monofase-p-piller.

Førstevalg blandt monofase-p-piller

Den svangerskabsforebyggende effekt og blødningsprofil anses for ens blandt alle (ethinylestradiol < 40 mikrogram) monofase-p-piller, hvorfor det er den individuelle blødningsprofil og bivirkningsprofil, der afgør valget imellem disse. Ved dårlig blødningskontrol kan man vælge p-pille med højere ethinylestradioldosis (op til 40 mikrogram).

De alvorligste og vigtigste bivirkninger er venøse tromboembolier (VTE) og

Boks 1. Valg af p-pille.

- 2. generations-p-piller er førstevalg
- Risiko for VTE er mest afhængig af gestagentype
- Risiko for ATE (AMI og apopleksi) er mest afhængig af østrogendosis
- Risiko for VTE er størst, når p-pillebehandling startes, men forbliver vedvarende højere end ved ikke brug af p-piller
- Skift mellem p-pille-generationer eller mellem præparater inden for den samme generation uden pause synes ikke at øge kvindens risiko for VTE

arterielle tromboser (ATE). Den absolutte risiko for blodpropper hos yngre kvinder er generelt meget lav – for VTE 5-10 ud af 100.000 kvinder, der ikke anvender p-piller. Hos gravide kvinder er risikoen for VTE 60 tilfælde per 100.000 graviditeter. Risiko for VTE er øget ved p-pillebehandling. Et Cochrane-review fra 2014 og et retrospektivt case-kontrol database-registerstudie fra 2015 fandt per 10.000 brugere 13 flere VTE-tilfælde for 4. generations-p-piller, 11-14 flere VTE-tilfælde for 3. generations-p-piller og 6 flere VTE-tilfælde for 2. generations-p-piller i forhold til kvinder, der ikke bruger p-piller. Et nylig publiceret fransk kohortestudie fra marts 2016 omhandlende 5.443.916 kvindeår med p-pillebehandling bekræfter ovenstående med samlet rapportering af 3.253 tromboemboliske tilfælde. Den absolutte risiko ved et års p-pillebehandling per 100.000 kvinder var 33 for lungeemboli, 7 for akut myokardieinfarkt og 19 for cerebral trombose. Endvidere viste studiet også, at en 2. generations-p-pille (levonorgestrel og lav dosis ethinylestradiol (20 mikrogram)) havde den laveste risiko for venøs og arteriel trombose.

Den absolutte risiko for lungeemboli per 100.000 kvindeår var henholdsvis 46,9 for 3. generations-p-piller med desogestrel og 39,5 for gestoden sammenlignet med 27,9 for 2. generations-p-pille med levonorgestrel. Endvidere viste studiet også, at lav ethinylestradioldosis på 20 mikrogram sammenlignet med 30-40 mikrogram var associeret med lavere risiko for lungeemboli med hhv. 31,9 og 33,5,

for cerebral trombose hhv. 13,6 og 20,6 og for akut myokardieinfarkt hhv. 3,1 og 8,6, alle per 100.000 kvindeår.

Førstevalg mellem de forskellige generationer af gestagen har ændret sig igennem årene. Lægemiddelstyrelsen har i 2016 udgivet en opdateret rapport om forbrug og risiko for blodpropper ved anvendelse af p-piller. Konklusionen er, at 1. og 2. generations-p-piller medfører den laveste risiko for blodpropper, og Lægemiddelstyrelsen anbefaler derfor, at 2. generations-p-piller i udgangspunktet er førstevalg.

Skift mellem p-pille-generationer

Lægen bør altid overveje fordele og ulemper for kvinder, som uproblematisk har brugt 3. og 4. generations-p-piller gennem længere tid. Hvis kvinden aldrig har prøvet en 2. generations-p-pille, bør man i forbindelse med receptfornyelse forsøge et skift og lader sig vejlede af, hvordan kvinden trives med dette. Et skift mellem p-pille-generationer eller mellem præparater inden for den samme generation uden pause synes ikke at øge risikoen for blodpropper. I alle tilfælde er det vigtigt, at forsigtighedsregler i forhold til risikofaktorer fortsat er opfyldt, samt at kvinderne får grundig information om, hvilke symptomer de skal være opmærksomme på.

Korrespondance

Ellen Løkkegaard,
ellen.christine.leth.loekkegaard@regionh.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt Ellen Løkkegaards habilitetserklæring på www.irf.dk