

Titel

Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline

Forfattere

Thomas Benjamin Aaen, reservelæge, Holbæk Sygehus

Birgit Arentoft, Speciallæge praksis, Herlev

Louise Inkeri Hennings, reservelæge, Holbæk Sygehus

Stine Kretzchmar Nielsen, reservelæge, Hospitals Enheden Horsens

Jeppe Schroll, 1. Reservelæge, Ph.d., Gynækologisk/obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital

Lea Lund Sjøgren, reservelæge, Gynækologisk/obstetrisk Afsnit, Thisted, Regionshospital Nordjylland

Line Holdgaard Thomsen, Kursist, Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Skejby

Lea Langhof Thuesen, Ph.d., 1. reservelæge, Gynækologisk/obstetrisk afdeling, Rigshospitalet

Ellen Løkkegaard (Tovholder), Overlæge, Ph.d., Klinisk Forskningslektor, Gynækologisk/obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 2

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

Status

Første udkast: 15.07.16

Diskuteret af Hindsgavl dato: 17.09.2016

Korrigeret udkast dato: 01.12.2016

Endelig guideline dato: 20.03.2017

Guideline skal revideres seneste dato:

Eksternt review

Guideline gennemgået af Lisbeth Nilas, Professor, overlæge, dr.med. Gynækologisk afdeling, Hvidovre Hospital og Pernille Ravn, Overlæge, Dr.med., Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Odense Universitets Hospital forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 17.10.2016.

COI for referees: Se appendiks 1

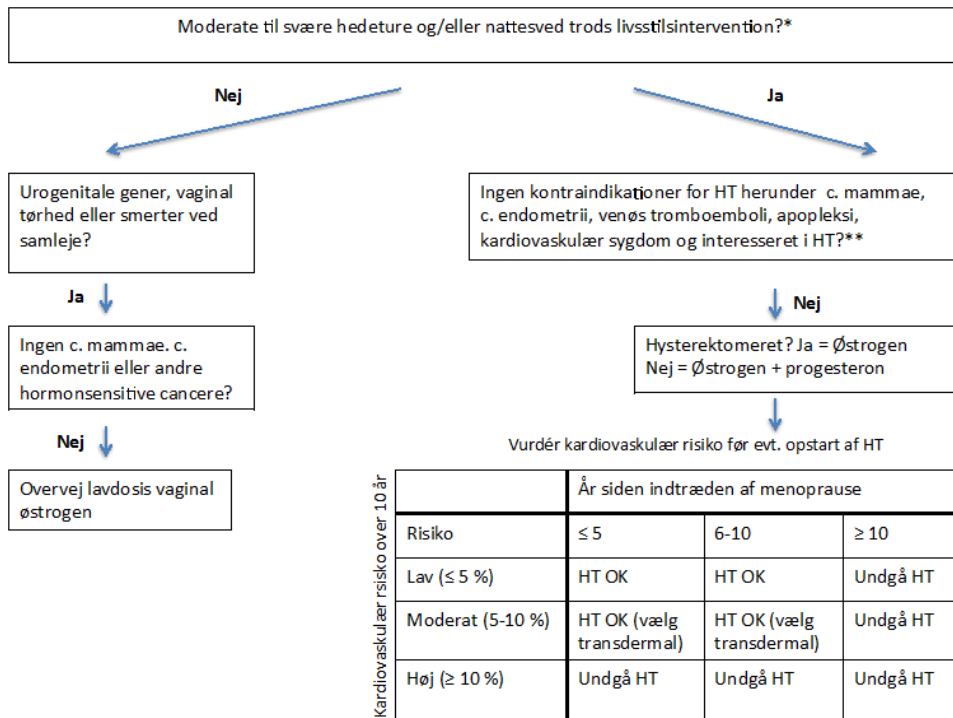
Indhold

Resume af kliniske rekommandationer	3
Indledning	5
Emneopdelt gennemgang	6
Kardiovaskulær sygdom	6
Cancer	15
Brystcancer.....	16
Ovariecancer	21
Endometrie cancer.....	23
Colorektal cancer	30
Depression og hormonbehandling omkring menopausen	32
Demens.....	36
Osteoporose.....	40
Evidenstabeller.....	42
Appendix 1 Nice rekommandationer	52
Appendix 2 COI.....	61

Resume af kliniske rekommandationer

Ved overgangsalder relaterede generende symptomer kan substitution med kvindelige kønshormoner overvejes efter grundig information af fordele og risici ved behandlingen i lavest mulig dosering i kortest mulig tid og gerne dermal applikation.	A
Umiddelbart postmenopausale kvinder med moderate til svære hede-svedeture anbefales 3 måneders livsstilsintervention og udredning af risikofaktorer for hjertekarsygdomme. Hvis livsstilsintervention ikke afhjælper symptomerne, skal man behandle differentieret, i forhold til om kardiovaskulær risikofaktor udredning finder en lav (<5%), moderat (5-10%) eller høj (>10%) risiko. Kvinder med høj risiko for hjertekarsygdom frarådes menopausal hormonbehandling, kvinder med moderat risiko og menopause inden for de sidste 10 år anbefales transdermal behandling. Kvinder gået i menopause for mere end 10 år siden tilrådes ikke opstart af hormonbehandling, se figur 1.	A
Informér kvinden om øget risiko for venøs tromboemboli ved oral hormonbehandling. I forhold til risiko for tromboembolisk sygdom, overvej transdermal snarere end oral hormonbehandling til kvinder i overgangsalderen, hvor der er øget risiko for VTE, herunder dem med et BMI over 30 kg / m ² .	A
Informér kvinden om en øget risiko for cerebrovaskulær sygdom ved oral hormonbehandling. I forhold til risiko for cerebrovaskulær sygdom, overvej transdermal snarere end oral hormonbehandling til kvinder i overgangsalderen.	A
Informér kvinden om øget risiko for brystcancer ved oral kombinations hormonbehandling. Risikoen er uafhængig af administrations vej.	A
Informér kvinden om øget risiko for ovariecancer ved hormonbehandling. Postmenopausale kvinder bør af hensyn til risikoen for ovariecancer behandles i kortest mulige tidsrum.	A
Kvinden med en livmoder skal behandles med kombinations behandling af østrogen og gestagen. Postmenopausale kvinder bør af hensyn til risikoen for endometrie cancer behandles med kontinuert kombinations behandling.	A
Vi anbefaler, at der af hensyn til demensrisikoen kun gives hormonsubstitution peri- og tidligt postmenopausalt og ikke gives efter 65 års alderen.	A

Figur 1



* 3 måneders livsstilsintervention, se afsnit.

** Ved kontraindikationer overvej SSRI, SNRI, gabapentin oa.

Algoritme til at vurdere hvorvidt postmenopausale kvinder med symptomer bør behandles med HT.

Anvend MenoPro App til udredning af kardiovaskulær risiko, se tekst og ref. 15.

Indledning

I forbindelse med overgangsalderen oplever en del kvinder symptomer, der relaterer sig til de faldende koncentrationer af de kvindelige kønshormoner. Symptomerne omfatter blødningsforstyrrelser, hede-svede ture, tørhed af slimhinder, led- og knoglesmerter, humørændringer og påvirket seksualitet. Disse symptomer kan lindres ved behandling med de kvindelige kønshormoner østrogen og gestagen ved postmenopausal hormon terapi. Systemisk hormonerapi mod gener i klimakteriet og/eller i menopausen har været vidt udbredt og blev anvendt i stigende grad gennem 1990'erne, da der udover effekten på de klimakterielle symptomer forventedes en gunstig effekt på risikoen for iskæmisk hjertesygdom. Behandling med kvindelige kønshormoner er aftaget efter 2002 hvor de randomiserede Women's Health Initiative studier blev afbrudt, da en gunstig effekt på risikoen for kardiovaskulær sygdom ikke kunne genfindes – og det blev vurderet, at ulemperne ved hormon behandling oversteg fordelene. I dag anvender ca. 25 % af danske kvinder hormoner i en periode i forbindelse med overgangsalderen mod 50 % i 1990'erne.

Den engelske guideline gruppe NICE (National Institute for Health and Care Excellence (1)) har i efteråret 2015 udgivet en omfattende guideline om anvendelse af hormoner i forbindelse med overgangs alderen, der bygger på detaljeret gennemgang af litteraturen og er foretaget en række evidensbaserede klinisk anvendelige anbefalinger som gennemgås kort (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>). Der er opstillet PICO spørgsmål og anvendt GRADE kriterierne og udviklet en guideline på 1630 sider. Vi har opsummeret guidelinen med fokus fordele og ulemper på længere sigt ved postmenopausal hormonerapi og har især ønsket at belyse fordele og ulemper ved dermal applikation i forhold til peroral behandling.

Evidensgradering

I NICE guidelinen er anvendt GRADE desuden anvendes Oxford.

Emneopdelt gennemgang

Kardiovaskulær sygdom

Venøse Tromboembolier

Der er øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) ved oral hormonbehandling i forhold til risikoen i baggrundsbefolkningen	Ia
Der er højere risiko for VTE ved oral end ved transdermal behandling.	IIb
Der ikke er påvist øget risiko for VTE ved transdermal hormonbehandling (plaster, gel) i terapeutiske doser sammenlignet med baggrundsbefolkningen.	IIb

Informér kvinden om øget risiko for venøs tromboemboli ved oral hormonbehandling. I forhold til risiko for tromboembolisk sygdom overvej transdermal snarere end oral hormonbehandling til kvinder i overgangsalderen, hvor der er øget risiko for VTE, herunder dem med et BMI over 30 kg / m ² .	A
--	---

Koronar hjertesygdom

Der er formentlig ikke øget risiko for koronar hjertesygdom, hvis hormonbehandling er startet inden 60 års alderen	Ia
Menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med ingen eller nedsat, risiko for iskæmisk hjertesygdom.	Ia
Menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen er forbundet med let øget eller ingen stigning i risikoen for at få iskæmisk hjertesygdom.	Ia

Til menopausale kvinder med moderate til svære hede-svedeture anbefales 3 måneders livsstilsintervention og udredning af risikofaktorer for hjertekarsygdomme. Hvis livsstilsintervention ikke hjælper, skal man udrede for kardiovaskulære risikofaktor og differentieret i forhold til om der findes en lav (<5%), moderat (5-10%) eller høj (>10%) risiko for udvikling af disse. Kvinder med høj risiko for hjertekarsygdom frarådes menopausal hormonbehandling. Kvinder med moderat risiko og menopause inden for de sidste 10 år anbefales transdermal behandling. Kvinder gået i menopause for mere end 10 år siden tilrådes ikke opstart af hormon behandling.	A
---	---

Cerebrovaskulær sygdom

Oral menopausal hormonbehandling er forbundet med let øget risiko for apopleksi	Ia
Menopausal hormonbehandling med oral østrogen er forbundet med en let øget risiko for apopleksi sammenlignet med transdermal østrogenbehandling, hvor risiko for apopleksi ikke er øget sammenlignet med baggrundsbefolkningen	IIb

Informer kvinden om en øget risiko for cerebrovaskulær sygdom ved oral hormon behandling. I forhold til risiko for cerebrovaskulær sygdom, overvej transdermal snarere end oral hormonbehandling til kvinder i overgangsalderen.	A
---	---

Kardiovaskulær sygdom (Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3)

Forfattere: Louise Inkeri Henning, Jeppe Schroll

Population :Menopausale kvinder i alderen 45-59 år

Intervention: Dermal/oralt østrogen + gestagen eller ren østrogen

Comparison: Ingen behandling

Outcome : Hjertekarsygdom, venøse thromboembolier, arterielle (koronare, cerebrale)

Søgestrategi

Cochrane: Søgt for "hormone replacement".

Pubmed: ("Administration, Cutaneous"[MeSH] OR dermal OR transdermal OR cutaneous) and "Hormone Replacement Therapy"[MeSH] and estrogen

Titler og abstracts screenet tilbage til 2000. Søgning afsluttet 1. Maj 2016

Introduktion

Den gennemsnitlige incidens af venøs tromboembolier (VTE) er 1-2 tilfælde per 1.000 indbyggere per år(1). Danske kvinders forekomst af venøse tromboser er seks-otte pr. 10.000 kvindeår omkring menopausen og stiger til 24 pr 10.000 kvindeår hos de 65-69 årige (Lidegaard.dk). Disponerende faktorer er stigende alder, kirurgi, traume, immobilisering, diabetes, hypertension, cancer, overvægt, rygning, nedarvede trombofilier, herunder hyppigst mutationer i genet for faktor V Leiden og prothrombin, samt graviditet og postmenopausal hormon substitution (2).

Risikoen for venøse tromboser er øget hos kvinder i både østrogen og kombinationsbehandling i både randomiserede og observationelle studier (3–6). Det største randomiserede studie, der har undersøgt effekten af postmenopausal hormonsubstitution, er WHI studiet som nyligst er rapporteret af Manson et al (3). Studiet inkluderede over 27.000 kvinder og undersøgte effekten af østrogen + gestagen versus placebo samt effekten af østrogen alene versus placebo hos hysterektomerede kvinder. Interventionen med østrogen+gestagen blev stoppet efter median 5,6 år grundet øget risiko for brystkræft og en i øvrigt ikke-favorabel risikoprofil for kombinationsbehandling over for kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom HR 1,18 (CI;0,95-1,45), apopleksi HR 1,37 (CI;1,07-1,76), dyb venøs trombose HR 1,87 (CI;1,37-1,25) og lungeemboli HR 1,98 (CI;1,36-2,87)). Behandlingen med østrogen alene blev stoppet efter median 7,2 år primært pga. øget risiko for apopleksi HR 1,35 (CI;1,07-1,70). Risikoen for øvrig kardiovaskulær sygdom i ren østrogen gruppen var ikke-signifikant, og hazard ratio for udvikling af fx koronar sygdom var 0,94 (95% CI,0,78-1,14).

Resultatet af 13 års follow-up viste fortsat øget risiko for dybe venøse tromboser HR 1,24 (CI; 1,01-1,24) samt lungeemboli HR 1,26 (CI; 1,00-1,59) for kvinder i kombinationsbehandling med

østrogen+gestagen, hvorimod effekten af østrogen behandling alene, synes af aftage post intervention.

Litteraturgennemgang

Vi fandt at NICE guideline, som inkluderer 7 randomiserede studier, hvor peroral postmenopausal hormon substitution overfor placebo undersøges ift. risikoen for udvikling af venøs tromboembolisme (VTE); Cherry 2002, (østrogen alene), Høibraten 2000, (kombinationsbehandling), Holmberg 2008, (kombinationsbehandling), Manson 2013, (WHI, østrogen alene samt kombinationsbehandling), Nachtigall 1979, (kombinationsbehandling), Vickers 2007 (kombinationsbehandling) og Whitemann 1999 (østrogen el. kombinationsbehandling). Efter GRADE vurderes de alle til at have moderat til meget lav kvalitet. De 7 randomiserede studier inkluderede 34.379 kvinder og viste signifikant øget risiko for VTE med oralt brug af postmenopausal hormonsubstitution overfor placebo (1,78(1,51-2,10)).

Yderligere inkluderes 8 kohorte studier hvor postmenopausal hormonsubstitution overfor placebo undersøges (Benson 2012), (Canonica 2009), (Eishcer 2014), (Grodstein 1996), (Laliberté 2011), (Ohira 2010), (Olié 2011), (Su 2012). Efter GRADE vurderes studierne at have moderat til meget lav kvalitet. Her findes en øget risiko for VTE på 1,63 (1,40-1,90) ved postmenopausal hormonsubstitution versus ingen behandling. Der er i de 8 kohorte studier, ikke en ensartet opdeling i kombinations behandling og ren østrogen med opdeling i administrations vej.

På baggrund af studierne konkluderer NICE.

- Oral postmenopausal hormonsubstitution øger risikoen for VTE umiddelbart efter opstart.
- Der er ikke signifikant øget risiko for VTE hos kvinder, der anvender transdermal hormonsubstitution (østrogen) sammenlignet med ikke-brugere.
- Risikoen for VTE ved anvendelse af progesteron, er muligvis anderledes når progesteron kombineres med østrogen. Risikoen for VTE øges med kvinders alder, hvilket skal medregnes, når postmenopausal hormonsubstitution overvejes som behandling af postmenopausale gener.
- Den øgede risiko for VTE ved postmenopausal hormonsubstitution, forsvinder ved ophør af behandling.

- Anbefalingen er at overveje transdermal fremfor oral postmenopausal hormon behandling hos kvinder, der i forvejen har en øget risiko for VTE, inklusiv kvinder med et BMI > 30 kg/m² (7).

Flere observationelle studier har vist, at risikoen for DVT er lavere ved transdermal fremfor oral applikation (10,11). I case-kontrol studiet af Renoux et al, fandt man at risikoen for apopleksi ved postmenopausal hormonsubstitution var mindre ved transdermal applikation end ved oral behandling (rate ratio 0,74 (0,58 to 0,95)). Laliberté et al. fandt i deres populationsstudie at transdermal østrogen behandling fremfor oral østrogenbehandling reducerede apopleksi incidensen med 33 % (IRR, 0,67; 95% CI, 0,49-0,92; P = 0,013). Dog har de observationelle studier historisk set vist sig have begrænsninger, herunder interessekonflikter samt risiko for selektionsbias, da kvinder valgt til transdermal fremfor peroral behandling, ikke altid er sammenlignelige.

Transdermal vs. oral behandling er endnu ikke undersøgt i randomiserede studier, hvorfor vi søgte efter systematiske reviews og fandt Cochrane samt et nyligt review med metaanalyse af Muhammed et al. (8,9)

Reviewet inkluderer 15 observationelle studier og er det første, som direkte sammenligner oral vs. dermal behandling, se tabel 3,(9). Konklusionen er, at oral behandling giver signifikant øget risiko for VTE, herunder DVT sammenlignet med transdermal behandling. Den øvrige risikoprofil for transdermal behandling er endnu ikke kortlagt, og desværre findes der endnu ingen studier, der sammenligner transdermal behandling versus placebo.

Koronar hjertesygdom er den hyppigste årsag til morbiditet og mortalitet hos kvinder verden over. I NICE inkluderes 4 randomiserede, kontrollerede forsøg, (Shierbeck 2012), (the Women's Health Initiative, WHI), (Cherry 2014) og (Brownley 2004.), samt 18 observationelle studier ((Alexander 2001), (Corrao 2007), (Graff-Iversen 2004), (Gast 2011), (Ettinger 1996), (Folsom 1995), (Hedblad 2002), (Hernandez 1990), (Li 2006), (Løkkegaard 2008), (Sourander 1998), (Lafferty 1994), (Pentti 2006), (Shlipak 2001), (Stram 2011), (Su 2012), (The Nurses' Health Study), (Grodstein 1996), (Grodstein 2000), (Grodstein 2006), (Grodstein 2008), (Stampfer 1985), (Weiner 2008). Efter GRADE vurderes de alle til at have moderat til meget lav kvalitet. På baggrund af studierne har NICE konkluderet at

- der ikke findes overbevisende evidens for at postmenopausal hormonterapi (østrogen + kombinationsbehandling) øger risikoen for koronar hjertesygdom sygdom hos kvinder under

65 år uanset administrationsvej.

- Der findes evidens for, at postmenopausal hormonterapi øger risikoen for apopleksi, dog ikke hæmorrhagisk apopleksi.

-

Den kliniske anbefaling fra NICE tager udgangspunkt i at sikre at kvinden og dennes behandler, forstår at postmenopausal hormonterapi ikke øger risikoen for koronar hjertesygdom, når denne er startet inden kvinden er fyldt 60 år, tillige øger det ikke mortalitetsrisikoen. Tilstedeværende kardiovaskulære risikofaktorer, er ikke en kontraindikation og det er vigtigt at lade sig bemærke at disse faktorer varierer fra kvinde til kvinde. Dog konkluderes det at hormonbehandling med østrogen og gestagen er forbundet med let øget eller ingen stigning i risikoen for iskæmisk hjertesygdom. Risikoen for apopleksi er let øget ved oral østrogen behandling, men ikke ved transdermal behandling.

Disse anbefalinger fra NICE er i modstrid med de amerikanske anbefalinger fra North American Menopause Society (NAMS). NAMS har udviklet en algoritme til at vurdere hvordan kvinder > 45 år med menopausale symptomer i form af moderate til svære hede/og eller nattesved der påvirker livskvaliteten, behandles optimalt ift. at minimere risikoen for CVD (13).

Algoritmen kan også anvendes til kvinder med bilatetal ooforektomi uanset alder. Kvinder < 45 år eller kvinder med usikker menopause status, bør undersøges yderligere bl.a. med hCG, FSH og TSH.

Ved moderate til svære hede-svedeture anbefales, at kvinden starter med 3 måneders livsstilsintervention. Livsstilsinterventionen omfatter bl.a. at nedsætte alkohol og koffein indtag til et minimum og at patienten stopper med ryge. Overvægtige bør tabe sig og alle patienter bør være fysisk aktive og træne.

Såfremt kvinden, trods livsstilsintervention, fortsat har moderat til slemme hede/og eller nattesved og ingen kontraindikationer for HT, skal man udrede for kardiovaskulære risikofaktor og behandle differentieret i forhold til om der findes en lav (<5%), moderat (5-10%) eller høj (>10%) risiko se figur 1.

NAMS tilråder ikke behandling af kvinder gået i menopause for mere end 10 år siden. Kvinder med høj risiko for hjertekarsygdom frarådes menopausal hormonbehandling. Kvinder med moderat risiko og menopause inden for de sidste 10 år anbefales transdermal behandling.

Med henblik på vurdering af specifikke risikofaktorer og med udgangspunkt I ovenstående guideline, har NAMS udviklet MenoPro App (15).

I programmet indtastes kvindes alder, hvorvidt hun er hysterektomeret, etnicitet, rygestatus, blodtryk og evt. behandling for hypertension, hvorvidt hun har diabetes og hvad kolesterol status er, herunder LDL og HDL.

På baggrund af disse oplysninger udregnes patientens 10 års risiko for at udvikle CVD og behandlingsvejledning angives.

Akut myokardieinfarkt er den hyppigste dødsårsag blandt kvinder og den tredje hyppigste årsag til død er apopleksi (16).

Disponerende faktorer er rygning, fysisk inaktivitet, usund kost, stort alkoholindtag, overvægt, forhøjet blodtryk og kolesterol samt diabetes. Faktorer som alle er modificerbare og som har betydning for patienters risiko for at udvikle CVD. De bør være centrale i vores risikostratificering, når vi skal vurdere hvorvidt patienten er kandidat til HT.

Vi anbefaler derfor at følge behandlingsvejledningen fra NAMS.

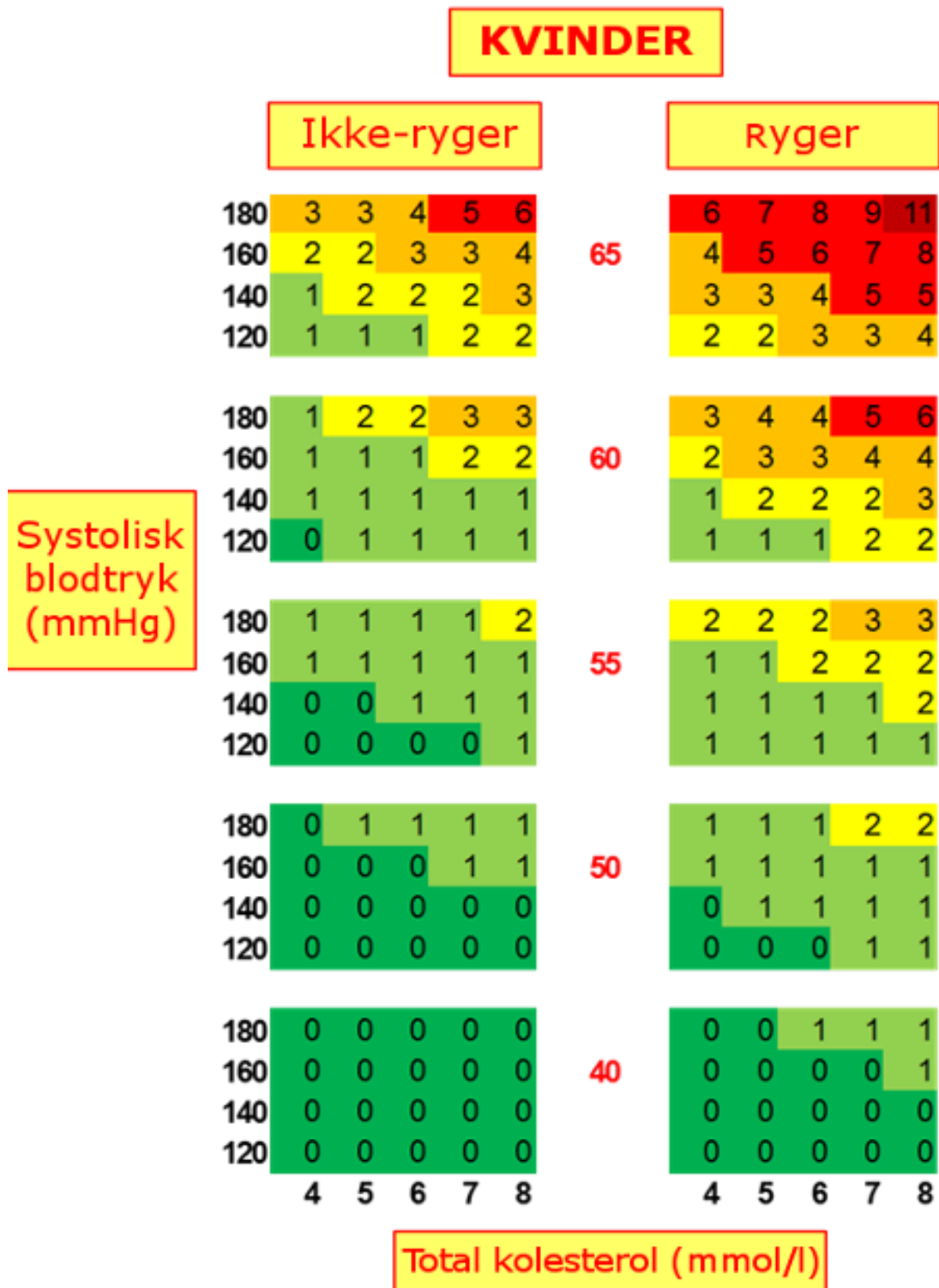
Tabel 3 fra Mohammed et al, 2015

Oral vs. Transdermal Estrogen Therapy RR, (95% CI)	
Kardiovaskulære events	
Iskæmisk hjertesygdom	1,17 (0,8-1,72)
Venøse Tromboembolier	1,63 (1,40–1,90)
DybeVenøse Tromboser	2,09 (1,35-3,23)
Lungeemboli	2,00 (0,81-4,95)
Apopleksi	1,24 (1,03–1,48)

10 års risikoen for at udvikle kardiovaskulær sygdom vurderes ud fra guidelinen 2013 ACC/AHA Risk prediction score, udviklet af American College of Cardiology And the American Heart Association (14). Dansk selskab for Kardiologi og Dansk Hypertensionselskab har med udgangspunkt I denne guideline, udviklet et SCORE-skema til at vurdere den absolutte risiko for kardiovaskulær død, for personer uden erkendt kardiovaskulær sygdom eller diabetes, se figur 2 (3). Patienter med diabetes eller erkendt kardiovaskulær sygdom, betragtes som værende i høj eller meget høj risiko. I skemaet indgår risikofaktorer som køn, alder, rygning, systolisk blodtryk, total-kolesterol og HDL-kolesterol. Sidstnævnte er udeladt i det angivne skema, men kan ses på nbv.cardio.dk.

Uanset om man har lav (< 1%), moderat (1-5 %) eller høj (5-10) risiko for at dø af kardiovaskulær sygdom i løbet af de næste 10 år, anbefales rådgivning om livsstil, herunder fokus på fysisk aktivitet, rygning, vægttab og kost.

Figur 2



SCORE skema til individuel risikovurdering. Figuren angiver den absolutte risiko for kardiovaskulær død indenfor 10 år i den danske population ift. alder, rygestatus og systolisk blodtryk og total kolesterol. Kilde <http://nbv.cardio.dk/forebyggelse>, 2016.

1. Sygehusmedicin D. Behandlingsvejledning for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme. 2013;0–8.
2. Dyb venetrombose - Lægehåndbogen på sundhed.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* [Internet]. 2013;310(13):1353–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084921>
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2012;345(October):e6409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23048011>
5. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Received 22 October 2009, accepted 10 February 2010. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010;979–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x>
6. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2008;336(7655):1227–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18495631
7. Guideline C. Full guideline Clinical Guideline. 2015;(November).
8. Hmp B, Hartley L, Eisinga A, Main C, M RF, X BC, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2015;(3).
9. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, et al. Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4012–20.
10. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
11. Menopause. 2015 Mar;22(3):247-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000373. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. Manson JE1, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, Pinkerton JV, Kaunitz AM, Pace DT, Kagan R, Schnatz PF, Kingsberg SA, Liu JH, Joffe H, Richard-Davis G, Goldstein SR, Schiff I, Utian WH.
12. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* [Internet]. 2011;18(10):1052–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775912>
13. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass MLS, Shifren JL, Stuenkel C a., et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making. *Menopause* [Internet]. 2015;22(3):247–53. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-201503000-00001>
14. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 SUPPL. 1).
15. <https://www.menopause.org/for-women/-i-menopro-i-mobile-app>
16. Tal fra Landspatientregisteret og Dødsårsagregisteret 2010-2012

Brystcancer (Tabel 4)

Menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med lille eller ingen ændring i risiko for mamma cancer	Ia
Menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen er forbundet med en stigning i risiko for mamma cancer.	Ia
Risikoen er relateret til behandlingsvarighed og reduceres efter ophør af menopausal hormonbehandling.	Ia
Informér kvinden om øget risiko for brystcancer ved kombinations hormonbehandling. Risikoen er uafhængig af administrations vej.	A

Forfatter Lea Langhof Thuesen

Indledning

Brystcancer er den mest hyppige cancerform hos kvinder i DK. Incidensen var i årene 2009-2013 på 4897 tilfælde per år og 5-årsoverlevelsen på 85 % (1). Livstidsrisikoen for at få brystcancer er på 10% (2). Disponerende faktorer for brystcancer er kvindeligt køn, alder (øgning med stigende alder), genetik (brystkræft hos mor eller søster øger risikoen, BRCA1/2), paritet (højere risiko hos nullipara og sen fødsel af 1. barn), amning (aftagende risiko ved øget varighed af amning), tidlig menarche og sen menopause (øget risiko), hormonsubstitutionsbehandling (øget risiko ved kombination af gestagen og østrogen), alkohol, overvægt og inaktivitet (2).

Arvelig disposition

Ifølge retningslinjerne fra 2014 fra Dansk Bryst Cancer Group (DBCG) (3) bør man mistænke arvelig disposition til brystcancer, hvis en patient har fået mamma cancer før 40-årsalderen og/eller har haft ovariecancer og hvis to 1. gradsslægtninge har fået konstateret mamma cancer og/eller

ovarie cancer før 50 års alderen. Man regner med at op til 25% af al kræft i bryst og æggestokke skyldes arvelige faktorer.

Udover BRCA1 og BRCA2 findes flere mutationer, der giver øget risiko for cancer mammae og/eller ovarie cancer. I familier, hvor det er sandsynligt, at der nedarves en højpotent mutation, er risikoen for brystcancer >30 % for en 1. gradsslægtning til en kvinde, der er ramt af brystkræft. I familier, hvor der ikke er nedarvet en højpotent mutation, vil forekomsten af mamma cancer resultere i, at en 1.gradsslægtning har en livstidsrisiko for brystkræft på 20-29%, således en moderat risiko. Samlet set har 5% af brystcancer tilfældene en arvelig disposition.

Metodeafsnit

Litteraturen, som ligger til grund for denne guideline om brystkræft og postmenopausal hormonsubstitution, er primært baseret på den nyudgivne NICE guideline fra november 2015 (4), den amerikanske guideline fra 2012 fra North American Menopause Society (NAMS) (5) og Cochrane reviewet fra 2012 (6). De er alle baserede på store RCT's, hvoraf det mest tungvejende er WHI-studiet fra 2004 (7,8,9). Forskellen på NICE, NAMS og Cochrane er, at NICE og NAMS inkluderer ikke blot RCTs, men tilmed observationelle studier. I denne guideline har vi derudover forsøgt at inddrage danske studier.

NICE guidelinen inkluderede 4 RCT's (ESPRIT (Cherry 2014)(10), Scheirbeck 2012 (11), WISDOM (Vickers 2007)(12) og WHI (Anderson 2004(7), Manson 2003(8), Manson 2013(9)). Derudover rapporterede NICE resultater fra 22 prospektive kohortestudier. Studierne var vurderet ud fra GRADE og generelt vurderet som low-very low quality evidence.

Generelt konkluderer NICE, at kombineret østrogen-gestagen kan være associeret med en øget risiko for brystcancer sammenlignet med ingen behandling. Derimod syntes risikoen for brystkræft ikke at være øget, hvis kvinder behandles med ren østrogen. Enhver øget risiko er lav, og derfor skal de overordnede fordele og ulemper for postmenopausal hormonsubstitution for behandling af menopausale symptomer tages i betragtning. Risikoen er relateret til behandlingsvarigheden og ved ophør af behandling, da tidligere borgere har lav risiko i studierne.

NICE gruppen bestemte, at beslutningen om postmenopausal hormonsubstitution skulle individualiseres, hvorved man tager kvindens baseline risiko med i billedet og sammenholder det med andre risikofaktorer som genetik, diæt, fysisk aktivitet, alkohol, rygning og reproduktiv anamnese.

Brystcancer var generelt ikke et primært endepunkt, men i stedet et sekundært eller et safety endepunkt. Dog har NICE gruppen vurderet, at dette generelt ikke var et problem. Effekten af østrogener vurderes som en klasseeffekt, dvs. alle østrogenpræparater har samme risiko. Der er dog uvished, om hvorvidt en anden administrationsvej end oralt er af væsentlig betydning. Det skal tilføjes, at der ikke er konsensus vedr. forskellige progesteronpræparater.

Cochrane reviewet fra 2012 er for brystcancers vedkommende baseret på 7 studier, hvor cancer var outcome. Der var kun inkluderet RCT's. To studier overlappede med studier fra NICE (WISDOM og WHI). De 5 andre studier var mindre RCT's, hvor det største antal af inkluderede patienter var på omkring 400 (The Estonian study (EPHT)). Af de 7 studier var der to studier (WHI, WISDOM), som viste signifikant højere risiko for invasiv brystcancer i armen med kombineret østrogen-gestagen behandling (RR 1,25, 95% CI 1,08-1,45) pooled data. Angående død af brystcancer var der ingen signifikant forskel efter 5,6 år. Efter 11 år i WHI var der borderline signifikant flere dødsfald for kombineret østrogen-gestagen behandling vs placebo (RR 1,98, 95% CI 1,00-3,95).

Norths American Menopause Society (NAMS) udgav i 2012 deres rekommandationer. Disse bygger både på observationelle studier samt RCT's, hvoraf WHI-studiet har størst vægt. NAMS konkluderede, at diagnosen brystcancer steg for kvinder, som havde fået kombineret østrogen-gestagen behandling i mere end 3-5 år. Risikoen for brystcancer ved behandling med ren østrogen var derimod signifikant nedsat i WHI. Dog har observationelle studier vist det modsatte. Yngre kvinder som startede kombineret østrogen-gestagen behandling havde generelt lavere risiko sammenholdt med ældre kvinder. Kvinder som var opereret for brystkræft havde i et studie vist en større risiko for recidiv ved postmenopausal hormonsubstitution.

Herunder kommer en kort sammenfatning af WHI studiet. Det er det mest tungtvejende af de randomiserede studier og ligger til grund for ovenstående rekommandationer fra NICE, NAMS og Cochrane.

WHI (Andersson 2004 (7), Manson 2003 (8), Manson 2013 (9)):

Hypotesen for studiet var, at kvinder behandlet med postmenopausal hormonsubstitution ville have lavere risiko for hjertesygdom og osteoporotiske frakturer. Brystcancer var et sekundært end-point. Af amerikanske kvinder i alderen 50-79 blev 16.608 randomiseret til kombineret østrogen-gestagen behandling vs placebo (Manson 2003, 2013) og 10.739 til ren østrogen versus placebo (Andersson

2004). For kombineret østrogen-gestagen behandling var der ingen signifikant øget risiko for brystcancer sammenlignet med placebo efter 4 år, men efter mere end 5 år (5,6 år) var risikoen: RR 1,26 (95% CI 1,02-1,56). I absolutte tal var dette 19/1.000 i kontrolgruppen og 23/1000 i behandlingsgruppen. For kvinder, som var behandlet med ren østrogen var der efter 7,1 år et ikke statistisk signifikant fald i risikoen for brystkræft for behandlingsgruppen versus placebo (RR 0,79, 95% CI 0,61-1,01), og i post interventions analysen efter 10,7 år var RR 0,78 (95% CI 0,63-0,96) og således signifikant. Den absolutte risiko for brystcancer faldt fra 37/1000 til 29/1000 i behandlings-gruppen.

Sammenfatning

Samlet bør man således dele postmenopausal hormonsubstitution op i ren østrogen behandling og kombineret østrogen-gestagen behandling, da risikoen ændres, når østrogen bliver kombineret med progesteron. Den rene østrogenbehandling synes ikke at være associeret med en øget risiko for brystcancer RR 0,79 (95% CI 0,61-1,01). Derimod synes kombineret østrogen og progesteron behandling at være associeret med en øget risiko for brystcancer efter 5 år RR 1,26 (95% CI 1,02-1,56).

Endvidere er risikoen øget jo længere tid, kvinden er i behandling. Samlet er den relative risiko i kohortestudier <2 år på 1,14 (95% CI 0,84-1,55), <5 år på 1,52 (95% CI 1,25- 1,85) og fra 4-10 år 1,94 (95% CI 1,41-2,66) (22). Derimod synes der for den rene østrogenbehandling ikke at være nogen risiko ved lang tids brug. Risikoen for brystcancer ophører, når kvinden stopper med postmenopausal hormonsubstitution.

Der ses ud fra finske observationelle studier ikke at være forskel på risiko forbundet med oral tablet behandling og dermal applikation (23,24)

Rekommandation fra NICE:

Brug tabel 4 til at forklare kvinder at ved den naturlige menopausealder

- At baggrundsrisikoen for mammacancer blandt kvinder omkring overgangsalderen varierer fra den ene kvinde til den anden i henhold til tilstedeværelsen af underliggende risikofaktorer
- At menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med lille eller ingen ændring i risiko for mammacancer
- At menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen kan være forbundet med en stigning i risiko for mammacancer.

- At risikoen er relateret til behandlingsvarighed og reduceres efter ophør af menopausal hormonbehandling.

Referencer:

- 1) NORDCAN database
- 2) www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/brystsygdomme/tilstande-og-sygdomme/kvinder/brystkraeft
- 3) DBCG retningslinjer 2014, Arvelig Cancer Mammae – Ovarii, http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier_Kap19_Genetisk_udredning_030214.pdf
- 4) NICE guideline 2015
- 5) NAMS: The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Peter Schmidt. Menopause. 2012 March ; 19(3): 257–271
- 6) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4
- 7) Anderson, G.L., et. al., Women's Health Initiative Steering Committee., Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial, JAMA, 291, 1701-1712, 2004
- 8) Manson, J.A.E., Hsia, J., Johnson, K.C., Rossouw, J.E., Assaf, A.R., Lasser, N.L., Trevisan, M., Black, H.R., Heckbert, S.R., Detrano, R., Strickland, O.L., Wong, N.D., Crouse, J.R., Stein, E., Cushman, M., Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, New England Journal of Medicine, 349, 523-534, 2003
- 9) Manson et al. for Women's Health Initiative Steering Committee. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials JAMA. 2013;310(13):1353-1368. doi:10.1001/jama.2013.278040
- 10) Cherry, N., McNamee, R., Heagerty, A., Kitchener, H., Hannaford, P., Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 121, 700-705, 2014
- 11) Scheirbeck 2012: Schierbeck, L.L., Rejnmark, L., Tofteng, C.L., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., Kober, L., Jensen, J.E., Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial, BMJ, 345, e6409-, 2012
- 12) Vickers, M.R., MacLennan, A.H., Lawton, B., Ford, D., Martin, J., Meredith, S.K., DeStavola, B.L., Rose, S., Dowell, A., Wilkes, H.C., Darbyshire, J.H., Meade, T.W., WISDOM group., Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women, BMJ, 335, 239-, 2007
- 13) Mosekilde, L., Beck-Nielsen, H., Sorensen, O.H., Nielsen, S.P., Charles, P., Vestergaard, P., Hermann, A.P., Gram, J., Hansen, T.B., Abrahamsen, B., Ebbesen, E.N., Stilgren, L., Jensen, L.B., Brot, C., Hansen, B., Tofteng, C.L., Eiken, P., Kolthoff, N., Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study, Maturitas, 36, 181-193, 2000
- 14) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu ChCH, Azen SP; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):939-53
- 15) Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Maturitas. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial [ISRCTN35338757]. 2006 Sep 20;55(2):162-73
- 16) Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. The American Journal of Medicine 2005;118:1232–9
- 17) Notelovitz M, John VA, Good WR. Effectiveness of Alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in health, postmenopausal women. Menopause 2002;9(5):343–53
- 18) Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilaukas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. Journal of the National Cancer Institute 2003;95(1):30–7
- 19) Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362(9382):419–27
- 20) Tjonneland, A., Christensen, J., Thomsen, B.L., Olsen, A., Overvad, K., Ewertz, M., Mellekjær, L., Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study, Cancer, 100, 2328-2337, 2004
- 21) Stahlberg, C., Pedersen, A.T., Lynge, E., Andersen, Z.J., Keiding, N., Hundrup, Y.A., Obel, E.B., Ottesen, B., Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe, International Journal of Cancer, 109, 721-727, 2004
- 22) NICE guideline Appendix i-k side 205

- 23) Lyytinen H, Dyba T, Pukkala E, Ylikorkala O. Do the dose or route of administration of norethisterone acetate as a part of hormone therapy play a role in risk of breast cancer: national-wide case-control study from Finland. *Int J Cancer*. 2010 Jul 1;127(1):185-9.
- 24) Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. *ObstetGynecol*. 2006 Dec;108(6):1354-60.

Ovariecancer (Tabel 6)

Der er en øget risiko for ovariecancer ved menopausal hormonbehandling.	IIb
Dosis, regime, administrationsvej samt ren-østrogen versus kombinationsbehandling spiller ingen rolle for udvikling af ovariecancer.	IIb
Informer kvinden om øget risiko for ovariecancer ved hormonbehandling. Postmenopausale kvinder bør af hensyn til risikoen for ovariecancer behandles i kortest mulige tidsrum.	A

Forfatter Thomas Benjamin Aaen

Introduktion

Ovariecancer er den 4. hyppigste cancerform i DK med en incidensrate på ca. 600 nye tilfælde årligt og inddeles i epiteliøle og non-epiteliøle tumorer.

Primært rammes postmenopausale kvinder i 50-70 årsalderen.

Kvinder uden familiær disposition har en livstidsrisiko på 2%, mens arvelig disposition fører til en livstidsrisiko på 20-40% med debut i en yngre alder. Mutation i BRCA 1 og -2 generne disponerer til ovariecancer.

I mange år har det været antaget at tumor opstår i ovariets overfladeepitel og var relateret til antal ovulationer dvs., at tidlig menarche, sen menopause samt lav paritet er disponerende faktorer. Nyere forskning indikerer at tumor i stedet opstår i salpinx og herfra spreder sig til ovariet.(1)

Metode

Inkluderede studier: Observationelle studier både retro- og prospektive er inkluderet i følgende guideline. Desværre er der ikke fundet randomiserede studier, der vurderer sammenhængen mellem postmenopausal hormonsubstitution og ovariecancer.

Population: Postmenopausale kvinder i alderen 45-59 år med eller uden uterus. Postmenopausal defineres som at have nået naturlig menopause eller en alder på 55 (>90% har nået menopause inden denne alder).

Intervention og comparison: Transdermal eller tablet hormonsubstitution sammenlignet med kvinder uden behandling.

Outcome: Primære outcome var udvikling af ovariecancer relateret til varighed og form af postmenopausal hormonsubstitution.

Inklusionskriterier for de udvalgte studier var detaljeret information om de enkelte kvinders brug af menopausal hormonsubstitution og information om evt. hysterektomi.

De inkluderede studier er fundet via systematisk søgning på den elektroniske database PubMed (MEDLINE) samt via gennemlæsning af referencelister til disse.

Resultater

National Institute for Health and Care Excellence udgav i november 2015 NICE guidelines med rekommandationer vedrørende postmenopausal hormonerapi. Denne har dog ikke inkluderet sammenhængen imellem postmenopausal hormonsubstitution og ovariecancer.

Litteratursøgning via den elektroniske database MEDLINE og især en metaanalyse af 52 epidemiologiske studier(2) har dannet grundlag for følgende guideline vedrørende postmenopausal hormonsubstitution og ovariecancer. Nedenstående resultater er fra metaanalysen Beral V. et al(2).

	Relativ risiko (95% CI)	P
Brugere eller tidligere brugere af HRT sammenlignet med aldrig-brugere.	1,14 (1,10-1,19)	p < 0,0001
Nuværende brugere (< 5 års forbrug)	1,27 (1,18-1,37)	p < 0,00001
Nuværende brugere (> 5 års forbrug)	1,34 (1,28-1,41)	p < 0,00001

Tidligere brugere med stop under 5 år siden. (< 5 års forbrug)	1,11 (0,99-1,24)	p < 0,07
Tidligere brugere med stop under 5 år siden. (> 5 års forbrug)	1,25 (1,13-1,39)	0,00002
Tidligere brugere med stop mere end 5 år siden. (< 5 års forbrug)	0,97 (0,91-1,03)	0,3
Tidligere brugere med stop mere end 5 år siden (> 5 års forbrug)	1,11 (1,03-1,20)	0,008

Især to prospektive studier, et dansk(3) og et engelsk(4), har bidraget til størstedelen af den statistiske analyse. Der er ikke fundet signifikant forskel mellem behandlingsregimer med ren østrogen og østrogen-gestagen, cyklisk og kontinuerligt regime, ej heller mellem oral og transdermal administration. Dosis samt alder ved påbegyndelse af hormonsubstitution har ligeledes minimal indflydelse på den relative risiko med ens resultater for kvinder, der starter både før og efter 50 års alderen.

Der er signifikant øget risiko for kvinder med nuværende eller tidligere brug af hormon terapi sammenlignet med kvinder der aldrig har fået HT. Yderligere ses en øget risiko hos kvinder, der har stoppet hormonterapi behandling inden for det sidste 5 år, samt hos kvinder der har været i hormon behandling i mere end 5 år. Risikoen falder igen efter længere tid uden brug af hormon terapi.

1. Lægehåndbogen.dk 2015. Available from:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/ovariecancer/>.

2. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9980):1835-42.

3. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *Jama*. 2009;302(3):298-305.

4. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9574):1703-10.

Endometrie cancer (Tabel 7)

Anvendelse af østrogen alene medfører en 2-6 gange øget risiko for endometrie cancer, sammenlignet med kvinder, der aldrig tidligere har anvendt hormoner. Risikoen øges med behandlingsvarigheden og består i op til 10 år efter endt behandling.	II
--	----

Risikoen for endometrie cancer er ikke øget ved kontinuerligt kombineret østrogen-gestagen behandling. Der synes muligvis at være en beskyttende effekt.	Ib
Cyklisk kombineret østrogen-gestagen behandling (< 15 dage gestagen pr. måned) reducerer risikoen for endometrie cancer ift behandling med østrogen alene. Risikoen er dog stadig øget i forhold til kvinder, som tager kontinuert kombineret behandling, og i forhold til kvinder, som aldrig har anvendt hormoner.	IIb
Tibolon er forbundet med en øget risiko for endometrie cancer.	II
De fleste tilfælde af endometrie cancer associeret til brug af hormon substitution opdages på et tidligt stadie og er højt differentierede. Et begrænset antal undersøgelser tyder på en øget mortalitet af endometrie cancer blandt ”ever-users” af hormon substitution, fortrinsvist blandt brugere af østrogen alene.	III

Kvinden med en livmoder skal behandles med kombinations behandling af østrogen og gestagen. Postmenopausale kvinder bør af hensyn til risikoen for endometrie cancer behandles med kontinuert kombinations behandling.	A
--	---

Forfatter: Lea Lund Sjögren.

Afgrænsning af emnet: Disse anbefalinger guideline vedrører oral samt dermal hormonterapi af peri- og postmenopausale kvinder. Andre kombinationer (ex. oral østrogen med IUD) er ikke medtaget.

Litteratursøgning afsluttet ultimo marts 2016.

Baggrund

Epidemiologi

Endometrie cancer er den 5. hyppigste cancerform hos kvinder, og den hyppigste gynækologiske cancer med en aldersstandardiseret incidensrate på 13,7 pr. 100.000. Denne har været stigende de sidste 20 år. I Danmark fik gennemsnitligt 769 kvinder stillet diagnosen pr. år i perioden 2009-2013. Medianalderen er 60-70 år. 80-90% af tumorerne er af endometrioid type. Over 90 % af patienter med endometrie cancer præsenterer sig med abnorm vaginalblødning, og sandsynligheden for endometrie cancer ved postmenopausal blødning er 10 %. Den samlede 5-års overlevelse er 83%; over 90 % i stadium I, 60 % i stadium II og 40 % i stadium III (1-3).

Risikofaktorer er langvarigt højt østrogenniveau, tidlig menarche og sen menopause, anovulation og nulliparitet, samt et højt BMI, diabetes mellitus type 1 og kost med højt glykæmisk load, hypertension, polycystisk ovariesyndrom samt HNPCC. Beskyttende faktorer er brug af p-piller, regelmæssig motion, øget stressniveau, rygning og muligvis brug af hormonspiral samt kaffe (2, 4, 5). Østrogen fremmer proliferation af og dannelsen af østrogenreceptorer i endometrieepitelet. De menes endvidere at stimulere cellevækst og -deling, hvilket øger risikoen for mutationer og dermed cancer(6). Ca. 80% af alle endometrie cancerer forudgås af hyperplasi (7).

Progesteron hæmmer endometrieproliferationen i den luteale fase af menstruationscyklus og reducerer antallet af østrogenreceptorer. Det inducerer et sekretorisk endometrium(8).

Et Cochrane-review(9) dokumenterede, at alle doser af ren østrogen er forbundet med øget risiko for endometriehyperplasi, mens lavdosis østrogen kombineret med progesteron synes at beskytte endometriet.

Evidens

Guidelines

National Institute for Health and Care Excellence udgav i november 2015 NICE guidelines (10) vedrørende diagnose og behandling af menopausen. Disse rekommandationer omhandler ikke risikoen for endometrie cancer.

International Menopause Society opdaterede i maj 2013 (11) deres rekommandationer vedrørende menopausal hormonbehandling. De anbefaler tillæg af gestagen til hormonterapien, men også at dette med fordel kan være 'micronized progesterone' hvilket er blevet vist at være forbundet med en øget risiko for endometrie cancer i forhold til andre gestagener De anbefaler endvidere, at østrogen og gestagen gives kontinuerligt.

NAMS (North American Menopause Society) position statement blev opdateret i 2012(12) men baserer sig fortsat på en metaanalyse fra 1995(13). De anbefaler således, at man undgår ren østrogenbehandling og tillægger et gestagen men berører ikke, hvorledes dette bør administreres.

Studier

Data, der belyser associationen mellem oral hormonterapi og risiko for endometrie cancer, stammer dels fra 11 randomiserede kontrollerede interventionsundersøgelser (14-24), dels fra 14 observationelle undersøgelser (25-38), samt tre Cochrane-reviews (9, 39, 40) og et nyere systematisk review(41).

De randomiserede undersøgelser er overvejende kortvarige og med upræcise resultater med store konfidens intervaller. Resultaterne er inkonklusive og påviser hverken øget risiko eller beskyttende effekt.

Størstedelen af de observationelle studier justerer tilstrækkeligt for kendte confoundere i deres statistiske analyser, men udgør dog fortsat en risiko for klassifikations- og detektionsbias eftersom kvinderne for størstedelen af studierne vedkommende er grupperet under én type hormonbehandling, til trods for at mange har prøvet forskellige behandlinger. Derudover har kun få studier taget endometriebiopsier til at afkræfte en allerede tilstedeværende hyperplasi eller cancer inden påbegyndt hormonbehandling og dermed risikoberegning.

Ren østrogen

Oral østrogen alene udgør en øget risiko for endometrie cancer, der persisterer efter endt behandling. Næsten alle observationelle studier fandt denne risiko mærkbart øget. Risiko var højest for nuværende brug og så ud til at øges med øget varighed af behandlingen. Risikoen vedblev at være forhøjet, selv mere end 10 år efter endt behandling.

Denne skadelige effekt af ren østrogen blev påvist så tidligt som 1975, hvor to case-kontrolundersøgelser fandt en øget risiko for endometrie cancer (RR) på 7,6(42) og 4,5(43) blandt brugere af østrogen alene sammenlignet med aldersmatchede kontroller. Resultaterne støttes af en meta-analyse fra 1995(13), der sammenlignet med kvinder, der ikke anvender østrogen, finder en summeret RR på 2,3 (95% CI 2,1-2,5). Risikoen var markant øget ved anvendelse i over 10 år (RR 9,5), og vedblev at være øget fem år eller mere efter endt behandling (RR 2,3).

Et dansk kohortestudie fra 2016(38) finder, at risiko også er øget ved vaginal østrogen (RR 1,96; 95% CI 1,77-2,17).

Østrogen + gestagen

Risikoen for endometrie cancer afhænger af regime, altså af om progestin i tillæg til østrogen gives alle dage i måneden (kontinuert) eller kun visse (cyklisk). Kontinuert kombineret hormon terapi er mere sikkert for endometriet end cyklisk behandling, og måske endda beskyttende. Cyklisk kombineret HRT øger risikoen, men denne persisterer ikke efter endt behandling. Risikoen mindskes ved at øge de antal dage, hvor der også gives gestagen.

Risikoen afhænger også af typen af gestagen, der indgår i behandlingen. Risikoen er størst for 'micronized progesterone', der anvendes i blandt andet Frankrig, også når dette administreres som kontinuert behandling.

Få studier undersøger sammenhængen mellem forskellige doser og risikoen for endometriecancer, men det danske kohortestudie(38) finder at risikoen er direkte proportional med dosis for kontinuert kombineret behandling (RR 1,09; 95% CI 0,93-1,29 for højdosis hormon terapi, baseret på 147 cases; og RR 0,65; 95% CI 0,41-1,03 for lavdosis , baseret på 18 cases, sammenlignet med kvinder, der aldrig har anvendt hormon substitution.

Risikoen øges ved øget varighed af cyklisk kombineret behandling. For kontinuert kombineret behandling finder det danske kohortestudie(38), at risikoen falder med øget varighed, mens tre andre observationelle studier(30, 31, 36) finder en øget risiko.

Tibolon

Risikoen for endometriecancer blandt brugere af tibolon er undersøgt i fire RCTs(18, 21-23) og fire observationelle studier(30, 33, 37, 38). De RCTs viser upræcise estimater med store konfidensintervaller. Ifølge Gallagher et al.(18), afhænger risiko ikke af dosis af tibolon. Alle observationelle studier finder en øget risiko, og Mørch et al.(38) finder, at denne stiger med øget varighed.

Transdermal hormonbehandling

Litteratursøgning blev foretaget marts 2016 og opdateret august 2016.

Data stammer dels fra 12 open-label randomiserede studier (44-55), for hvilke det gælder, at studierne ikke varer over to år. Alle disse studier inkluderer under 1000 kvinder i undersøgelsen og behandler med både cyklisk og kontinuert E+P. Studierne finder generelt, at incidensen af endometriehyperplasi og -cancer blandt behandlede ikke er højere end hos baggrundsbefolkningen. Data er sparsomme. Derudover er inkluderet tre kohortestudier(38, 56, 57) og ét RCT(58). Det danske kohortestudie(38) er omfattende i data og undersøger både ren østrogen (39.256 personår, RR sammenlignet med placebo 2,77 (2,12-3,62)) og cyklisk kombineret E+P (60.342 personår, RR sammenlignet med placebo 2,38 (2,38-3,72)). Risiko er således forøget, særligt for type I tumorer. Både det finske(56) og det danske(38) kohortestudie finder, at risikoen ikke ændres nævneværdigt mellem oral og transdermal behandling, hvis samme type regime gives.

Det svenske RCT(58) fra 2002 inkluderer 266 kvinder, varer to år og undersøger blødning under kontinuert behandling versus placebo. De finder imidlertid også en incidens på 0,8% af endometriehyperplasi i behandlingsgruppen. Der ses ingen tilfælde af endometrie cancer.

1. Medscape. Uterine Cancer www.medscape.com [updated 05/13/2016].
2. Lægehåndbogen. Kræft i livmoderen - endometriecancer www.laegaendaandbogen.dk [updated 10/28/2015].
3. NORDCAN. 2015.
4. bekæmpelse K. Livmoderkræft www.cancer.dk [
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
6. Humans IMotEoCRt. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy 2007.
7. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(12):1531-43.
8. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR, Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine reviews*. 2013;34(2):171-208.
9. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD000402.
10. NICE. NICE guidelines: Menopause: diagnosis and management (NG23)2015.
11. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203-4.
12. NAMS. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
13. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):304-13.
14. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol*. 1979;54(1):74-9.
15. PEPI. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama*. 1996;275(5):370-5.
16. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
17. Byrjalsen I, Bjarnason NH, Christiansen C. Progestational effects of combinations of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):539-49.
18. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4717-26.
19. Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PH, Rioux JE. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climacteric*. 2002;5(1):26-35.
20. Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(3):321-33.
21. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1320-7.
22. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
23. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):135-46.
24. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(6):700-5; discussion 5.
25. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer*. 1989;59(3):445-7.
26. Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet*. 1998;352(9145):1965-9.
27. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(4):253-60.

28. Pukkala E, Tulenheimo-Silfvast A, Leminen A. Incidence of cancer among women using long versus monthly cycle hormonal replacement therapy, Finland 1994-1997. *Cancer causes & control : CCC*. 2001;12(2):111-5.
29. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;112(1):130-4.
30. Beral V, Bull D, Reeves G, Collaborators MWS. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-51.
31. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(7):1724-31.
32. de Vries CS, Bromley SE, Thomas H, Farmer RD. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK. *Drug Saf*. 2005;28(3):241-9.
33. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010;172(12):1394-403.
34. Canchola AJ, Chang ET, Bernstein L, Largent JA, Reynolds P, Deapen D, et al. Body size and the risk of endometrial cancer by hormone therapy use in postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(9):1407-16.
35. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(1):208-16.
36. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck AR, Park Y, et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *International Journal of Cancer*. 2013;132(2):417-26.
37. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol*. 2014;180(5):508-17.
38. Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, Lokkegaard E, Lidegaard O. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2016;138(6):1506-15.
39. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008536.
40. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004143.
41. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 91:25-35.
42. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1975;293(23):1167-70.
43. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1975;293(23):1164-7.
44. Holst J, Cajander S, von Schoultz B. Endometrial effects of a continuous percutaneous oestrogen/low dose oral progestogen regimen for climacteric complaints. *Maturitas*. 1987;9(1):63-7.
45. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. *Maturitas*. 1992;15(1):71-8.
46. Ross AH, Boyd ME, Colgan TJ, Ferenczy A, Fugere P, Lorrain J. Comparison of transdermal and oral sequential gestagen in combination with transdermal estradiol: effects on bleeding patterns and endometrial histology. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):773-9.
47. Norman-Taylor JQ, Crawford FE, Jenkins AW, Grudzinskas JG. Hormone replacement therapy by the transdermal administration of oestradiol and norethisterone. *Maturitas*. 1994;18(3):221-8.
48. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G. Transdermal hormonal replacement therapy with transdermal progestin every second month. *Maturitas*. 1995;22(1):25-30.
49. Johannisson E, Holinka CF, Arrenbrecht S. Transdermal sequential and continuous hormone replacement regimens with estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Int J Fertil Womens Med*. 1997;42 Suppl 2:388-98.
50. Ylikorkala O, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of fully transdermal hormone replacement in sequential or continuous therapy at two doses of progestogen in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;37(2):83-93.
51. Sendag F, Terek MC, Karadadas N. Sequential combined transdermal and oral postmenopausal hormone replacement therapies: effects on bleeding patterns and endometrial histology. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(4):209-13.
52. Sturdee DW, van de Weijer P, von Holst T. Endometrial safety of a transdermal sequential estradiol-levonorgestrel combination. *Climacteric*. 2002;5(2):170-7.
53. Raynaud JP, Levrier M, Calaf J, Laur C, Pelissier C. Comparison of the efficacy and tolerability of a new once-a-week matricial estradiol transdermal system (Estrapatch 40 and Estrapatch 60) with a twice week system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;93(2-5):309-18.

54. Samsioe G, Boschitsch E, Concin H, De Geyter C, Ehrenborg A, Heikkinen J, et al. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks: a randomized open-label study. *Climacteric*. 2006;9(5):368-79.
55. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, Heikkinen J, Mueck AO, et al. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;57(2):171-81.
56. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-204.
57. Shaak CV, Walsh C.M. Transdermal progesterone: The impact of dose and duration of use on endometrial histology in postmenopausal hormone therapy. 25th Annual Meeting of the North American Menopause Society, NAMS 2014; 20150318; Washington, CV, United States: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
58. Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2002;9(2):137-44.

Colorektal cancer (Tabel 8)

Der er en uændret eller nedsat risiko for coloncancer ved postmenopausal hormonsubstitution.	Ia
Administrationsformen oral eller dermal har ingen betydning for associationen mellem hormoner og risikoen for cancer.	IIb

Forfatter: Lea Thuesen

Indledning:

Colorektal kræft er den 3. hyppigste kræftform i den udviklede verden. Incidensen for kvinder fra 2009-2013 var på 2131 tilfælde/år og 5-årsoverlevelsen på 62% (1). Livstidsrisikoen for at få colorektal cancer er på 5-6% (2). Disponerende faktorer er alder (øgning med stigende alder), adenomer (størrelse og villøst udseende), genetik (HNPCC, familiær colonpolypose), inflammatorisk tarmsygdom, rygning og polypper (2).

Metodeafsnit:

Colorektal cancer er ikke berørt i NICE guidelinen fra 2015 (3) eller den amerikanske guideline fra 2012 fra North American Menopause Society (NAMS) (4). Derimod er risikoen for colorektal cancer ved brug af postmenopausal hormon substitution beskrevet i Cochranereviewet fra 2012 (5). Flere små studier var inkluderet, men det mest tungtvejende var WHI-studiet (6-10), som data derfor primært er baseret på.

Data fra WHI-studiet med den seneste opfølgning fra 2013 viste, at for kvinder som fik kombineret østrogen gestagen behandling var HR 0,62 (95% CI, 0,43-0,89) sammenlignet med placebo. Dog var cancerne diagnosticeret på et mere avanceret stadie. For kvinder i ren østrogen behandling var der ingen signifikant forskel i incidenten for colorektal cancer (HR, 1,15; 95% CI, 0,81-1,64). Ved stop af postmenopausal hormon substitution var HR neutral.

Derudover er colorektalcancer beskrevet i en dansk kohorte studie fra 2016 (11). Modsat Cochrane gav ren østrogen behandling beskyttende effekt med den transdermale administration som bedst beskyttelse. Derimod fandtes ingen signifikant indflydelse af kombineret østrogen gestagen behandling på colorectal cancer.

Sammenfatning:

Overordnet kan man konkludere, at der ikke er en øget risiko for colorectal cancer ved postmenopausal hormonsubstitution, men snarere en beskyttende effekt. I Cochranereview fra 2012 er kombineret østrogen og progesteron behandling associeret med en signifikant nedsat risiko for colorektal cancer efter 5 år HR 0,62 (95% CI, 0,43-0,89). Den rene østrogen behandling synes derimod ikke at være associeret med en øget risiko for kolorektal cancer.

Referencer:

- 1) NORDCAN database
- 2) <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/tyktarm/colorektal-kraeft/>
- 3) NICE guideline 2015
- 4) NAMS: The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Peter Schmidt. Menopause. 2012 March; 19(3): 257–271
- 5) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4
- 6) Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough R, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine* 2004; **350**(10):991–1004.
- 7) Prentice RL, Pettinger M, Beresford SAA, Wactawski-Wende J, Hubbell FA, Stefanick ML, Chlebowski RT. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; **18**(5):1531–7.
- 8) Anderson, G.L., et. al., Women's Health Initiative Steering Committee., Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*, 291, 1701-1712, 2004
- 9) Manson, J.A.E., Hsia, J., Johnson, K.C., Rossouw, J.E., Assaf, A.R., Lasser, N.L., Trevisan, M., Black, H.R., Heckbert, S.R., Detrano, R., Strickland, O.L., Wong, N.D., Crouse, J.R., Stein, E., Cushman, M., Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, *New England Journal of Medicine*, 349, 523-534, 2003
- 10) Manson et al. for Women's Health Initiative Steering Committee. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials *JAMA*. 2013; **310**(13):1353-1368. doi:10.1001/jama.2013.278040
- 11) DAHORS: The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. *Eur J Epidemiol*. 2016 May; **31**(5):481-9. doi: 10.1007/s10654-016-0116-z. Epub 2016 Jan 12

Depression og hormonbehandling omkring menopausen

Hormonbehandling af postmenopauale kvinder uden depression, ser hverken ud til at forebygge depression eller afhjælpe depressions lignende symptomer.	1a
En subpopulation af perimenopausale kvinder kan have gavn af hormonbehandling mod depressive symptomer, dog kræver en endelige rekommandation flere høj-kvalitets studier.	1a

Forfatter Line Holdgaard Thomsen

Indledning

I en rapport fra Sundhedsstyrelsen (2015) fremgår det, at kvinder har en højere årlig incidensrate af depression (235 pr 100.000) end mænd (146 pr 100.000). Tallene er fra Landspatientregistret i perioden 2010-2012. I alle aldersgrupper har kvinder den højeste incidensrate sammenlignet med mænd. Den højeste incidens af depression blandt kvinder findes i aldersgruppen 16-24 år (1.154 pr 100.000). Blandt kvinder med depression topper prævalensen blandt de 34-44 årige for derefter at aftage. (1)

Østrogens effekt på det centrale nervesystem er yderst komplekst og er fundet ikke kun at involvere kønsdifferentieringen og de kvindelige reproduktive organer, men påvirker også områder i hjernen med betydning for bl.a. trivsel, kognition, humør, samt hukommelse. Østrogen har mulighed for både langsigtet påvirkning af neuroner ("genomic effect") resulterende i påvirkning af ekspressionen af receptorer, frigivelse og metabolisering af neuropeptider og neuroaktive transmittere, samt hurtig aktivering af intracellulære signalerings-kaskader involverende en bred vifte af secondmessengers ("non-genomic effect"). Progesteron og østrogen påvirker kolinerge, noradreng, serotonerge og dopaminerge neuroner (2) og fluktuationen i disse hormoner i og omkring menopausen synes derfor teoretisk at kunne have betydning for udvikling af CNS relaterede sygdommen i denne periode, herunder bl.a. depression.

Metodeafsnit

Idet NICE guidelinen fra november 2015 ikke kommer med rekommandationer angående depression (ikke nævnt) eller demens (vurderet manglede evidens), har vi i disse to afsnit valgt to indgangsvinkler mht. til litteratursøgningen:

Vi har taget udgangspunkt i publicerede studier fra The Women's Health Initiative (WHI)

Lavet to litteratursøgninger i PubMed (ved brug af MeSH-termer) ud fra prædefinerede PICO spørgsmål

Population: Menopausale kvinder i alderen 45-59 år

Intervention: Dermal/oralt østrogen + gestagen eller ren østrogen

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Livskvalitet: Depression og kognitive funktioner

(søgningen er foretaget den 9. april 2016):

Menopause AND Estrogens AND Progesterons AND Depression OR Dementia

Menopause AND Estrogens AND Depression OR Dementia.

Hvor det har været muligt, har vi taget udgangspunkt i publicerede reviews. Vi har sammenlignet de inkluderede primære studier med vores litteratursøgning i PubMed mhp. identifikation af eventuelle udeladte eller nyligt publicerede studier.

Vi har taget udgangspunkt i engelsksproget litteratur.

I relation til afsnittet omhandlende depression:

Grundet fund af to store systematiske reviews inkluderede udelukkende randomiserede studier, er der i de respektive inklusions år ikke søgt efter resultater fra publicerede kohortestudier.

Rekommandationer (Evidensniveau og styrkegradering) er vurderet ved hjælp af Oxford Graderingen.

Resultater

Zweifel et al. (3) sammenfattede i 1995 (publiceret 1997) en metaanalyse inkluderende 26 studier publiceret i perioden 1973 til 1995. Af disse var 16 dobbelt blindede randomiserede (i alt 18 randomiserede studier), men 5 uden kontrolgruppe. Overordnet konkluderer de, at behandling med hormoner giver en moderat til stor effekt i reduktion af depressive symptomer. Små metaanalyser inddelt efter typen af hormonbehandling viser at 'estrogen only vs. placebo' har en signifikant effekt på depressivt humør, med et effektestimater på 0,68 (der er ikke taget højde for administrations

vej). Denne effekt forstærkes i kombinationsbehandling med androgener, men reduceres i kombination med progesteron.

De inkluderede studier udmærker sig ved en stor forskel i studiedesign (effekttestimatet viste sig at være signifikant afhængig af hvilken depressionsscore, der blev brugt, studiedesign samt behandlingsvarigheden) og en ikke ubetydelig minoritet af de inkluderede studier manglede styrke (31 %) og var uden en kontrolgruppe (35%). Størrelsen af disse svagheder var dog sammenlignelig med studier, der undersøger andre behandlingsmuligheder for depression.

Resultatet af denne metaanalyse er svært at overføre til kvinder med moderat til svær depression (kun otte studier inkluderede kvinder med depression (fem med mild depression, to med moderat depression og én med en subgruppe analyse på svær depression), fire studier inkluderede kvinder uden klinisk depression), og mangel på publiceret demografiske data i de enkelte studier gør ligeledes en sikker generaliserbarhed til alle kvinder svært. Der er ikke foretaget subanalyser der sammenligner transdermal vs. per oral hormon behandling.

Som en opdatering til Zweifel et al.(3), publicerede Rubinow et al. (4) i 2015 en metaanalyse, inkluderende 24 blinde randomiserede placebo-kontrolleret studier. Kun 5 af disse studier inkluderede kvinder med depression (+depression), hvoraf to blev vurderet til at have en høj risiko for bias; de resterende 19 studier inkluderede kvinder uden eller kun med minimalt påvirket humør (-depression). I alt blev kun seks af de inkluderede studier vurderet til at have en lav risiko for bias. De inkluderede studierne blev, hvor det var muligt, foruden +/- depression inddelt i subgrupper efter menopause status (ældre postmenopausale (gennemsnitsalder ≥ 70 år), yngre postmenopausale (6 måneder til 10 år postmenopausal) eller perimenopausal) og/eller menopausale symptomer.

Blandt de 19 studier inkluderende kvinder uden depression/mild symptomatisk, var der sammenligningsgrundlag blandt tre store studier, udgået fra Womens Health Initiative (WHI), The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) eller Women's International Study of long Duration Oestrogen after the Menopause (WISDOM). Disse studier inkluderede både ældre samt yngre postmenopausale kvinder og alle tre studier havde oral administrations vej. Kun HERS studiet fandt at kvinder med hedetur fik en bedre depressions score efter randomisering til estrogen+progesteron, ellers fandt ingen af de tre studier effekt af behandling med østrogen og progesteron hverken som forebygger eller til afhjælpning af depressive symptomer hos asymptotiske postmenopausale kvinder (vurderet som moderat til stærk evidens ud fra GRADE). De resterende studier i de enkelte subgrupper blandt kvinder uden depression var ikke umiddelbart

sammenlignelige pga. studiedesign, og det var dermed ikke muligt at komme med en evidens baseret udtalelse på andre områder.

I gruppen af kvinder, der mødte kriteriet for depression (dystymi, let eller svær depression), viste to veludvalgte studier, kun inkluderende perimenopausale kvinder, en signifikant effekt ved behandling med transdermal østrogen uden progesteron. Dette understøttes af et studie inkluderende både peri- og postmenopausale kvinder, hvor stigende serumøstradiol i forbindelse med transdermal østrogen behandling vist sig at være prædiktivt for bedring i depressive symptomer blandt de perimenopausale. Denne sammenhæng kunne ikke overføres til udelukkende postmenopausale kvinder (vurderet som evidens grad C ud fra GRADE bl.a. p.g.a. små studiepopulationer). Denne sårbarhed blandt perimenopausale kvinder, støttes af et nyligt publiceret randomiseret placebo kontrolleret studie, hvor seponering af transdermal administreret østradiol blandt asymptomatiske postmenopausale kvinder med tidligere perimenopausal depression resulterede i en signifikant øget forekomst af depressive symptomer sammenlignet med en gruppe, der fortsatte østradiol behandling og en kontrolgruppen (asymptomatiske postmenopausale kvinder uden tidligere depression)(5).

Ikke inkluderet i metaanalysen af Rubinow et al. er et dobbelt blindet randomiseret placebo kontrolleret studie (udgået fra WHI) med per oral administreret konjugerede østrogener blandt raske hysterektomerede kvinder, med over 5000 kvinder i hver arm(6). Der fandtes ingen signifikant effekt af konjugeret østrogen i relation til livskvalitet eller depressive symptomer.

Inkluderende både peri-og postmenopausale kvinder med depression (flest med svær depression) og menopauserelaterede symptomer randomiserede Soares et al. i et ikke-blindet studie 32 kvinder til behandling med Escitalopram (ESCIT) eller østrogen og progesteron (EPT) i 8 uger(7). I begge arme var der en signifikant reduktion i depressive symptomer efter 8 ugers behandling, dog havde Escitalopram en signifikant bedre effekt mht. reduktion af depressive symptomer (fald i median: ESCIT 19,2; EPT 9,4) samt i antallet med fuld remission efter 8 uger (ESCIT 12 ud af 16, EPT 4 ud af 16). Ligeledes viste behandling med ESCIT en signifikant større fald i menopause relaterede symptomer sammenlignet med EPT.

Den store forskel i studiedesign (bl.a. depressions scorings metoder, hormonbehandling, vurdering af menopause status) blandt den eksisterende publicerede litteratur omhandlende depression i og omkring menopausen bevirker få rekommandation, til trods for det store antal publicerede

randomiserede studier. Dette skyldes bl.a. stor forskel i hvilken type af hormonbehandling (østrogen +/-progesteron, +/-androgener), der bør foretrækkes, dosis-effekt relationen, behandlingsvarighed etc.

Der blev ikke fundet studier der sammenligner transdermal administration med per oral administration af hormoner. Transdermal administration undgår first pass metabolismen i leveren, og en teoretisk forskel er derfor tænkelig.

Der er umiddelbart ikke evidens, der peger i retning af, at behandling med hormoner af depression blandt peri- eller postmenopausalekvinder kan stå alene.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Sygdomsbyrden i Danmark. 2015;(September):384.
2. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. Hum Reprod Update. 2007;13(2):175–87.
3. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 1997;22(3):189–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203229>
4. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. EFFICACY of ESTRADIOL in PERIMENOPAUSAL DEPRESSION: So MUCH PROMISE and so FEW ANSWERS. Depress Anxiety. 2015;32(8):539–49.
5. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry [Internet]. 2015;72(7):714–26. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=2298235&utm_source=Silverchair Information Systems&utm_medium=email&utm_campaign=JAMAPsychiatry:NewIssue07/02/2015
6. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. Arch Intern Med. 2005;165:1976–86.
7. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. Menopause [Internet]. 2006;13(5):780–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894334>

Demens

Der er øget risiko for demens ved behandling i alderen 50-70 år.	Ia
Hormon terapi bedrer ikke demens sygdom.	Ia

Vi anbefaler, at der af hensyn til demensrisikoen kun gives hormonsubstitution peri- og tidligt postmenopausalt og ikke gives efter 65 års alderen.	A
---	---

Forfatter Stine Kretzschmar Nielsen

Baggrund

Kognitive funktioner ændres gennem livet. Faldet i kognitive funktioner accelereres ofte efter menopausen.

Demens er en fællesbetegnelse for en række sygdomstilstande karakteriseret ved vedvarende svækkelse af mentale funktioner.

Demens er karakteriseret ved følgende:

- svækkelse af en eller flere kognitive funktioner, herunder ofte hukommelse
- forringelse af den praktiske funktionsevne i hverdagen
- tilstanden udgør en forringelse i forhold til det tidligere funktionsniveau
- symptomerne optræder ikke kun i forbindelse med delir

Mange af de sygdomme, der medfører demens, er fremadskridende og irreversible.

Mere end 80.000 danskere menes at have en demens sygdom. Forekomsten af demens øges kraftigt med alderen - fra ca. 1-2 % i aldersgruppen 60-64 år til op imod 24-45 % i aldersgruppen 90 år eller ældre. Der sker omtrent en fordobling af antallet for hvert femte leveår.¹

Den hyppigste årsag til demens er Alzheimers sygdom. Ca. dobbelt så mange kvinder som mænd lider af Alzheimers demens. Dette skyldes bl.a. at kvinder bliver ældre end mænd, hvor risikoen for Alzheimers demens er større. En anden årsag er at kvinder overlever længere med sygdommen end mænd. Når disse faktorer er inddraget udvikler stadig flere kvinder end mænd demens.²

Studier har vist, at der er en signifikant kønsforskel i aldringen af hjernens struktur, funktion og metabolisme. Østrogen har en beskyttende effekt på neuronceller, men den præcise effekt kendes dog ikke.³

Hjernen aldres ved at der kommer ændringer i hjernens struktur, funktion og metabolisme.

Kønshormoner har betydning for aldringen af hippocampus og parietallappen, som er områder der er påvirkede ved Alzheimers demens. Der er vist et signifikant øget tab af hjernevæv blandt kvinder i forhold til mænd.⁴ Østrogen påvirker kognitive funktioner som talefærdigheder, hukommelse og finmotorik, men er også koblet til symptomer på depression.

Østrogen virker via to intracellulære receptorer ($ER\alpha$ og $ER\beta$). Det er vist at østrogen virker på cellemembranen ved at øge natriums ledningsevne og derved depolariseres neuroner. Østrogen beskytter mod frie radikaler og apoptose af neuroner i hjernebarken. Det tyder også på, at østrogen kan påvirke de centrale funktioner af det serotonerge og cholinerge system. I raske kvinder modulerer østrogen den cerebrale blodgennemstrømning, glukosemetabolismen og neurotransmittere. Flere reviews beskriver at postmenopausal hormonsubstitution beskytter mod alder-associeret fald i figurgenkendelse og er associeret til bedre verbal hukommelse.^{3,5}

Diskussion

Tidlige studier har vist association mellem kvinders brug af postmenopausal hormonsubstitution og risiko for udvikling af Alzheimers demens. Metaanalyser før WHI (Women Health Initiation) studiet viste at postmenopausal hormonsubstitution førte til en reduktion i risikoen for at udvikle Alzheimers demens på mellem 29⁶ og 34⁷%. Der har ligeledes været hypoteser om, at behandlingen kunne bruges som behandling mod Alzheimers demens. Dette forsøgte Mulnard et al samt Henderson et al at undersøge ved henholdsvis et randomiseret kontrolleret studie samt et randomiseret, dobbelt blindet, placebo kontrolleret studie. De fandt dog at hormonsubstitution gennem 1 år ikke forsinkede udviklingen af Alzheimers demens ej heller forbedrede kognitive evner hos kvinder med mild til moderat Alzheimers demens.^{8,9} Cache County studiet fandt, at langvarighormonsubstitution ikke beskyttede mod udviklingen af demens.^{10,11}

WHIM (Women Health Initiation Memory) studiet, et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret langvarigt multicenter studie, viste en fordoblet risiko for udvikling af demens ved brug af både ren østrogen og østrogen/gestagen i kombination hos kvinder over 65 år. Ligeledes vistes, at østrogen alene og i kombination med gestagen ikke beskytter mod kognitiv svækkelse.^{12,13} En årsag hertil kan være, at der forud for behandlingen var opstået irreversibel neurodegeneration. En anden årsag kan være vaskulær sygdom i hjernen, da man fandt en højere incidens af apoplexi blandt kvinderne i hormonsubstitution.¹³

Teorien om ”det kritiske vindue”:

Denne forudsætter at østrogen har en beskyttende effekt på neuro kognition, hvis det tages perimenopausalt eller tidligt postmenopausalt, mens østrogen, som tages mange år efter menopausen, ikke har nogle fordele og måske endda er skadeligt.

Den neuro-beskyttende effekt menes at stamme fra flere mekanismer: 1) nedsat aflejring af β -amyloid i hjernen, 2) forbedring af synapser i hippocampus, 3) øget aktivitet af

cholinacetyltransferase i den basale forhjerne, 4) forbedret cerebral blodgennemstrømning og glukose metabolisme.^{14,15}

MIRAGE studiet, et case-control studie, viste en 65% reduktion i udviklingen af Alzheimers demens hos kvinder i alderen mellem 50 og 63, som brugte hormonsubstitution.¹⁶ Hvilket Whitmer et al støtter op om. Her vistes at kvinder, som har taget hormonsubstitution sent i livet, havde højest prævalens af demensdiagnoser (48 % øget risiko), mens kvinder, som tog hormonsubstitution midt i livet, havde den laveste prævalens af demens diagnoser (26 % mindre risiko) også lavere end kvinder, som aldrig havde taget det.¹⁴

For at teste effekten af HRT på hjernen blev der lavet et WHIMS-MRI studie, som foretog MR-scanninger af kvinder inkluderet i WHI studiet. Dette viste, at kvinder, som havde fået hormonsubstitution, havde en lille, men signifikant mindre frontal og hippocampal volumen. Da tab af hippocampal volumen er veldokumenteret som risiko faktor for demens og en mulig biomarkør for Alzheimers demens, viser disse studie fund en mulig medvirkende mekanisme til den øgede forekomst af demens blandt HRT behandlede kvinder.¹⁷

Konklusion

Ud fra gennemgået litteratur kan det konkluderes at såfremt HRT skal have en positiv effekt på demens udvikling skal det gives peri- eller tidligt postmenopausalt, og ikke efter 65 års alderen. Der er ingen evidens for at HRT bedrer demenssygdomme, men måske kan udviklingen af demens hindres.

Der er ikke fundet nogen forskel på behandling med ren østrogen eller kombineret østrogen/gestagen.

Fysiologisk forskel mellem oral og transdermal administration af hormoner kan spille en forskel, ligesom dosis, om det gives kontinuerligt eller cyklisk, men der findes aktuelt ingen studier som belyser dette.

Referencer:

1. Nationalt videnscenter for demens.
2. Maki PM, Henderson VW. Hormone therapy, dementia, and cognition: The women's health initiative 10 years on. *Climacteric*. 2012;15(3):256-262. doi: 10.3109/13697137.2012.660613 [doi].
3. Markou A, Duka T, Prelevic GM. Estrogens and brain function. *Hormones (Athens)*. 2005;4(1):9-17.
4. Compton J, van Amelsvoort T, Murphy D. HRT and its effect on normal ageing of the brain and dementia. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(6):647-653. doi: 1492 [pii].

5. Craig MC, Murphy DG. Estrogen: Effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric*. 2007;10 Suppl 2:97-104. doi: 782116977 [pii].
6. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688-695. doi: jma71032 [pii].
7. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. *JAMA*. 2002;288(7):872-881. doi: jsr20014 [pii].
8. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate alzheimer disease: A randomized controlled trial. alzheimer's disease cooperative study. *JAMA*. 2000;283(8):1007-1015. doi: joc91949 [pii].
9. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for alzheimer's disease in women: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2000;54(2):295-301.
10. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of alzheimer disease in older women: The cache county study. *JAMA*. 2002;288(17):2123-2129. doi: joc20301 [pii].
11. Petitti DB, Crooks VC, Chiu V, Buckwalter JG, Chui HC. Incidence of dementia in long-term hormone users. *Am J Epidemiol*. 2008;167(6):692-700. doi: 10.1093/aje/kwm362 [doi].
12. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The women's health initiative memory study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662. doi: 10.1001/jama.289.20.2651 [doi].
13. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's health initiative memory study. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958. doi: 10.1001/jama.291.24.2947 [doi].
14. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol*. 2011;69(1):163-169. doi: 10.1002/ana.22239 [doi].
15. Davey DA. Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: a 'window of opportunity'?
16. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA, MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and alzheimer's disease risk: Interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):103-105. doi: 76/1/103 [pii].
17. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: The WHIMS-MRI study. *Neurology*. 2009;72(2):135-142. doi: 10.1212/01.wnl.0000339037.76336.cf [doi].

Osteoporose (Tabel 4)

Resumé af evidens:

<p>Hormon terapi medfører en 30-40 % reduktion af risikoen for hofte, vertebral- og collesfraktur afhængig af behandlingstid. Det svarer til at ca. 40 kvinder skal behandles i 5 år for at forebygge en fraktur.</p>	<p>Ia</p>
---	-----------

Forfattere Birgit Arentoft, Jeppe Schroll

Baggrund

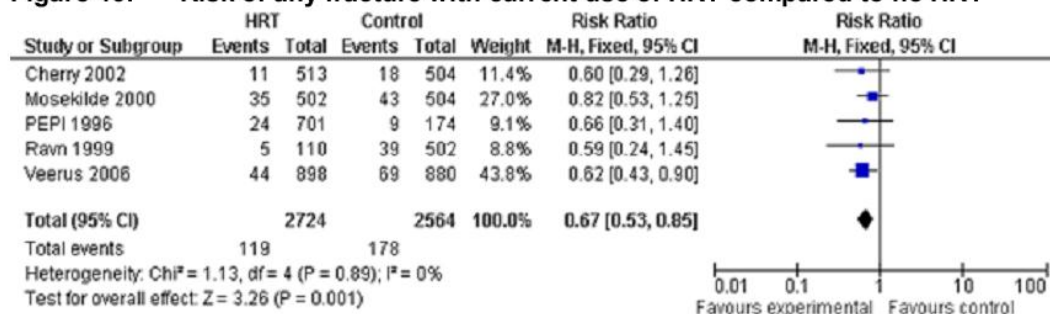
Osteoporose er en systemisk skeletal sygdom, som er karakteriseret ved lav knoglemasse og mikroarkitektoniske forandringer, og som fører til øget tendens til frakturer. Efter menopausen øges kvinders tab af knoglemasse kraftigt, 3-5 % per år i en 5-10 års periode. Livstidsrisikoen for osteoporotiske frakturer blandt kaukasiske kvinder er 40 %.

Osteoporose er nærmere beskrevet i DSOG guidelinen ”Osteoporose” der også omhandler om hormonterapi bør være behandling af osteoporose. Her vil vi således kun beskrive hormonterapiens effekt på risikoen for frakturer.

Resultater

NICE guideline(1) fra 2015 søgte efter studier, der så på hormonterapiens effekt på knoglefrakturer og de fandt 41 studier. De lavede en metaanalyse af 5 RCT'er som blev vurderet til lav kvalitet og inkluderede over 5.000 kvinder og fandt en RR 0,67 (0,53-0,85) for en hvilken som helst fraktur. Interventionen var en hvilken som helst form for hormonterapi. WHI studiet var ikke med i metaanalysen, men resultaterne herfra vidste beskyttelse mod frakturer i samme størrelsesorden. 5-6 frakturer kan forebygges for hver 1.000 kvindeår under behandling(2).

Figure 46: Risk of any fracture with current use of HRT compared to no HRT



I

Subgruppeanalyser af flere mindre RCT'er kunne der ikke findes beskyttende effekt på kort tidsbehandling op til 2 år. NICE fandt ikke nok studier til at undersøge risikoen for østrogen behandling alene. WHI fandt imidlertid nogenlunde den samme beskyttende effekt østrogen alene sammenlignet med østrogen plus progesteron (2).

NICE beskrev også 8 kohortestudier der samstemmende fandt at HT beskytter mod frakturer. Når de deler studierne op på behandlingstid finder de en effekt allerede efter få år som er nogenlunde uændret. Allerede efter 2 og 3 år behandling er der i 2 af de inkluderede RCT'er i Cochrane

reviewet om HT (3) også en tydelig tendens.

Derudover NICE kiggede systematisk på studier der sammenlignede kvinder, der var stoppet inden for de sidste 5 år med ”never users” og fandt ingen forskel i antallet af frakturer. NICE konkluderer – lidt overraskende – at den knoglebeskyttende effekt er blivende. Det støttes dog ikke af WHI hvor der i post interventionsfasen ikke ses en effekt på frakturer (2).

Referencer:

- 1) NICE guideline 2015. Menopause: diagnosis and management
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23?unlid=219761962016430236>
- 2) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK et al.
Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68.
- 3) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD004143

Evidenstabeller

I NICE guideline anbefaler de, at kvinder vises tabeller med absolutte og relative ricisi for de forskellige langtidseffekter af postmenopausal hormonsubstitution. Der ligger valg af estimater til metaanalyse til grund for deres tabeller, der ikke altid er i overensstemmelse med Cochranes valg af estimater. Vi har derfor modificeret tabellerne og angiver begge estimater og endvidere anført danske observationelle estimater baseret på hele den danske kvindelige population og om muligt med estimater for transdermal og vaginal applikation. Desuden har vi lavet tabeller for ovarie-, endometri- og coloncancer.

Risiko for sygdom ved hormonterapi i forskellige studie design.

Tabel 1

Venøs tromboemboli Behandling	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
Current use	RCT	10 flere (6 - 14) efter 7,5 år	1,78 (1,51-2,10) NICE
	Observationelle		1,63 (1,40-1,90) NICE
Dermal	Observationelle		1,00 (0,90-1,10)
Oral versus dermal	Observationelle		1,66 (1,42-1,93)

Tabel 2

Koronar hjertesygdom Behandling	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
+ Uterus Kombineret østrogen og progesteron	RCT	5 flere (-3 til 18) efter 7,5 år	1,34 (0,82-2,19) NICE
		4 flere (0 til 9) efter 7,1 år	1,22 (0,98-1,52) Cochrane
	Observationelle		
Oral			1,35 (1,18-1,53) Dahors
Dermal			0,95 (0,63-1,42) Dahors
Uden Uterus Ren østrogen	RCT	6 færre (-10 til 1) efter 7,5 år	0,60 (0,35-1,04) NICE
			0,94 (0,78-1,13) Cochrane

		3 færre (-9 til 5) efter 7,1 år	
Oral	Observationelle	6 færre (-9 til -3) efter 7,5 år	0,60 (0,43-0,83) NICE 0,98 (0,57-1,12) Dahors
Dermal			0,95 (0,63-1,42) Dahors
Vaginal			0,56 (0,44-0,71) Dahors

Tabel 3

Apopleksi Behandling	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
+ Uterus Kombineret østrogen og progesteron Oral Dermal	RCT	6 flere (-2 til 21) efter 7,5 år	1,51 (0,81-2,82) NICE
		5 flere (1 til 10) efter 7,1 år	1,38 (1,08-1,75) Cochrane
	Observationelle studier	4 flere (1 til 7) efter 7,5 år	1,31 (1,05-1,62) NICE
			1,29 (1,21-1,37) Dahors
			0,96 (0,61-1,53) Dahors
Uden Uterus Ren østrogen - Oral - Dermal - Vaginal	RCT	0 flere (-5 til 10) efter 7,5 år	0,99 (0,53-1,85) NICE
		9 flere (2 til 17) efter 7,1 år	1,34 (1,07-1,68) Cochrane
	Observationelle	3 flere (-1 til 8) efter 7,5 år	1,27 (0,95-1,69) NICE
			1,18 (1,10-1,26) Dahors
			0,82 (0,69-0,98) Dahors
			0,65 (0,59-0,70) Dahors

Tabel 4

Brystcancer			
Behandling	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
+ Uterus Kombineret østrogen og progesteron	RCT	5 flere (-4 til 36) efter 7,5 år	1,21(0,81-1,80) NICE
		4 flere (0 til 10) efter 5,6 år	1,26(1,02-1,56) Cochrane
	Observationelle	17 flere (14 til 20) efter 7,5 år	1,75(1,64- 1,88) NICE
Uden Uterus Ren østrogen	RCT	4 færre (-11 til 8) efter 7,5 år	0,82(0,50-1,32) NICE
		6 færre (-11 til 8) efter 7,1 år	0,79(0,61-1,01) Cochrane
	Observationelle	6 flere (1 til 12) efter 7,5 år	1,25(1,03-1,52) NICE

Tabel 5

Frakturer	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
Behandling	RCT	23 færre (-33 til -10) efter 7,5 år	0,67 (0,53-0,85) NICE
		38 færre (-49 til -28) efter 7,1 år	0,73 (0,65-0,80) Cochrane
	Observationelle	16 færre (-18 til -15)	0,62 (0,58-0,66) NICE

Tabel 6

Ovariecancer	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
Behandling + Uterus Kombineret østrogen og progesteron	RCT	1 mere efter 7,1 år	1,41(0,75-2,66) WHI
	Observationelle	1 mere efter 5 år	1,37 (1,27-1,48) Beral
			1,48(1,32-1,65) Dahors
			1,67(1,15-2,42) Dahors
- Oral			
- Dermal			
Uden Uterus Ren østrogen	RCT		
	Observationelle		1,34(1,12-1,60) Dahors
			1,13(0,74-1,71) Dahors
			1,23(1,00-1,52) Dahors
- Oral			
- Dermal			
- Vaginal			

Tabel 7

Endometriecancer			
Behandling	Studie design	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
+ Uterus	RCT		0,83 (0,47-1,47) WHI
Kombineret østrogen og progesteron			
- Oral kont komb			1,02 (0,87-1,20) Dahors
- Dermal kont komb			0,74 (0,18–2,95) Dahors
- Long cycle			2,06 (1,88–2,27) Dahors
- Dermal			2,89 (2,27–3,67) Dahors
Uden Uterus	RCT		
Ren østrogen			
- Oral			2,70 (2,41-3,02) Dahors
- Dermal			2,77 (2,12–3,62) Dahors
- Vaginal			1,96 (1,77–2,17) Dahors

Tabel 8

Colon cancer	Studier	Absolut risiko (95% CI)/1000	Relativ risiko RR / HR
Behandling			
+ Uterus Kombineret østrogen og progesteron - oral	RCT		0,62 (0,43-0,89) WHI
			0,91(0,79–1,04) Dahors
Uden Uterus Ren østrogen - oral - dermal - vaginal	RCT		1,15 (0,81-1,64) WHI
			0,80(0,71–0,90) Dahors
			0,52(0,36–0,76) Dahors
			1,00(0,90–1,10) Dahors

Referencer

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>

Cochrane: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women.Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, LethabyA.Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;(7):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4. Review.

WHI: JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.Manson JE1, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-WendeJ,Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, KullerLH,Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB.

NAMS: Menopause. 2015 Mar;22(3):247-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000373.Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society.Manson JE1, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, Pinkerton JV, Kaunitz AM, Pace DT, Kagan R, Schnatz PF, Kingsberg SA, Liu JH, Joffe H, Richard-Davis G, Goldstein SR, Schiff I, Utian WH.

DAHORS: Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2660-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehn408. Epub 2008 Sep 30.

DAHORS: Associations between postmenopausal hormone therapy and strokes in a National cohort study Maturitas May 2015 Volume 81, Issue 1, Page 136 Løkkegaard E, Nielsen AK, Lidegaard Ø

DAHORS: Hormone therapy and ovarian cancer. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. *JAMA*. 2009 Jul 15;302(3):298-305. doi: 10.1001/jama.2009.1052.

DAHORS: The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study. Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15;138(6):1506-15. doi: 10.1002/ijc.29878. Epub 2015 Oct 13.

DAHORS: The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjaer SK. *Eur J Epidemiol*. 2016 May;31(5):481-9. doi: 10.1007/s10654-016-0116-z. Epub 2016 Jan 12.

Appendikser:

Appendiks 1: NICE rekommandationer oversat og langtids komplikationerne kommenteret.

Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere

Appendix 1 Nice rekommandationer

NICE rekommandationer oversat og langtids komplikationerne kommenteret.

1. Håndter diagnose af menopause individuelt

2. Hos ellers raske kvinder med menopausale symptomer diagnosticeres uden laboratorietest følgende

perimenopause ved hede-svedeture og uregelmæssige blødninger

menopause ved 12 måneder uden blødninger uden anvendelse af hormonel kontraception

menopause ved symptomer hos kvinder uden uterus

3. Er kvinden i hormonbehandling f.eks. grundet blødningsforstyrrelser, kan menopausebestemmelsen være vanskelig.

4. Anvend ikke følgende laboratorietest og ultralydsmålinger for at diagnosticere perimenopause eller menopause hos kvinder over 45 år

AMH

inhibin A

Inhibin B

Østradiol

Antral follikeltælling

Ovarievolumen

5. Anvend ikke måling af follikel-stimulerende hormon (FSH) til at diagnosticere menopause hos kvinder, der anvender kombineret østrogen- og gestagenkontraception eller højdosis gestagen.

6. Overvej at benytte FSH-måling til at diagnosticere menopause blandt

Kvinder i alderen 40-45 år med menopausale symptomer (også ændret blødningsmønster)

Kvinder under 40 år, hvor der er mistanke om menopause (se sektion 12).

7. Giv kvinder og familien eller pårørende information, der omfatter

Forklaring om stadierne i menopause

Symptomer og diagnostik

Livsstilintervention kan fremme helbredet og øge det generelle velvære Fordele og ulemper ved behandling af menopausale gener

Langtids konsekvenser af menopause

8. Forklar kvinder, at de ud over ændret blødningsmønster kan få følgende symptomer ved menopausen

Vasomotoriske symptomer (fx hede-svedeture)

Muskulo-skeletale symptomer (fx led- og muskelsmerter)

Humørændringer (fx dårligt humør)

Urogenitale symptomer (fx vaginal tørhed)

Seksuelle problemer (fx nedsat sexlyst)

9. Giv information til menopausale kvinder og deres familiemedlemmer eller nære omkring nedenstående typer af behandling af menopausale symptomer:

Hormonel, fx HRT

ikke-hormonel, fx klonidin

ikke-farmaceutisk, fx kognitiv terapi

10. Giv grundig information om menopausen og opfordre kvinden til at tale om hendes symptomer og behov.

11. Giv information omkring antikonception til kvinder i peri- og postmenopausen. Se guidance from the Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare on contraception for women aged over 40 years.

12. Tilbyd kvinder hvor kunstig overgangsalder induceres enten medicinsk eller kirurgisk (inklusive kvinder med hormon følsomme cancere):

information omkring menopause og fertilitet før behandlingen startes

Henvisning til gynækolog.

13. Tilpas kvindens behandling til de skiftende symptomer

Symptom håndtering

Anbefalingerne i dette afsnit er ikke for kvinder med præmatur ovarie insufficiens (se 1.6.6 til 1.6.8)

Hede- svedeture

14. Tilbyd kvinden HRT for vasomotoriske symptomer efter at have drøftet de kort- (op til 5 år) henholdsvis de langsigtede fordele og risici. Tilbyd følgende:

østrogen i kombination med progesteron til kvinder med en uterus

østrogen alene til kvinder uden uterus

15. Tilbyd ikke rutinemæssigt selektive serotonin re-uptakehæmmere (SSRI), serotonin- og noradrenalin re-uptakehæmmere (SNRI) eller klonidin som første valg til behandling af vasomotoriske symptomer alene.

16. Fortæl kvinden at der udbydes forskellige kosttilskud som isoflavonholdige produkter som soja og sort cohosh. Isoflavoner er et phytoøstrogen og menes at kunne lindre generne af østrogenmangel. Evidensen for effekt og bivirkninger er dog begrænset. Desuden

findes der flere præparater og deres sikkerhed er ukendt

Er der rapporteret om interaktioner med anden medicin

Psykologiske symptomer

17. Overvej HRT til lindring af nedsat stemningsleje, som opstår i forbindelse med menopausen

18. Overvej kognitiv terapi til lindring af nedsat stemningsleje og ængstelse/angst som opstår i forbindelse med menopausen

19. Sikre at menopausale kvinder og sundhedspersonale ved at der ikke er nogen sikker evidens for brug af SSRI eller SNRI til behandling af nedsat stemningsleje hos kvinder som ikke er diagnosticeret med en depression.

Ændret seksualfunktion

20. Overvej testosterontilskud til menopausale kvinder med nedsat seksuel lyst, hvis HRT alene ikke er effektivt. Testosteronbehandling bør varetages af gynækolog.

Alternativ behandling i form af bioidentiske hormoner eller perikum.

21. Forklar kvinderne at effekten og sikkerheden ved brug af bioidentiske hormoner, eksempelvis planteøstrogener er ukendt.

22. Forklar kvinder som ønsker at prøve alternativ behandling at kvalitet, renhed og bestanddele af produkterne kan være ukendt.

23. Rådgiv kvinder med en anamnese med høj risiko for mammacancer omkring brug af perikum til lindring af vasomotoriske symptomer. Der er usikkerhed omkring:

dosis

effekt

variation i typen og styrken af præparaterne

mulige alvorlige interaktioner med andre lægemidler (herunder Tamoxifen, antikoagulativa og antikonvulsiva)

24. For råd omkring behandling af kvinder med mammacancer og menopausale symptomer henvises til andre NICE guidelines (1.13 i "early and locally advanced breast cancer" og 1.7 i "familial breast cancer")

25. Tilbyd kvinder med eller i høj risiko for mammacancer:

information om alle behandlingsmuligheder

information om at SSRI præparaterne paroxetin og fluoxetin ikke bør tilbydes kvinder i tamoxifen behandling

henvisning til gynækolog

Urogenital atrofi

26. Tilbyd vaginal østrogen til kvinder med urogenital atrofi (inklusiv dem på systemisk HRT) og fortsæt behandling til symptom fjernelse

27. Overvej i samråd med gynækolog vaginal østrogen til kvinder med urogenital atrofi hvor systemisk HRT er kontraindiceret.

28. Hvis vaginal østrogen ikke bedrer symptomerne på urogenital atrofi kan en dosisøgning overvejes, dette igen i samråd med gynækolog.

29. Forklar kvinderne med urogenital atrofi at:

symptomerne ofte kommer igen hvis behandlingen stoppes

bivirkninger til vaginal østrogen er meget sjælden
de skal kontakte deres praktiserende læge såfremt de oplever vaginal blødning

30. Rådgiv kvinder med tørre slimhinder omkring brug af fugtighedscremer og smøremidler enten alene eller som supplement til vaginalt østrogen

31. Tilbyd ikke rutinemæssig monitorering af endometrietykkelse under behandlingen af urogenital atrofi

Opfølgning

32. Anbefal menopausale kvinder at følge de nationalt anbefalede screeningsprogrammer for mamma- og cervixcancer.

33. Efter påbegyndt hormonbehandling anbefales en klinisk kontrol efter:
3 måneder for at vurdere effekt, og om hvorvidt behandlingen tåles
Årligt – hvor indikationer og kontraindikationer revurderes med udgangspunkt i kvindens risikofaktorer og den seneste viden om emnet.

34. Henvis kvinder til gynækolog hvis behandlingen ikke afhjælper menopause symptomerne eller hvis der opleves bivirkninger.

35. Overvej henvisning til gynækolog hvis
Der er behov for behandling, men kontraindikation for hormonbehandling eller
Der er usikkerhed om de bedst egnede behandlingsmuligheder

Opstart/stop af HRT

36. Forklar kvinderne med en uterus at uregelmæssig vaginal blødning er en almindelig bivirkning ved HRT indenfor de første 3 måneder af behandlingen. Ved vaginalblødning efter 3 måneders kontrol skal kvinden henvises til udredning, sv.t. de danske pakkeforløb.

37. Tilbyd kvinder som ønsker at stoppe behandlingen med HRT udtrapning eller omgående stop.

38. Forklar kvinderne at
udtrapning af HRT kan mindske tilbagevenden af symptomer på kort sigt
der ikke er forskel på udtrapning eller omgående stop af HRT hvad angår symptomer på lang sigt

Langtidsfordele og -ulemper ved hormonbehandling

NICE guideline har følgende statements som de foreslår man understreger vi at vise kvinder der efterfølgende tabeller med ricisi. Nedenfor er rekommandationerne oversat og diskuteres kort herefter.

Venøse Tromboembolier

Forklar kvinder

- Der er øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) ved oral hormonbehandling i forhold til risikoen i baggrundsbefolkningen (Tabel 1 (Ikke en del af NICE)).
- Der er højere risiko for VTE ved oral end dermal behandling.
- Der ikke er påvist øget risiko for VTE ved transdermal hormonbehandling (plaster, gel) i terapeutiske doser sammenlignet med baggrundsbefolkningen.

Overvej transdermal snarere end oral hormonbehandling til kvinder i overgangsalderen, hvor der er øget risiko for VTE, herunder dem med et BMI over 30 kg / m².

Overvej at henvise kvinder i overgangsalderen med høj risiko for VTE (eksempelvis kvinder med en familiærdisposition af VTE eller arvelig trombofili) til trombofiliudredning før hormonbehandling.

Iskæmisk hjertesygdom

Sikre at menopausale kvinder og deres sundhedsfaglige personale forstår, at hormonsubstitution

- Ikke øger risikoen for iskæmisk hjertesygdomsrisiko, når det er startet inden 60 års alderen
- Øger ikke risikoen for at dø af iskæmisk hjertesygdom

Vær opmærksom på, at tilstedeværelsen af kardiovaskulære risikofaktorer ikke er en kontraindikation for menopausal hormonbehandling, så længe de styres optimalt. (* se kommentar nedenfor)

Brug tabel 2 til at forklare:

- Baggrundsrisikoen for koronar hjertesygdom og apopleksi for kvinder omkring overgangsalderen alder varierer fra den ene kvinde til den anden i henhold til tilstedeværelsen af kardiovaskulære risikofaktorer.
- Menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med ingen eller nedsat, risiko for iskæmisk hjertesygdom.

- Menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen forbundet med let øget eller ingen stigning i risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

Cerebrovaskulær sygdom

Forklar at menopausal hormonbehandling med oral østrogen er forbundet med en let øget risiko for apopleksi sammenlignet med transdermal østrogenbehandling, hvor risiko for apopleksi ikke er øget sammenlignet med baggrundsbefolkningen (Tabel 3). Forklar også at risikoen for apopleksi hos kvinder under 60 år er meget lav.

Diabetes

Menopausal hormonbehandling (hverken oralt eller transdermalt) øger ikke risikoen for type 2 diabetes

Sikre dig, at kvinder med type 2 diabetes og deres behandlere ved, at menopausal hormonbehandling generelt ikke er forbundet med en negativ indvirkning på blodsukkerregulering. Overvej menopausal hormonsubstitution ved menopausale symptomer blandt type 2 diabetikere, hvor komorbiditet tages med i overvejelserne og eventuelt diskuteres med specialist.

Brystcancer

Brug tabel 4 til at forklare kvinder, at ved den naturlige menopausealder

- At baggrundsrisikoen for mamma cancer blandt kvinder omkring overgangsalderen varierer fra den ene kvinde til den anden i henhold til tilstedeværelsen af underliggende risikofaktorer
- At menopausal hormonbehandling med østrogen alene er forbundet med lille eller ingen ændring i risiko for mamma cancer
- At menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen kan være forbundet med en stigning i risiko for mamma cancer.
- At risikoen er relateret til behandlingsvarighed og reduceres efter ophør af menopausal hormonbehandling.

Osteoporose

Rådgiv kvinder om knoglesundhed og følg op efterfølgende konsultationer.

Brug tabel 5 til at forklare kvinden, at deres baggrundsrisiko for osteoporotisk fraktur er lav og varierer fra individ til individ.

Brug tabel 5 til at forklare at risikoen for osteoporotisk fraktur falder under menopausal hormonbehandling er nedsat og at den beskyttelsen

- er opretholdt under behandlingen
- at den muligvis opretholdes længere ved længere varende behandling.

Demens

Forklar menopausale kvinder, at det er ukendt, hvorvidt menopausal hormonbehandling påvirker risikoen for demens.

Muskelmasse

Forklar kvinder at

- Der er begrænset evidens for, at hormonbehandling kan øge muskelmasse og muskelstyrke
At muskelmasse og muskelstyrke opretholdes under hormonbehandling.

NICE finder ikke at kardiovaskulære risikofaktorer er kontraindikation for menopausal hormonbehandling, så længe de styres optimalt (rygeophør, blodtryksskontrol, blodsukkerkontrol).

Dette er i modstrid med 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 hjælper, skal man behandle differentieret i forhold til om kardiovaskulær risikofaktor udredning finder en lav (<5%), moderat (5-10%) eller høj (>10%) risiko. De tilråder ikke behandling af kvinder gået i menopause for mere end 10 år siden. Kvinder med høj risiko for hjertekarsygdom frarådes menopausal hormonbehandling, kvinder med moderat risiko og menopause inden for de sidste 10 år anbefales transdermal behandling. Vi vil i denne guideline forslå, at man anbefaler det samme udrednings- og ordinationsmønster som NAMS.

Vi vil supplerende anbefale, at man generelt overvejer transdermal behandling fremfor oral tabletbehandling

Vi finder at associationerne mellem postmenopausal hormonterapi og mammacancer er uafhængig af administrationsvejen (dermal eller oral).

NICE guidelinen gennemgår ikke andre cancerformer. Vi har medtaget gynækologiske cancere og coloncancer. Vi finder, at den relative risiko for at udvikle ovariecancer stiger hos nuværende og tidligere brugere, og at den igen falder efter ophør med behandlingen. Dette taler for en kausal sammenhæng mellem postmenopausal hormonsubstitution og ovariecancer. Postmenopausale kvinder bør derfor behandles i kortest mulige tidsrum. Der ses en øget risiko for ovariecancer ved oral, transdermal og vaginal hormonbehandling. Vi finder af hensyn til endometriecancer, at patienten bør behandles med lavest mulig dosis i kortest mulige tid. Ikke-hysterektomerede kvinder bør behandles med kombineret østrogen-gestagen behandling, men som kontinuert kombineret behandling, der ikke øger risikoen for endometriecancer.

Vi finder, der er en uændret eller nedsat risiko for coloncancer ved postmenopausal hormonsubstitution.

NICE angiver, at hvorvidt menopausal hormonbehandling påvirker risikoen for demens er ukendt, dette på trods af, at WHI studiet fandt en øget risiko for demens i behandlingsgruppen.

Vi anbefaler, at der af hensyn til demensrisikoen kun gives hormonsubstitution peri- og tidligt postmenopausalt og ikke gives efter 65 års alderen. Der er ingen evidens for, at hormonterapi bedrer demenssygdomme, men måske kan udviklingen af demens hindres. Der er ikke fundet nogen forskel på behandling med ren østrogen eller kombineret østrogen/gestagen.

NICE-guidelinen undersøger ikke effekten af menopausal hormonbehandling på depressive symptomer i forbindelse med menopausen. Vi finder at en subpopulation af perimenopausale kvinder kan have gavn af hormonbehandling mod depressive symptomer, dog kræver en endelig rekommandation flere høj-kvalitets studier. Hormonbehandling af postmenopausale kvinder uden depression ser hverken ud til at forebygge eller afhjælpe depressionslign symptomer.

Vi fandt ingen studier der undersøger forskellen mellem transdermal vs. peroral administration. Der er umiddelbart ikke evidens, der peger i retning af, at behandling med hormoner af depression blandt peri- eller postmenopausale kvinder kan stå alene.

Appendix 2 COI

Forfatterne har ingen conflicts of interest.