



Hormonbehandling i klimakterie og menopause



Den Nationale Rekommandationsliste

Hormonbehandling i klimakterie og menopause

Den Nationale Rekommandationsliste

© Sundhedsstyrelsen, 2021.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Elektronisk ISBN: [xx]
Den trykte versions ISBN: [xx]
ISSN: [xx]

Sprog: Dansk
Version: [xx]
Versionsdato: [x.xx.xxxx]
Format: pdf
Foto: [Tekst] – og;

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
[Måned og år]

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	5
1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste	5
1.2. Juridiske forhold	5
1.3. Om baggrundsnotat om hormonbehandling i klimakterie og menopause	6
2. Emneafgrænsning	6
2.1. Patientgruppe	6
2.2. Lægemiddelgrupper	6
3. Lokal hormonbehandling ved urogenitale gener	8
3.1. Fokuseret spørgsmål	8
3.2. Vurderede lægemidler	8
3.3. Virkningsmekanisme	8
3.4. Evidensgennemgang	8
3.5. Sammenfatning og rekommandationer	12
4. Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser	13
4.1. Fokuseret spørgsmål	13
4.2. Vurderede lægemidler	13
4.3. Virkningsmekanisme	14
4.4. Evidensgennemgang	14
4.5. Sammenfatning og rekommandationer	19
Hormonbehandling mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener	21
4.6. Fokuseret spørgsmål 1: Systemisk østrogen i kombination med gestagen som kontinuerlig behandling	21
4.7. Vurderede lægemidler	21
4.8. Virkningsmekanisme	22
4.9. Evidensgennemgang	22
4.10. Sammenfatning og rekommandationer	29
4.11. Fokuseret spørgsmål 2: Systemisk østrogen som kontinuerlig behandling	30
4.12. Vurderede lægemidler	30
4.13. Virkningsmekanisme	31
4.14. Evidensgennemgang	31
4.15. Sammenfatning og rekommandationer	34
4.16. Fokuseret spørgsmål 3: Systemisk østrogen i kombination med gestagen som sekvensbehandling	35
4.17. Vurderede lægemidler	35
4.18. Virkningsmekanisme	35
4.19. Evidensgennemgang	35
4.20. Sammenfatning og rekommandationer	36
4.21. Fokuseret spørgsmål 4: Tibolon	37

4.22. Vurderede lægemidler	37
4.23. Virkningsmekanisme.....	38
4.24. Evidensgennemgang	38
4.25. Sammenfatning og rekommandationer.....	40
4.26. Fokuseret spørgsmål 5: Konjugeret østrogen i kombination med selektive østrogen-receptor modulatorer (SERM).....	41
4.27. Vurderede lægemidler	41
4.28. Virkningsmekanisme.....	41
4.29. Evidensgennemgang	41
4.30. Sammenfatning og rekommandationer.....	44
Referenceliste.....	45
Bilagsfortegnelse	49
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	50
Bilag 2: Udvalgelse af evidensgrundlaget	57
Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger.....	58
Bilag 4: Forfattere	59
Bilag 5: Ordliste.....	60

1. Introduktion

1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. Anbefalingerne fra NRL skal ses i sammenhæng med relevant behandlingsvejledning. Anbefalingerne fra NRL bør understøttes i konkrete behandlingsvejledninger rettet mod almen praksis ligesom regionernes arbejde med basislister bør tage udgangspunkt i anbefalingerne fra NRL.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (bilag 1), en dokumenteret litteratursøgning (bilag 2), gennemgang af evidens for lægemidlernes effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer herunder relevante patientpræferencer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupper, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Ligeledes er ikke-rekommanderede lægemidler ikke nødvendigvis ligeværdige. Baggrundsnotatet kan blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

1.2. Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er "rekommanderet i særlige tilfælde" eller "ikke-rekommanderet" være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

1.3. Om baggrundsnotat om hormonbehandling i klimakterie og menopause

Baggrundsnotatet omfatter syv lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

1. Lokal hormonbehandling ved urogenitale gener
2. Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser
3. Systemisk østrogen i kombination med gestagen som kontinuerlig behandling af vasomotoriske og andre klimakterielle gener
4. Systemisk østrogen som kontinuerlig behandling af vasomotoriske og andre klimakterielle gener
5. Systemisk østrogen i kombination med gestagen som sekvensbehandling af vasomotoriske og andre klimakterielle gener
6. Tibolon som behandling af vasomotoriske og andre klimakterielle gener
7. Konjugeret østrogen i kombination med selektive østrogen-receptor modulatorer (SERM) som behandling af vasomotoriske og andre klimakterielle gener

2. Emneafgrænsning

2.1. Patientgruppe

Dette baggrundsnotat omhandler brug af lægemidler med østrogen og gestagen eller medikamenter med virkning på østrogen- og progesteronreceptorer blandt kvinder der oplever gener i forbindelse med naturligt klimakterie og menopause, dvs. ikke behandling af kvinder med iatrogen induceret eller spontan præmatur menopause (før 40 år). Menopausen defineres som indtruffet, når der er gået 1 år siden den sidste menstruationsblødning. Klimakteriet defineres som årene før, og op til 1 år efter menopausen, hvor hormonproduktionen fra ovarierne ophører, og menstruationsblødningerne bliver uregelmæssige og efter en tid ophører helt. I denne overgangsfase er op til halvdelen af kvinderne plagede af vasomotoriske symptomer, populært kendt som hede-svedeture. De vasomotoriske symptomer kan i noget omfang fortsætte efter klimakterieperioden. Herudover vil mange kvinder opleve lokalgener i skede og vulva, samt en eventuelt øget tendens til blærebetændelse og/eller kontinensproblemer for urin, hvilket samlet set omtales som genito-urinært syndrom, herunder symptomer fra vulva og vagina; vulvovaginal atrofi. Behandlingsvarigheden af systemisk hormonbehandling under og efter klimakteriet bør begrænses af hensyn til risiko for bivirkninger.

2.2. Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper:

- Lokal hormonbehandling ved urogenitale gener

Lokalbehandling omfatter præparater med østrogen/ østrogenanaloger eller dehydroepiandrosteron.

- Systemisk/lokal hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser

Dette omfatter gestagenpræparater, der findes som tabletbehandling (medroxyprogesteronacetat eller dienogest) og intrauterint indlæg (spiral).

- Systemisk hormonbehandling mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener

Dette omfatter præparater med kombineret østrogen og gestagen, samt østrogenpræparater: Kombination af østrogen/gestagen findes som tabletbehandling i mono-, bi-, tri- og tetrafasiske regimer, samt som depotplaster. Herudover findes tibolon (et kunstigt steroid med kombineret østrogen, gestagen og androgen virkning) og præparater med konjugeret østrogen i kombination med bazedoxifen.

Gestagener inddeles traditionelt i generationer⁽¹⁾:

- 2. generation: levonorgestrel, norgestim. Norgestim klassificeres dog i international litteratur som 3. generation gestagen.
- 3. generation: desogestrel, gestoden, norelgestromin og etonogestrel
- 4. generation: drospirenon
- Uafklaret: nomegestrol, cyproteronacetat og dienogest samt norethisteron, som dog af nogen klassificeres som 1. generation.

Baggrundsnotatet omfatter ikke præparaternes rolle i behandling af osteoporose, akne, fibromer i uterus, endometriose eller andre tilstande og sygdomme. I det følgende omtales hovedsageligt præparaternes anvendelse ift. behandling af vulvovaginal atrofi og vasomotoriske symptomer.

Det bemærkes i øvrigt, at der i baggrundsnotatet *ikke* indgår overvejelser vedrørende ikke-hormonelle behandlingsmuligheder, antidepressive lægemidler (SSRI) eller andre farmaka med virkning på symptomer i klimakterie og menopause, biosimilære østrogener eller naturmedicin til behandling af gener ifm. klimakterie og menopause.

Vedr. de valgte outcomes:

Der er ved urogenitale gener valgt at fokusere på vulvovaginal atrofi. Der er udgivet en National Klinisk Retningslinje for urininkontinens hos kvinder vedrørende brug af hormonal behandling til urinvejsgener¹.

I forhold til de systemiske præparater er der truffet et valg om at fokusere på vasomotoriske gener (hede-svedeture) som hovedoutcome. Præparaterne kan også have effekt på andre parametre bl.a. livskvalitet og søvnkvalitet, men dette er ikke undersøgt systematisk for præparaterne. De systemiske præparater har også en effekt på vulvovaginal atrofi, men i Danmark anbefales lokalbehandling i vulva og vagina som førstevalg til vulvovaginal atrofi. Disse effekter er derfor ikke medtaget for systemiske præparater.

¹ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/NKR-urininkontinens-hos-kvinder>

3. Lokal hormonbehandling ved urogenitale gener

3.1. Fokuseret spørgsmål

Når vaginal hormonbehandling er indiceret til kvinder med urogenitale gener² som følge af klimakteriet eller efter menopausen, hvilke er da rekommanderet?

3.2. Vurderede lægemidler

Tabel 1. Vaginal hormonbehandling, vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol	Vaginaltablet	10 µg 2 gange ugentlig
Estradiol	Vaginaltablet	10 µg 5 gange ugentlig
Estradiol	Vaginalindlæg	7,5 mikrog / 24 timer
Estriol	Vagitorie	0,5 mg 2 gange ugentlig
Estriol	Vaginalcreme	0,5 mg 2 gange ugentlig
Prasteron	Vagitorie	6,5 mg 1 gang daglig

3.3. Virkningsmekanisme

Østrogen givet lokalt i vagina stimulerer dannelsen af sekret i cervix og vagina, og har en styrkende virkning på slimhinder, bindevæv og muskulatur omkring vagina og de nedre urinveje. Prasteron metaboliseres til både estradiol og testosteron, og effekten på vulvæ og vaginal atrofi udøves ved aktivering af de vaginale østrogen- og androgenreceptorer. Den systemiske effekt af vaginalt administreret østrogen/prasteron er meget begrænset og dermed effekten på livmoderens endometrium, hvorfor der ved behandling med vaginalt østrogen/prasteron ikke skal suppleres med gestagenbehandling hos kvinder med en livmoder.

3.4. Evidensgennemgang

Der er i denne sektion taget udgangspunkt i et relevant Cochrane review, og relevante guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 21/12 2019 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

² eksempelvis tørhed i skeden, pletblødning, fluor vaginalis, dyspareuni, dysuri, svie omkring introitus og urethra, recidiverende urinvejsinfektioner

Cochrane reviews:

- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2016

DSOG Guidelines:

- Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginalvaginall atrofi, DSOG 2019

3.4.1. Effekt**Urogenitale gener (vulvovaginal atrofi), herunder smerter ved samleje (dyspareuni) og recidiverende urinvejsinfektioner**

Et Cochrane review fra 2016⁽²⁾ sammenlignede forskellige former for vaginal østrogen (creme, ring, vagitorier) og fandt, at alle disse behandlingsformer var bedre end placebo ift. at lindre subjektivt oplevet vulvovaginal atrofi, herunder dyspareuni og recidiverende urinvejsinfektioner samt at forbedrede den kliniske vurdering af slimhinderne. Alle gav ligeledes en lavere vaginal pH. Østrogen som vaginaltablet medførte subjektiv forbedring af symptomerne hos mellem 80 og 87% vs. 29% af brugere i placebogruppen (OR 12,47, 95% konfidensinterval 9,81 til 15,84). Østrogen som vaginalring medførte også en betydeligt, subjektiv forbedring af symptomerne hos 91% vs. 44% i placebogruppen (OR 12,67, 95% konfidensinterval 3,23 til 49,66). For østrogencreme vs. placebo var der subjektiv forbedring af symptomerne hos mellem 80% og 95% vs. 69% i placebogruppen (OR 4,10, 95% konfidensinterval 1,88 til 8,93). Der blev ikke fundet forskelle i effekten mellem vaginaltablet, ring og creme ift. subjektivt oplevede symptomer.

Overordnet blev kvaliteten af evidens på området vurderet som lav til moderat. Et randomiseret klinisk studie fra 2018 fandt ingen forskel mellem vaginal østrogenbehandling og placebo ift. symptomer på vulvovaginal atrofi⁽³⁾. Head-to-head randomiserede kliniske studier har påvist, at vaginal prasteron er lige så effektivt som vaginal østrogen ift. at lindre symptomer på vulvovaginal atrofi⁽⁴⁾.

3.4.2. Bivirkninger**Venøse og arterielle tromboemboliske events**

Vaginal behandling med østrogen er ikke påvist at være forbundet med øget risiko for tromboemboliske events^(5,6). I et dansk registerstudie var brug af vaginal østrogen forbundet med nedsat risiko for slagtilfælde (RR 0,65; 95% konfidensinterval, 0,59–0,70)⁽⁵⁾. Der kunne ikke findes litteratur, der påviste forskelle mellem enkelte præparater. Der er meget begrænset viden om prasteron og tromboemboliske events, men studierne har ikke påvist en sammenhæng⁽⁴⁾.

Brystkræft

Vaginal behandling med østrogen er ikke påvist at være forbundet med øget risiko for brystkræft⁽⁶⁾. Der er meget begrænset viden om kræftisiko og prasteron, men studierne har ikke påvist en øget risiko for brystkræft ved brug af prasteron⁽⁴⁾.

Æggestokkræft

Vaginal behandling med østrogen er muligvis forbundet med øget risiko for æggestokkræft. Et enkelt dansk registerstudie fra 2012 fandt, at brug af vaginal østrogen var forbundet med en 40% øget relativ risiko for undertypen serøs æggestokkræft. Æggestokkræft forekom dog kun samlet i 0,15% af de undersøgte 909.046 kvinder, således at den mulige absolutte risikoøgning er i promillestørrelse. Studiet angiver ikke tal, der tillader nøjagtig beregning af den absolutte risikoøgning.

Andre registerstudier har ikke fundet, at vaginal østrogen er associeret til æggestokkræft⁽⁷⁾. Der kunne ikke findes litteratur, der påviste forskelle mellem de enkelte præparater. Der er meget begrænset viden om risiko for kræft og prasteron, men studierne har ikke påvist en øget risiko for æggestokkræft ved brug af prasteron⁽⁴⁾.

Specialisgruppen vurderer at fordelene ved behandling med vaginalt østrogen opvejer denne mulige risiko.

Fortykket livmoderslimhinde og kræft i livmoderslimhinden

Et nyligt review har undersøgt litteraturen vedrørende forekomst af kræft i livmoderslimhinden i forbindelse med behandling med vaginalt østrogen og fandt samlet ikke en statistisk signifikant korrelation, om end litteraturen ikke var entydig^(8,9). Der sås i Cochrane reviewet dog en højere forekomst af fortykket livmoderslimhinde, hvilket kan være et forstadie til kræft i livmoderslimhinden, ved administration af høje doser østrogen som creme sammenlignet med brug af østrogenring; odds ratio for ring vs. creme 0,36, 95% konfidensinterval 0,14-0,94. Dette svarer til, at risikoen for slimhinde fortykkelse øges fra 46 tilfælde pr. 1000 kvinder, der behandles med østrogen-ring, til 117 tilfælde pr. 1000 kvinder, der behandles med østrogencreme. Denne øgede risiko kan muligvis skyldes, at man i disse studier brugte en højere dosis af creme end det pt. anbefales i klinisk praksis. Der var ikke evidens for, at risikoen i øvrigt var forskellig mellem præparaterne. Der er ikke set en sammenhæng mellem prasteron og fortykkelse eller kræft i livmoderslimhinden, men evidensgrundlaget er begrænset⁽⁴⁾.

Blødning fra skeden, udflåd, underlivssmerter og øvrige bivirkninger

Vaginal behandling med østrogen kan give mere øget blødning fra skeden og udflåd ift. placebo. De væsentligste bivirkninger ved prasteron er udflåd og abnorme cervix smear tests⁽⁴⁾. Der var ikke evidens for øvrige forskelle i forekomst af bivirkninger mellem præparaterne, herunder var forekomst af abdominalsmerter og kvalme ikke forskellig mellem østrogenring og andre administrationsformer i Cochrane reviewet.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Kvinder kan være mere tilbøjelige til at ophøre med behandlingen ved brug af østrogen som gel eller creme i forhold til vaginaltabletter⁽¹⁰⁾. Et registerstudie påviste, at 64% af

kvinder, der blev behandlet med vaginaltabletter, fortsatte behandlingen i mindst fire måneder, mens kun 39% fortsatte behandling med vaginal creme eller gel, og at kvinder, der fik vaginaltabletter, var mere tilbøjelige til at forny recepten. Samlet set havde kvinder, der blev behandlet med vaginaltabletter, en længere behandlingsvarighed: gennemsnitligt 1002 dage for tabletbehandling vs. 787 dage for behandling med gel eller creme. Der kunne dog ikke findes yderligere litteratur, der belyste dette, hvorfor evidensgrundlaget er begrænset.

3.4.3. Kontraindikationer

- Uafklaret vaginalblødning
- Kendt eller tidligere brystkræft, eller mistanke herom
- Kendt eller tidligere kræft i livmoderslimhinden eller mistanke herom
- Kendte eller mistanke om andre østrogenafhængige maligne tumorer
- Udiagnosticeret genitalblødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller aktuel venøs tromboemboli (fx dyb vene trombose, lungeemboli).
- Kendte trombofile sygdomme (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin)
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).
- Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe der ikke er opnået normale laboratorieværdier.
- Porfyri.

Øvrige forsigtighedsregler

Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med østrogen, især:

- leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose
- tromboemboliske forstyrrelser i anamnesen eller risikofaktorer for disse (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogen-afhængige tumorer, f.eks. første grads arvelighed for brystcancer
- hypertension
- leverforstyrrelser (f.eks. leveradenomer)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulær påvirkning
- cholelithiasis
- migræne eller svær hovedpine
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- endometriehyperplasi i anamnesen
- epilepsi
- astma
- otosklerose
- forstyrrelser eller mild forringelse af leverfunktionen
- kolestatisk gulsot i anamnesen

Behandlingen skal ophøre i de tilfælde, hvor der er fundet en kontraindikation, samt i følgende tilfælde:

- Gulsot eller nedsat leverfunktion
- Signifikant forhøjet blodtryk
- Anfald af migrænelignende hovedpiner
- Graviditet.

3.4.4. Interaktioner

Behandling med vaginalindlæg kan være uegnet til patienter i langvarig kortikosteroidbehandling eller til patienter med lidelser, som medfører dårlig hudintegritet (fx Cushings sygdom), da disse patienter kan have vaginal atrofi, som ikke reagerer på hormonbehandling. Latexprodukter (fx kondomer og pessarer) kan beskadiges ved kontakt med prasteront.

3.4.5. Relevante patientpræferencer

De forskellige vaginale østrogen behandlingsformer er ligeværdige ift. effekt, men vaginalindlæg, vaginaltablet eller vagitorie kan foretrækkes, da de er nemmere at dosere frem for creme.

Vaginalindlæg er muligvis ikke egnet til kvinder med vaginal stenose, kort eller meget snæver vagina. Kvinder med meget snæver vagina, vaginal stenose, prolaps og vaginal infektion har større risiko for irritation og sårdannelse i vagina ved brug af estradiol.

3.5. Sammenfatning og rekommandationer

Specialistgruppen vurderer at østrogen som vaginaltablet, vagitorie og vaginalindlæg var ligeværdige i forhold til effekt på vulvovaginal atrofi, havde en sammenlignelig bivirkningsprofil, og at præparaterne generelt tolereres godt. Disse præparater bør derfor være førstevalg.

Der er en mulig øget risiko for fortykkelse af livmoderslimhinden ved brug af østrogencreme, og brugerne er mindre kompatible til creme end til de andre formuleringer. Derfor rekommanderes østrogencreme kun i særlige tilfælde. Der er begrænset viden om langtidsbivirkningerne ved prasteron, hvorfor dette præparat kun er rekommanderet i særlige tilfælde. Det skal bemærkes, at prasteron er underlagt skærpet indberetningspligt ift. bivirkninger. Patientpræferencer kan inddrages i overvejelserne ved valg af behandling.

Vaginal hormonbehandling, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Estradiol	Vaginaltablet 10 µg. Anvendes indledningsvis 5 gange, herefter 2 gange ugentlig	Giver en stabil, lav dosis af lokal østrogen (3 µg estradiol dagligt) , og er let at dosere.

Estradiol	Vaginalindlæg 7,5 µg/24 timer. Skiftes hver 3. måned	Giver en lidt højere dosis af lokal østrogen (7,5 µg estradiol dagligt). Er særligt anvendeligt hvis lavere doseringer af estradiol ikke er tilstrækkelige.
Estriol	Vagitorie 0,5 mg. 2 gange ugentlig	Giver en stabil, lav dosis af lokal østrogen (0,14 mg estriol dagligt) , og er let at dosere.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Estriol	Vaginalcreme 0,5 mg. Anvendes 2 gange ugentlig	Kan anvendes i særlige tilfælde fx hvor vagitorie eller vaginalindlæg ikke er anvendelige. Svær at dosere korrekt.
Prasteron	Vagitorie 6,5 mg dagligt	Kan anvendes i særlige tilfælde fx hvis andre lokale behandlinger ikke har tilstrækkelig effekt.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

4. Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser

4.1. Fokuseret spørgsmål

Når gestagenbehandling er indiceret til behandling af klimakterielle blødningsforstyrrelser (anovulatoriske blødninger), hvilke er da rekommanderet?

4.2. Vurderede lægemidler

Tablet 2. Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser, vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Dienogest	Tablet	2 mg dagligt i 10 dage
Medroxyprogesteronacetat	Tablet	10 mg dagligt i 10 dage
Levonorgestrel	Spiral	Samlet dosis 52 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver 15 µg/24 timer
Levonorgestrel	Spiral	Samlet dosis 19,5 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver 9 µg/24 timer

Levonorgestrel	Spiral	Samlet dosis 13,5 mg, skiftes hvert 3. år. Afgiver 6 µg/24 timer
----------------	--------	--

4.3. Virkningsmekanisme

Blødningsforstyrrelser forekommer hyppigt i årene op til menopausen. Der ses episoder med kraftige og langvarige blødninger vekslende med pletblødninger og langvarige intervaller mellem blødningerne. Årsagen er oftest anovulatoriske cykli, som medfører varierende og langvarig østrogenpåvirkning af endometriet samt manglende stabilisering og afstødning af slimhinden, på grund af den utilstrækkelige gestagenpåvirkning.

Gestagener er syntetiske præparater, som erstatter det naturlige hormon progesterons effekt, der får slimhinden til at gå fra proliferativ til sekretorisk fase. Gestagen som tabletbehandling (dienogest og medroxyprogesteronacetat) nedsætter den endogene produktion af estradiol og undertrykker derved estradiols prolifererende effekt på endometriet, hvorved blødningsmængden mindskes. Tabletbehandling gives typisk i 7-10 dage med behandlingsstart på cyklusdag 15-19. Når gestagenpåvirkningen ophører efter tabletbehandlingen, afstødes endometriet som en bortfaldsblødning.

Gestagen som intrauterint indlæg (gestagenspiral) virker ved at medføre atrofi af endometriet, med decidualisering af stroma og inaktivering af cylinderepitelet, hvilket mindsker blødningsmængden.

Særligt om dosering af gestagenspiraler

De intrauterine indlæg (gestagenspiraler) findes som tre doseringer. Det samlede indhold af levonorgestrel er 52 mg i Mirena® hhv. 19,5 mg i Kyleena®, og begge er registreret til fem års anvendelse. Jaydess® indeholder 13,5 mg levonorgestrel og er registreret til tre års anvendelse. Spiralerne afgiver på 24 timer gennemsnitligt over brugsperioden hhv. 15 µg levonorgestrel (Mirena®)⁽¹¹⁾, 9 µg levonorgestrel (Kyleena®)⁽¹²⁾ og 6 µg levonorgestrel (Jaydess®)⁽¹³⁾. Der er dog betydelige variationer i løbet af anvendelsesperioden, idet der frigives større mængder gestagen i de første måneder til år efter oplægning end i de sidste år af brugsperioden. Eksempelvis afgiver spiraler med 52 mg levonorgestrel under det første års anvendelse 20 µg levonorgestrel pr. 24 timer, hvorfor denne dosis ofte er angivet af producenten.

4.4. Evidensgennemgang

Der er i denne sektion taget udgangspunkt i relevante Cochrane reviews. I begge disse reviews blev det bemærket, at kvaliteten af evidensgrundlaget var lav eller meget lav. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 21/12 2019 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

Cochrane reviews:

- Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Gestagene or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015
- Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2019

4.4.1. Effekt

Blødningskontrol

Dienogest er i Danmark markedsført til endometriose og anvendes således i klinisk praksis *off label* til blødningsforstyrrelser. Der foreligger ikke randomiserede kontrollerede undersøgelser af dienogest som monoterapi vs. placebo eller vs. hhv. gestagenspiral eller medroxyprogesteronacetat.

Der findes ikke randomiserede kontrollerede studier af medroxyprogesteronacetat vs. placebo⁽¹⁴⁾. Der findes dog randomiserede studier, der undersøger effekten ift. andre behandlingstyper, herunder tranexamsyre, gestagenspiral, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og kombinationspræparatet p-ring som anvendes til kontraception. Medroxyprogesteronacetat var mindre effektivt end de andre lægemidler. Evidensgrundlaget var sparsomt, og evidensgraden var lav.

Omfanget af menstruationsblødning kan måles med forskellige metoder. Guldstandard er en teknik, hvor man måler indholdet af blod i brugte hygiejnebind eller lignende, hvilket kan kvantificere blødningen³. Desuden anvendes hyppigt "pictorial blood assessment chart" (PBAC), som er et skema med piktogrammer, der viser forskellige blødningsmængder ved brug af hygiejnebind og tamponer, og som giver forskellige pointsatser. Skemaet, som udfyldes af kvinderne i forbindelse med menstruationen, giver en semikvantitativ angivelse af blødningskontrol, når pointene lægges sammen. For kvinder med "normale" menstruationer kan PBAC være omkring 60, mens de ved kraftig menstruationsblødning kan være 185 point eller derover.

Medroxyprogesteron givet 10 dage i hver cyklus var mindre effektivt end gestagenspiral i forhold til at reducere blødningsmængden^(14,15). Efter interventionen var den semikvantitative PBAC score reduceret med 49.3 points (95% konfidensinterval 69,91 til 28,69 point) blandt kvinder behandlet med gestagenspiral i forhold til kvinder behandlet med medroxyprogesteron. Ved brug af gestagenspiral vs. medroxyprogesteronacetat *eller* norethisteron givet 21 dage om måneden fik i alt 55 kvinder ud af 60 reduceret blødningsmængden til under 80 mL ved anvendelse af gestagenspiral, mens kun 41 kvinder ud af 60 oplevede en tilsvarende reduktion ved brug af gestagentablet (OR 0,23, 95% konfidensinterval 0,09 til 0,57). Ved sammenligning af PBAC score efter 6 måneders behandling havde kvinder behandlet med gestagentablet gennemsnitlig en PBAC score der var

³ <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-020-0887-y/figures/2>

21,42 point højere (95% konfidensinterval 14,24 til 28,6 point) sammenlignet med gestagenspiral. Ved brug af gestagenspiral vs. placebo eller ingen behandling var PBAC 99,5 point lavere (95% konfidensinterval -115,75 til -83,25 point) i gruppen der fik gestagenspiral, efter 6 måneders behandling⁽¹⁵⁾.

Head-to-head sammenligning af de tre gestagenspiraler i et multicenter fase 3-studie påviste lidt færre dage med vaginal blødning ved brug af spiral med 52 mg levonorgestrel, (Mirena®) i forhold til anvendelse af de to andre gestagenspiraler⁽¹⁶⁾. Andelen af kvinder med amenoré i begyndelsen hhv. slutningen af den tre-årige studieperiode kan ses i Tabel 3. Der kunne ikke findes litteratur, der belyste andre forskelle mellem præparaterne ift. relaterede kliniske outcomes.

Tabel 3. Andel af kvinder med amenoré efter seks måneder til tre års behandling med gestagenspiral.

	Procentdel med amenoré efter seks måneders behandling	Procentdel med amenoré efter tre års behandling
Gestagenspiral 52 mg/5 år (Mirena)	5,9%	23,6%
Gestagenspiral 19,5 mg/ 5 år (Kyleena)	6,1%	18,9%
Gestagenspiral 13,5 mg/ 3 år (Jaydess)	2,7%	12,7%*

*Klinisk signifikant lavere procentsats end for gestagenspiral 52 mg (Mirena®) efter tre års behandling.

4.4.2. Bivirkninger

Venøse og arterielle tromboemboliske events

Der foreligger ikke studier, der sammenligner brug af gestagenpræparaterne ift. forekomst af tromboembolisk sygdom, når de anvendes for blødningsforstyrrelser. Der findes sammenlignende data fra anvendelse af gestagenpræparater i kontraceptivt øjemed.

Et dansk registerstudie fandt at den relative risiko for venøs tromboemboli var ca. 40% reduceret blandt brugere af gestagenspiral (RR 0,6, 95% konfidensinterval 0,4-0,8) i forhold til kvinder, der ikke anvendte hormonal kontraktion.⁽¹⁷⁾ Et review fra 2018⁽¹⁸⁾ fandt overordnet en ca. 162% øget association til tromboembolisk sygdom ved brug af medroxyprogesteron injektion som prævention (RR 2,62, 95% konfidensinterval 1,74-3,94) og en overordnet ca. 47% reduceret risiko for tromboembolisk sygdom ved brug af gestagenspiral (RR 0,53, 95% konfidensinterval 0,32-0,89).

Der er således moderat evidens for, at gestagenspiral *ikke* er associeret til øget forekomst af tromboembolisk sygdom, hvorimod det er muligt, men ikke tilstrækkeligt belyst,

at medroxyprogesteronacetat kan øge risikoen for tromboembolisk sygdom, når det anvendes for blødningsforstyrrelser. Det er ikke belyst om dienogest kan øge risikoen for tromboembolisk sygdom, når det anvendes for blødningsforstyrrelser.

Depression

Der foreligger ikke studier, der sammenligner brug af gestagenpræparaterne ift. forekomst af depression, når de anvendes for blødningsforstyrrelser. Der findes sammenlignende data fra anvendelse af gestagenpræparater i kontraceptivt øjemed.

Flere registerstudier finder en mulig association mellem gestagentypen og/eller administrationsvejen og depression, når gestagen anvendes i kontraceptivt øjemed. Et dansk registerstudie fandt at brugere af systemisk gestagen som prævention, havde en 30% højere risiko for at modtage medicinsk behandling for depression; for gestagenspiral en 40% risikoforøgelse (RR 1,40 95% konfidensinterval 1,31-1,42), og for medroxyprogesteron-injektion en 170% risikoforøgelse (RR 2,70 95% konfidensinterval 2,45-2,87), begge vs. kvinder, der ikke brugte hormonel kontraception⁽¹⁹⁾.

Specialistgruppen vurderer at gestagenspiral og medroxyprogesteronacetat er associeret til en øget forekomst af depression, når præparaterne anvendes som kontraception. Det er muligt, men ikke direkte belyst, hvorvidt præparaterne er associeret med en højere risiko for depression, når de anvendes for blødningsforstyrrelser i klimakterie og menopause.

Brystkræft, æggestokkræft og kræft i livmoderslimhinden

Der foreligger ikke studier, der sammenligner brug af præparaterne direkte, når de anvendes for blødningsforstyrrelser ift. forekomst af bl.a. brystkræft og æggestokkræft. Der findes sammenlignende data fra anvendelse af gestagenpræparater i kontraceptivt øjemed. Et stort dansk registerstudie fandt, at der var en 21% øget risiko for udvikling af brystkræft blandt kvinder, der anvendte gestagenspiral (RR 1,21, 95% konfidensinterval 1,11-1,33)⁽²⁰⁾. Dette svarer til 16 yderligere tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år. I det samme studie sås der ingen association mellem medroxyprogesteron-injektion og udvikling af brystkræft.

Et andet registerstudie fra samme arbejdsgruppe fandt ingen korrelation mellem gestagen-baseret kontraception og ovariecancer⁽²¹⁾. Anvendelse af gestagenspiraler i forbindelse med klimakterie og menopause er i nogle randomiserede kliniske studier påvist at beskytte imod endometriehyperplasi⁽²²⁾.

Øvrige bivirkninger

Cochrane reviewet fra 2019 fandt ingen forskelle på medroxyprogesteron og gestagenspiral ift. forekomst af underlivssmerter, vaginit, hovedpine, urinvejsinfektioner og forhøjet blodtryk. Dette var dog kun på baggrund af ét randomiseret klinisk studie⁽¹⁴⁾. Gestagetabletter var forbundet med en 89% lavere forekomst af brystømhed end gestagenspiral (OR 0,11 (95% konfidensinterval 0,03 til 0,46).

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der kunne ikke findes studier, der sammenligner forekomst af behandlingsophør, når præparaterne anvendes for blødningsforstyrrelser.

4.4.3. Kontraindikationer

- Uafklaret vaginalblødning
- Kendt eller tidligere brystkræft, eller mistanke herom
- Kendt eller tidligere kræft i livmoderslimhinden eller mistanke herom
- Kendte eller mistanke om andre østrogenafhængige maligne tumorer
- Udiagnosticeret genitalblødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller aktuel venøs tromboemboli (fx dyb vene trombose, lungeemboli).
- Kendte trombofile sygdomme (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin)
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).
- Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe der ikke er opnået normale laboratorieværdier.
- Porfyri

For gestagenspiraler herudover:

- Aktuel eller recidiverende underlivsinfektion (inkl. cervicitis og vaginale infektioner)
- Infektion efter abort inden for de seneste 3 måneder
- Cervikal dysplasi
- Fibromer i uterinkaviteten eller anden anatomisk variation, der kan vanskeliggøre korrekt placering i uterus.
- Polypper i uterus
- Postpartum endometritis

Øvrige forsigtighedsregler

Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med østrogen, især:

- leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose
- tromboemboliske forstyrrelser i anamnesen eller risikofaktorer for disse (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogen-afhængige tumorer, f.eks. første grads arvelighed for brystcancer
- hypertension
- leverforstyrrelser (f.eks. leveradenomer)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulær påvirkning
- cholelithiasis
- migræne eller svær hovedpine
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- endometriehyperplasi i anamnesen
- epilepsi
- astma
- otosklerose
- forstyrrelser eller mild forringelse af leverfunktionen
- kolestatisk gulsot i anamnesen

Behandlingen skal ophøre i de tilfælde, hvor der er fundet en kontraindikation, samt i følgende tilfælde:

- Gulsot eller nedsat leverfunktion
- Signifikant forhøjet blodtryk
- Anfald af migrænelignende hovedpiner
- Graviditet.
- Kønshormonafhængige maligne tilstande.
- Graviditet eller mistanke om graviditet.
- Aktiv venøs trombose
- Aktuell eller tidligere alvorlig leversygdom, hvis levertal ikke siden er normaliserede.
- Udiagnosticeret vaginalblødning

4.4.4. Interaktioner

Nevirapin, bosentan, kraftige CYP3A4-induktorer som phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, rifampicin og rifabutin samt naturlægemidler indeholdende perikon kan øge metaboliseringshastigheden af gestagener og muligvis medføre terapivigt.

Samtidig brug af kendte CYP3A4-hæmmere kan nedsætte metaboliseringen og dermed øge plasmakoncentrationen af gestagener og medføre bivirkninger, fx: antifungale azoler (fx itraconazol og fluconazol), cimetidin, verapamil, makrolider (fx erythromycin, clarithromycin og roxithromycin), diltiazem, proteasehæmmere (fx ritonavir, saquinavir og nelfinavir), antidepressiva (fx nefazodon, fluvoxamin og fluoxetin) og grapefrugtjuice.

4.4.5. Relevante patientpræferencer

Tabletter med medroxyprogesteron anvendes som 10 mg dgl. i 10 dage, og når gestagenpåvirkningen ophører efter de 10 dage, afstødes endometriet som en bortfaldsblødning. Behandlingen kan evt. gentages efter 2-4 uger. Tabletter med dienogest anvendes ved blødningsforstyrrelser *off label*, og kan bruges som 2 mg dgl. i 10 dage, eller som 2 mg kontinuerligt.

En gestagenspiral oplægges af en erfaren sundhedsperson, der er oplært i proceduren. Gestagenspiraler oplægges som led i en gynækologisk undersøgelse i uterinkaviteten efter anvisningerne på produktet. Mirena® kan anvendes i 5 år efter oplæggelse ligesom Kyleena®, hvor Jaydess® kun kan anvendes i 3 år efter oplæggelse. Der kan være lettere og mindre smertefuld oplægning af de to spiraltyper med mindst hormon (Kyleena® og Jaydess®)⁽¹⁶⁾ særligt blandt kvinder, der ikke har født⁽¹⁶⁾.

4.5. Sammenfatning og rekommandationer

Effekten af medroxyprogesteron og dienogest er ikke undersøgt ift. placebo ved blødningsforstyrrelser. For gestagenspiraler findes der kun ét randomiseret klinisk studie, som dog påviser en markant effekt. Det kan således ud fra evidensgrundlaget være svært

konkret at dokumentere en gavnlig effekt ift. bivirkninger ved gestagenbehandling sammenholdt med ingen behandling. I klinisk praksis omfatter alternativerne til gestagenbehandling eksempelvis behandling med tranexamsyre, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller operative indgreb af større eller mindre omfang. Såfremt kraftige blødningsforstyrrelser ikke behandles, kan de være særdeles alvorlige og i sjældne tilfælde livstruende grundet tab af blodvolumen.

Forekomst af alvorlige bivirkninger ved anvendelse af dienogest og medroxyprogesteronacetat er sparsomt belyst. Gestagenspiraler har den mest veldokumenteret effekt på blødningsforstyrrelser, samt for bivirkningsprofil. I registerstudier er brug af gestagenspiral forbundet med lavere risiko for tromboembolisk sygdom i forhold til kvinder, der ikke anvender hormonal kontraktion. Der er en mulig sammenhæng mellem brug af gestagenspiral og forekomst af 16 flere tilfælde af brystkræft pr. 100.000 person-år. Gestagenpræparater, herunder både gestagenspiral og medroxyprogesteronacetat er i nogle studier af kontraktion associeret til højere forekomst af depression.

Specialistgruppen vurderer at der er moderat evidens for, at gestagenspiral med 52 mg levonorgestrel giver bedre blødningskontrol end tabletbehandling, med få alvorlige systemiske bivirkninger. Ud fra et klinisk og praktisk perspektiv, kan medroxyprogesteron tablet anvendes ved behov for kortvarig behandling af akutte kraftige blødningsepisoder i den perimenopausale periode (få måneder).

De to typer gestagenspiral med lavere hormonindhold, hhv. 19,5 og 13,5 mg levonorgestrel, har også en effekt på blødningsforstyrrelser, men effekten er lavere. Derfor rekommanderes disse gestagenspiraler kun i særlige tilfælde til. Dienogest som behandling af blødningsforstyrrelser er *off label*, og evidens for både virkning og bivirkninger er meget sparsom, hvorfor det kun rekommanderes i særlige tilfælde.

Andre faktorer så som patientpræferencer kan inddrages i overvejelserne ved valg af behandling.

Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Levonorgestrel	Samlet dosis 52 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver i gennemsnit 15 µgram/24 timer	Meget effektivt til reduktion af blødningsmængden. Er særligt egnet ved langvarige blødningsforstyrrelser, og samtidigt ønske om kontraktion.
Medroxyprogesteronacetat	Tablet 10 mg dagligt i 10 dage	Giver reduktion af blødningsmængden. Er særligt egnet ved behov for kortvarig behandling af kraftige blødningsepisoder, eller hvis gestagenspiral er kontraindiceret.

Rekommanderet i særlige tilfælde		
Dienogest	Oral tablet 2 mg dagligt. Tages i 10 dage	Sparsom dokumentation for effekt på blødningsforstyrrelser. Præparatet er <i>off label</i> til blødningsforstyrrelser.
Levonorgestrel	Samlet dosis 19,5 mg, skiftes hvert 5. år. Afgiver i gennemsnit 9 µgram/24 timer	Giver nogen reduktion af blødningsmængden. Kan være lettere at lægge op hos kvinder, der ikke har født end spiral med 52 mg levonorgestrel.
Levonorgestrel	Spiral 13,5 mg. Afgiver gennemsnitligt over brugsperioden 6 µg levonorgestrel/24 timer*. Skiftes hvert 3. år	Giver nogen reduktion af blødningsmængden. Kan være lettere at lægge op hos kvinder, der ikke har født end spiral med 52 mg levonorgestrel.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

Hormonbehandling mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener

4.6. Fokuseret spørgsmål 1: Systemisk østrogen i kombination med gestagen som kontinuerlig behandling

Når systemisk østrogen i kombination med gestagen er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *med* livmoder, hvilke er da rekommanderet?

4.7. Vurderede lægemidler

Tabel 4. Systemisk østrogen i kombination med gestagen som kontinuerlig behandling, vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol, norethisteronacetat	tablet	1 + 0,5 mg
Estradiol, norethisteronacetat	tablet	2 + 1 mg

Estradiol, drospirenon	tablet	1 + 2 mg
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50 + 170 µg / 24 timer
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1 + 2,5 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1 + 5 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2 + 5 mg

4.8. Virkningsmekanisme

Tilskud af østrogen i klimakterie og menopause erstatter kvindens stærkt reducerede endogene produktion af østrogen og har både systemiske effekter samt lokale effekter i vulva og vagina. Der tilføres supplerende gestagener for at modvirke endometriehyperplasi, og forebygge blødningsforstyrrelser, hvilket samtidig øger risikoen for visse gestagenrelaterede bivirkninger. Enkelte observationelle studier har vist, at gestagen som enkeltstof også i nogen grad kan lindre klimakterielle symptomer⁽²³⁾

Der er sparsom evidens for de konkrete ækvipotente doser af de forskellige præparater. For perorale præparater vurderes det at estradiol (og estradiolvalerat) 2 mg som tablet vurderes således at være ækvipotent med konjugeret østrogen tablet 0,625 mg, som pt. ikke markedsføres i Danmark, men er anvendt i en stor del af de randomiserede kliniske studier af østrogenbehandling i klimakterie og menopause. For transdermale præparater gælder, at Australian Menopause Society foreslår at anse depotplaster 25 og 37,5 µg/døgn som værende lavdosis præparater, mens depotplaster 50 µg anses for at være medium dosis, og depotplaster 75 og 100 µg anses som højdosis behandling. Endocrine Society i USA anser kutanspray 1,53 mg/dosis (21 µg optages systemisk) som ækvipotent med lavdosis-præparater, hvis der gives en enkelt dosis.

Lavdosis østrogen omfatter således ≤ 1 mg tablet estradiol, estriol eller estradiolvalerat, og $\leq 37,5$ µg estradiolplaster, hvilket i international litteratur kan sidestilles med ≤ 0.3 mg konjugeret østrogen⁽²⁴⁾.

4.9. Evidensgennemgang

Der er i denne sektion taget udgangspunkt i relevante Cochrane reviews, og relevante guidelines fra the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) samt The Endocrine Society, og North American Menopause Society (NAMS). Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 21/12 2019 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

Cochrane reviews:

- Marjoribanks et al, Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review), 2017
- MacLennan et al, Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (Review), 2004

Guidelines og litteratur-sammenfatninger:

- Stuenkel et al 2015: Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM
- Sarri et al, Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG 2017
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2018

4.9.1. Effekt**Vasomotoriske gener**

Hormonbehandling med østrogen eller østrogen/gestagen er den mest effektive behandling af vasomotoriske symptomer set i forhold til alle andre kendte farmakologiske og ikke-farmakologiske behandlingsmuligheder^(25,26). Et Cochrane review af oral hormonbehandling vs. placebo fra 2004 fandt, at oral hormonbehandling med østrogen og gestagen medførte cirka 18 færre hede-svedeture om ugen vs. placebo (vægtet minimumsforskel -17,92, 95% konfidensinterval -22,86 til -12,99), hvilket også kan udtrykkes som en 75% reduktion af hyppigheden af hede-svedeture (95% konfidensinterval 64,3 % til 82,3 %) ift. placebo⁽²⁷⁾. En metaanalyse fandt ingen forskelle ift. præparattype, mens en nyere netværks-metaanalyse fandt, at transdermal behandling havde den højeste sandsynlighed for at være den mest effektive behandling ift. blandt andet placebo og oral hormonbehandling⁽²⁶⁾. Denne type beregning er dog svær at omsætte til et klinisk brugbart estimat og mangler yderligere evidensunderbygning, før man kan vide med sikkerhed, om transdermal behandling er mere effektiv end oral behandling.

Et ældre, ikke-systematisk review fandt, at både effekt og omfang af bivirkninger er relateret til dosis af østrogen, hvor lav dosis både giver mindre grad af symptomlindring, og mindre grad af bivirkninger⁽²⁸⁾, idet omfanget af symptomreduktion efter 12 uger i gennemsnit var ca. 38% for placebo, 63% for lavdosis systemisk østrogen og 83% for standarddosis systemisk østrogen. Der kunne i øvrigt ikke findes studier, der belyste forskelle i effektivitet mellem de forskellige præparater.

4.9.2. Bivirkninger**Venøse og arterielle tromboemboliske events**

Et Cochrane review fra 2017 med 22 randomiserede kliniske studier og registerstudier, der inkluderede med i alt 43.637 postmenopausale kvinder, fandt en øget risiko for tromboemboliske events ved brug af hormonbehandling i menopausen. Blandt raske kvinder uden kendt hjerte-karsygdom øgede hormonbehandling med kontinuerlig østrogen og gestagen risikoen for cerebrovaskulær sygdom, venøs tromboembolisk sygdom og koronare events, med hhv. 46%, 328% og 89%. Den absolutte og relative risikoforøgelse kan ses i Tabel 5. Blandt kvinder med kendt kardiovaskulær sygdom, øgede hormonbehandling risikoen for tromboemboliske events yderligere. Da langt størstedelen af deltagerne i

disse studier var over 60 år, er der dog begrænset viden om bivirkningsprofilen for kvinder mellem 50-59 år, som er den gruppe, der oftest overvejer hormonbehandling for klimakterielle gener.

Gestagenindhold

Et registerstudie fra 2012 fandt, at risikoen for tromboembolisk sygdom var forhøjet med 167% ved brug af orale præparater med østrogen og medroxyprogesteron, vs. ingen hormonbehandling (RR 2,67, 95% konfidensinterval 2,25 til 3,17), hvilket var højere end den associerede risikoforøgelse på 91% for brug af østrogen i kombination med norethisteron eller levonorgestrel. I absolutte tal svarer dette til, at 1 ud af 250 brugere af medroxyprogesteronacetat blev indlagt med lungeemboli over en femårig periode, hvor tallet for brugere en kombination med norethisteronacetat var 1 ud af 390⁽²⁹⁾.

Der kunne ikke findes studier, der belyste risikoen for tromboembolisk sygdom ved brug af drospirenon i klimakterie og menopause. Data fra brug af drospirenon som kontræception har påvist en association med 58% øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom ift. brug af levonorgestrel (RR 1,58, 95% konfidensinterval 1,12-2,14)⁽³⁰⁾. Det er dog usikkert, hvorvidt dette kan ekstrapoleres ift. brug i menopausen.

Tabel 5: Tromboemboliske events ved brug af østrogen og gestagen i kombination. Modificeret fra Cochrane review, Marjoribanks et al, 2007. Evidensgraden for alle bivirkningerne er moderat. *95% konfidensintervaller i parentes.

Bivirkning	Baggrundsrisiko (placebo)	Absolut risiko*, Hormonbehandling med østrogen og gestagen	Relativ risiko*, Hormonbehandling med østrogen og gestagen
Cerebrovaskulær sygdom (stroke), middel opfølgningstid 3 år	6 ud af 1000	8 ud af 1000 (6-12)	46% risikoforøgelse RR 1,46 (1,02-2,09)
Venøs tromboembolisk sygdom (dyb venetrombose eller lungeemboli), middel opfølgningstid 1 år	2 ud af 1000	7 ud af 1000 (4-11)	328% risikoforøgelse RR 4,28 (2,49-7,34)
Koronare events (myokardieinfarkt eller hjertelateret død), middel opfølgningstid 1 år	2 ud af 1000	4 ud af 1000 (3-7)	89% risikoforøgelse RR 1,89 (1,15-3,10)

Administrationsvej

En meta-analyse af observationelle studier fandt, at den associerede risiko for venøs tromboembolisk sygdom var øget for oral vs. transdermal administrationsvej, særligt mht. forekomst af dyb venetrombose (Tabel 6). Dette tilskrives delvist en mindre grad af first-pass metabolisme i leveren og deraf afledte systemiske effekter. Der var ingen forskel på forekomst af myokardieinfarkt (MI)⁽³¹⁾. Et nyligt dansk registerstudie fandt ligeledes en

øget risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (slagtilfælde) ved brug af oral HT, men en 18% reduceret risiko ved brug af transdermal østrogen som monoterapi (RR 0,82, 95% konfidensinterval 0,69–1,22).

Specialistgruppen vurderer at der er en mulig klinisk betydende reduceret risiko for tromboembolisk sygdom ved anvendelse af kombinationspræparater med norethisteron i forhold til særligt præparater med medroxyprogesteron. Herudover kan transdermal hormonbehandling give en mindre risiko for tromboemboli end peroral hormonbehandling. Transdermal hormonbehandling er dog væsentligt dyrere end tabletter, og da den reducerede risiko kun er set i observationelle studier, kan konfounding ikke udelukkes.

Tabel 6: Tromboemboliske events ved brug af oral vs. transdermal hormonbehandling. Tal adapterede fra Mohammed et al, 2015. * 95% konfidensintervaller i parentes. Alle data er fra observationelle studier. RR = relativ risiko

Bivirkning	Oral vs. transdermal behandling med østrogen eller østrogen-gestagen
Venøs tromboembolisk sygdom	63% risikoforøgelse RR 1,63 (1,40-1,90)
Dyb venetrombose	109% risikoforøgelse RR 2,09 (1,35-3,23)
Cerebrovaskulær sygdom	23% risikoforøgelse RR 1,23 (1,03-1,48)
Myokardieinfarkt	Ikke statistisk signifikant risikoforøgelse

Dosis

Flere registerstudier finder association mellem dosis af både oral og transdermal østrogen og bivirkninger, herunder forekomst af tromboembolisk sygdom⁽³²⁾. Der er dog ikke foretaget en relevant metaanalyse af data, og studierne var ikke konsistente ift. resultater. Der er almen klinisk konsensus om, at lavdosis østrogen bør være førstevalget⁽³³⁾.

Brystkræft og æggestokkræft samt kræft i livmoderslimhinden

Cochrane reviewet af Marjoribanks et al fra 2017 fandt på baggrund af randomiserede kliniske forsøg, at tilskud med østrogen og gestagen øger risikoen for brystkræft fra 19 tilfælde pr 1000 til 24 (20-30) pr 1000⁽³⁴⁾. Dette understøttes af Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 2019, med data fra 58 studier herunder 143.887 postmenopausale kvinder med brystkræft (cases) og 424.972 postmenopausale kvinder, der ikke udviklede brystkræft (kontroller). Man fandt, at alle typer systemisk østrogen tilskud i klimakterie og menopause var associeret med øget risiko for brystkræft, samt at risikoen var højest for kvinder, der fik østrogen-gestagen tilskud ved kontinuerlig oral eller transdermal dosering af gestagen og ved brug i mere end fire år⁽³⁵⁾. Ved ti års hormonbehandling blev den associerede risiko fordoblet. Der var ikke forskel på risikoen i relation til administrationsvej (oral/transdermal) eller ift. typen af gestagen. Absolutte og relative risici for forskellige behandlingstyper er angivet i tabel 7.

Østrogen og østrogen-gestagen tilskud i klimakterie og menopause er i observationelle studier forbundet med en 37% øget risiko for æggestokkræft (RR 1,37, 95% konfidensinterval 1,29 til 1,46)^(36,37). Dette svarer i absolutte tal ved fem års behandling med start ved 50-års alderen til forekomst af ét ekstra tilfælde af æggestokkræft pr. 1000 brugere af østrogen/gestagenbehandling sammenlignet med ikke-brugere. Der er i litteraturen ikke belyst forskelle i den associerede risiko ift. dosering, gestagentype eller administrationsvej. Absolutte og relative risikotal for forskellige behandlingstyper er angivet i tabel 7.

En meta-analyse af registerstudier fandt ikke en øget risiko for kræft i livmoderslimhinden ved kontinuerlig behandling med østrogen i kombination med gestagen⁽³⁸⁾. Der er i øvrigt ikke belyst forskelle ift. dosering, gestagentype eller administrationsvej⁽³⁹⁾.

Tabel 7: Forekomst af kræftsygdom ved brug af østrogen og gestagen i kombination. Tal er tilpassede fra Marjoribanks et al 2017, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019 og Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015. RR = relativ risiko

Bivirkning	Baggrundsrisiko: Placebo eller ingen hormonbehandling (%)	Absolut risiko, Hormonbehandling med østrogen og gestagen (95% konfidensinterval)	Relativ risiko, Hormonbehandling med østrogen og gestagen (95% konfidensinterval)
Brystkræft, Cochrane 2017, opfølgningstid 7,1 år	19 ud af 1000 (1,9%)	24 ud af 1000 (20 til 30)	27% risikoforøgelse RR 1,27 (1,03 til 1,56)
Brystkræft, Lancet 2019, incidens i alderen 50-69 år	63 ud af 1000 (6,3%)	Incidens ved 5 års hormonbehandling med start i 50-års alderen: Kontinuerlig behandling: 83 ud af 1000 svt. 8,3% Sekvensbehandling: 77 ud af 1000 svt. 7,7%.	Relativ risiko ved 5-9 års behandling, <i>under</i> behandling: 97% risikoforøgelse, RR 1,97 (1,90–2,04) Relativ risiko ved 5-9 års behandling, <i>efter</i> behandlingen er ophørt: 21% risikoforøgelse, RR 1,21 (1,14–1,29)
Æggestokkræft, Lancet, 5-års incidens ved behandlingsstart i alderen 50-54 år	1,2 ud af 1000 (0,12%)	1,72 ud af 1000 (32 til 46), ved 5 års brug af hormonbehandling	37 % risikoforøgelse RR 1,37 (1,26 til 1,48)

Øvrige bivirkninger

Brystspændinger, hovedpine, vægtøgning, blødningsforstyrrelser og humørsvingninger

Cochrane reviewet fandt, at kvinderne i placebogruppen samlet set oplevede færre bivirkninger end kvinder behandlet med østrogen/gestagen⁽²⁷⁾, heriblandt brystspændinger, blødningsforstyrrelser, ødemer og humørsvingninger. Data for bivirkninger kunne dog ikke opgøres i en meta-analyse. Et review fra 2005 fandt desuden, at lavdosis systemisk østrogen var associeret med omtrent en halvering i forekomst af brystspændinger og blødningsforstyrrelser ift. standarddosis systemisk østrogen⁽⁴⁰⁾. Der kunne ikke findes litteratur, der i øvrigt belyste forskelle mellem præparater ift. disse outcomes. Drospirenon anvendt som kontraception giver mindre tendens til vægtstigning end andre gestagener⁽⁴¹⁾.

Forhøjet blodtryk

Det er usikkerhed om hvorvidt østrogen og østrogen-gestagen tilskud har en samlet positiv eller negativ effekt på blodtrykket⁽⁴²⁾. Der er begrænset viden om betydningen af administrationsvej, dosis og gestagentypen. Enkelte randomiserede kliniske studier har påvist en lille reduktion i blodtryk ved brug af transdermal behandling vs. oral behandling. Drospirenon i kombination med østrogen er påvist at reducere det systoliske og diastoliske blodtryk vs. placebo ved anvendelse blandt postmenopausale kvinder med hypertension⁽⁴³⁾, men head-to-head studier, der sammenligner med kombination af østrogen og andre gestagener, findes ikke.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Overordnet set fandt Cochrane reviewet fra 2017, at der ikke var forskel på behandlingsophør blandt kvinder, der fik hormonterapi vs. placebo⁽³⁴⁾. Der kunne ikke findes litteratur, der belyste forskelle mellem præparater ift. tendens til behandlingsophør.

4.9.3. Kontraindikationer

- Uafklaret vaginalblødning
- Kendt eller tidligere brystkræft, eller mistanke herom
- Kendt eller tidligere kræft i livmoderslimhinden eller mistanke herom
- Kendte eller mistanke om andre østrogenafhængige maligne tumorer
- Udiagnosticeret genitalblødning.
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Tidligere eller aktuel venøs tromboemboli (fx dyb vene trombose, lungeemboli).
- Kendte trombofile sygdomme (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin)
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).
- Akut leversygdom eller leversygdom i anamnesen, så længe der ikke er opnået normale laboratorieværdier.
- Porfyri.

Øvrige forsigtighedsregler

Patienten skal overvåges grundigt, såfremt nogle af følgende tilstande er til stede, har været til stede tidligere og/eller har været forværret under graviditet eller tidligere hormonbehandling. Det skal tages i betragtning, at disse tilstande kan fremkomme igen eller forværres under behandling med østrogen, især:

- leiomyom (uterusfibromer) eller endometriose
- tromboemboliske forstyrrelser i anamnesen eller risikofaktorer for disse (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogen-afhængige tumorer, f.eks. første grads arvelighed for brystcancer
- hypertension
- leverforstyrrelser (f.eks. leveradenomer)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulær påvirkning
- cholelithiasis
- migræne eller svær hovedpine
- systemisk lupus erythematosus (SLE)
- endometriehyperplasi i anamnesen
- epilepsi
- astma
- otosklerose
- forstyrrelser eller mild forringelse af leverfunktionen
- kolestatisk gulsot i anamnesen

Behandlingen skal ophøre i de tilfælde, hvor der er fundet en kontraindikation, samt i følgende tilfælde:

- Gulsot eller nedsat leverfunktion
- Signifikant forhøjet blodtryk
- Anfald af migrænelignende hovedpiner
- Graviditet.

4.9.4. Interaktioner

- Ritonavir, nevirapin, bosentan samt potente CYP3A4-inducerende lægemidler som fx carbamazepin, phenytoin og visse antibiotika (bl.a. rifampicin og rifabutin), modafinil samt naturlægemidler indeholdende perikon øger ved enzyminduktion metaboliseringshastigheden af østrogener.
- Østrogenbehandling kan desuden medføre reduktion af frit thyroxin samt øgning af TSH hos hypothyroide kvinder i behandling med levothyroxin. Dosisjustering kan være nødvendig.
- Rygning øger leverens metabolisme af orale østrogener.

4.9.5. Relevante patientpræferencer

Tabletter med østrogen og gestagen indtages dagligt. Depotplaster påføres på ren, tør og ubeskadiget hud, og skiftes 2 gange ugentligt.

4.10. Sammenfatning og rekommandationer

Østrogen i kombination med gestagen såvel som østrogen som monoterapi reducerer hyppigheden af hede-svedeture med cirka 75%. Hormonbehandling øger dog risikoen for alvorlige bivirkninger. Både virkningen og bivirkningsprofilen er dosisrelateret, således at høje doser er mest effektive, men også forbundet med flest alvorlige bivirkninger. Transdermale præparater er i observationelle studier forbundet med mindre risiko for tromboemboliske komplikationer, hvilket dog ikke er efterprøvet i randomiserede kliniske undersøgelser.

Blandt kvinder uden kendt hjerte-karsygdom øgede 1 års hormonbehandling med kontinuerlig østrogen og gestagen risikoen for koronar sygdom fra ca. 2 pr 1000 til ca. 3-7 pr 1000 og risikoen for venøs tromboembolisme fra 2 pr 1000 til 4-11 pr 1000. Risikoen for cerebrovaskulær sygdom blev efter 3 års brug øget fra 6 pr 1000 til 6-12 pr 1000). Desuden var kombinationspræparater med drospirenon eller medroxyprogesteron forbundet med højere risiko for tromboemboliske komplikationer ift. norethisteronacetat i registerstudier.

Randomiserede kliniske undersøgelser såvel som registerstudier finder, at fem års brug af østrogen og kontinuerlig gestagen er associeret til, at yderligere én ud af 50 kvinder får brystkræft. For østrogen og sekventiel gestagen er det én ud af 70 kvinder. Ved ti års hormonbehandling fordobles disse tal. Desuden finder registerstudier med samme metode, at fem års behandling med østrogen og gestagen er associeret til ét ekstra tilfælde af æggestokkræft pr. 1000 kvinder.

Såfremt behandling med kontinuerlig østrogen og gestagen findes indiceret, anbefaler specialistgruppen ud fra en afvejning af virknings- og bivirkningsprofil brug af præparater med lavdosis østrogen (≤ 1 mg tablet estradiol, estriol eller estradiolvalerat, eller $\leq 37,5$ μg estradiolplaster), i kombination med norethisteronacetat. Dosis kan øges ved manglende effekt. Til kvinder med risikofaktorer for hjertekarsygdom bør transdermal behandling være førstevalget. Patientpræferencer kan også tages i betragtning ift. præparatvalg.

Systemisk kontinuerlig østrogen og gestagen mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Estradiol, norethisteronacetat	Tablet 1 + 0,5 mg dagligt	Lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture.
Estradiol, norethisteronacetat	Depotplaster 50 + 170 μg / 24 timer, skiftes 2x ugentligt	Standarddosis østrogen. Transdermal behandling er

		førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Estradiol, drospirenon	Tablet 1 + 2 mg dagligt	Lavdosis østrogen. Gestagentypen kan være forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Estradiolvalerat, med-roxyprogesteronacetat	Tablet 1 + 2,5 mg dagligt	Lavdosis østrogen. Gestagentypen er forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Estradiolvalerat, med-roxyprogesteronacetat	Tablet 1 + 5 mg dagligt	Lavdosis østrogen. Gestagentypen er forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Estradiolvalerat, med-roxyprogesteronacetat	Tablet 2 + 5 mg dagligt	Standarddosis østrogen. Gestagentypen er forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

4.11. Fokuseret spørgsmål 2: Systemisk østrogen som kontinuerlig behandling

Når systemisk østrogen er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *uden* livmoder, hvilke er da rekommanderet?

4.12. Vurderede lægemidler

Tablet 8. Systemisk østrogen som kontinuerlig behandling – vurderede lægemidler.

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estriol	tablet	1 mg
Estriol	tablet	2 mg
Estradiol	tablet	1 mg

Estradiol	tablet	2 mg
Estradiol	Gel	0,5 mg/dosis
Estradiol	Gel	1 mg/dosis
Estradiol	Gel	0,6 mg/g
Estradiol	Kutanspray	1,53 mg/dosis
Estradiol	depotplaster	25 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	37,5 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	50 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	75 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	100 µg/24 timer

4.13. Virkningsmekanisme

Der henvises til afsnit om virkningsmekanisme ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Der er sparsom viden om de konkrete ækvipotente doser af de forskellige præparater. Australian Menopause Society foreslår at anse depotplaster 25 og 37,5 µg/døgn samt gel med indhold 0,5 mg/dosis som værende lavdosis præparater, mens depotplaster 50 µg og gel 1 mg/dosis anses for at være medium dosis, og depotplaster 75 og 100 µg anses som højdosis behandling. Endocrine Society i USA anser kutanspray 1,53 mg/dosis (21 µg optages systemisk) som ækvipotent med lavdosis-præparater, hvis der gives en enkelt dosis.

4.14. Evidensgennemgang

Der henvises til afsnit om evidensgennemgang ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.14.1. Effekt

Vasomotoriske gener

Der henvises til afsnit om effekt ved systemisk østrogen i kombination med gestagen. Enkelte randomiserede kliniske studier har sammenlignet gel og spray og fundet, at effekten er ligeværdig mellem ækvipotente præparater.

Specialistgruppen vurderer at de enkelte transdermale produkter må anses som ligeværdige, når de anvendes i ækvipotent dosis^(44,45).

4.14.2. Bivirkninger

Venøse og arterielle tromboemboliske events

Brug af hormonbehandling i menopausen kan være forbundet med øget risiko for venøse og arterielle tromboemboliske events. Se afsnit om bivirkninger for østrogen og gestagen i kombination for uddybning. Ved brug af østrogen som monoterapi var risikoen for cerebrovaskulær sygdom og venøs tromboembolisk sygdom øget med hhv. 33% og 122%, men der var ikke signifikant forskel på forekomst af koronare events (Tabel 9).

Administrationsvej

I observationelle studier er brug af transdermal østrogen associeret til lavere risiko for tromboembolisk sygdom ift. brug af orale præparater. Se afsnit om bivirkninger for østrogen og gestagen i kombination for uddybning.

Tabel 9: Tromboemboliske events ved brug af østrogen monoterapi. Modificeret fra Cochrane review, Marjoribanks et al, 2007. Evidensgraden for alle bivirkningerne er moderat. RR = relativ risiko.

Bivirkning	Baggrundsrisiko: Placebo eller ingen hormonbehandling (%)	Absolut risiko, Hormonbehandling med østrogen monoterapi (95% konfidensinterval)	Relativ risiko, Hormonbehandling med østrogen monoterapi
Cerebrovaskulær sygdom (stroke), middel opfølgningstid 7,1 år	24 ud af 1000 (2,4%)	32 ud af 1000 (25 til 40) svt. 3,2%	33% risikoforøgelse RR 1,33 (1,06 til 1,67)
Venøs tromboembolisk sygdom (dyb vnetrombose eller lungeemboli), middel opfølgningstid 1-2 år	2 ud af 1000 (0,2%)	5 ud af 1000 (2 til 10) svt. 0,5%	122% risikoforøgelse RR 2,22 (1,12 til 4,39)
Koronare events (myokardieinfarkt eller hjertelateret død), middel opfølgningstid 7,1 år	41 ud af 1000 (4,1%)	38 ud af 1000 (32 til 46) svt. 3,8%	6% risikoreduktion (Ikke statistisk signifikant) RR 0,94 (0,78 til 1,13)

Brystkræft og æggestokkræft, samt kræft i livmoderslimhinden

Østrogentilskud bør ikke anvendes som monoterapi hos kvinder med en livmoder grundet risikoen for kræft i livmoderslimhinden⁽³⁸⁾. Et nyere case-control studie i The Lancet påviste, at alle typer systemisk østrogentilskud i klimakterie og menopause var associeret med øget risiko for brystkræft. Dette svarer til, at yderligere én ud af 200, der anvender østrogen som monoterapi i fem år, vil udvikle brystkræft (Tabel 10).

Tabel 10: Forekomst af kræftsygdom ved brug af østrogen monoterapi. Tal tilpasset fra Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019 og Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015. * 95% konfidensintervaller i parentes. RR = relativ risiko

Bivirkning	Baggrundsrisiko (placebo eller ingen hormonbehandling)	Absolut risiko*, Hormonbehandling med østrogen monoterapi	Relativ risiko*, Hormonbehandling med østrogen monoterapi
Brystkræft, Lancet 2019, incidens i alderen 50-69 år	63 ud af 1000 (6,3%)	Ved 5 års hormonbehandling med start i 50-års alderen: 68 ud af 1000 (6,8%)	33% risikoforøgelse RR 1,33 (1,28-1,38)

Æggestokkræft, Lancet, 5-års incidens ved behandlingsstart i alderen 50-54 år	1,2 ud af 1000	1,72 ud af 1000 (32-46), ved 5 års brug af hormonbehandling	37% risikoforøgelse RR 1,37 (1,26-1,50)
---	----------------	---	--

Østrogen og østrogen-gestagen tilskud i klimakterie og menopause er i observationelle studier forbundet med en 37% øget risiko for æggestokkræft (RR 1,37, 95% konfidensinterval 1,29 til 1,46)^(36,37). Dette svarer i absolutte tal ved fem års behandling med start ved 50-års alderen til forekomst ét ekstra tilfælde af æggestokkræft pr. 1000 brugere af østrogen/gestagenbehandling ift. ikke-brugere. Der er i litteraturen ikke belyst forskelle i den associerede risiko ift. dosering eller administrationsvej.

Øvrige bivirkninger

Der henvises til afsnit om bivirkninger ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Lokale gener

Alle transdermale produkter kan være associeret med lokal irritation og gener ved påføringsstedet. Disse bivirkninger ses ikke ved oralt indtag. Der er færre lokale gener ved spray end ved plaster. I randomiserede kliniske studier med plaster fandt man stor variation i antallet af deltagere, der frafaldt på grund af lokaliserede hudgener (op til 12% af deltagere), hvorimod kun 0.4% af brugerne af spray ophørte med behandlingen grundet hudgener⁽⁴⁵⁾. Der kunne ikke findes studier, der sammenlignede forekomst af lokaliserede hudgener mellem de forskellige præparater.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der kunne ikke findes litteratur, der belyste forskelle mellem præparater ift. tendens til behandlingsophør.

4.14.3. Kontraindikationer

Der henvises til afsnit om kontraindikationer ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Øvrige forsigtighedsregler

Der henvises til afsnit om forsigtighedsregler ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.14.4. Interaktioner

Der henvises til afsnit om interaktioner ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.14.5. Relevante patientpræferencer

Tabletter, kutanspray og gel administreres alle dagligt, hvorimod depotplaster skiftes to gange ugentligt.

4.15. Sammenfatning og rekommandationer

Der henvises til sammenfatningen ved systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Specialistgruppen vurderer at systemisk østrogen kan være en effektiv behandling af vasomotoriske gener, som dog indebærer en risiko for alvorlige bivirkninger. Såfremt behandling med østrogen findes indiceret, rekommanderes præparater med lavdosis østrogen (≤ 1 mg tablet estradiol/estriol/estradiolvalerat, eller $\leq 37,5$ μ g estradiolplaster, 0,5 mg/dosis gel, 1,53 mg/dosis spray) med mulighed for dosisøgning ved manglende effekt. Til kvinder med risikofaktorer for hjertekarsygdom bør transdermal behandling være førstevalg. Patientpræferencer kan også være betydende for præparatvalg.

Systemisk østrogen mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Estradiol	Tablet 1 mg dagligt*	Lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture.
Estriol	Tablet 1 mg dagligt*	Lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture.
Estradiol	Kutan gel, 0,5 mg/dosis*	1 dosis dagligt tilsvarende lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Estradiol	Kutan gel 0,6 mg/g*	1 g dagligt tilsvarende lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Estradiol	Kutan spray 1,53 mg/dosis*	1 dosis dagligt tilsvarende lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Estradiol	Depotplaster 25 μ g/24 timer, skiftes x2 ugentligt	Lavdosis østrogen. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Estradiol	Depotplaster 37,5 μ g/24 timer, skiftes x2 ugentligt*	Lavdosis østrogen. Start med lavest mulige dosering. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Estradiol	Depotplaster 50 μ g/24 timer, skiftes x2 ugentligt*	Standarddosis østrogen. Større effekt men også højere risiko for bivirkninger. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Estradiol	Depotplaster 75 μ g/24 timer, skiftes x2 ugentligt	Høj dosis østrogen. Større effekt men også højere risiko for bivirkninger. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.

Estradiol	Depotplaster 100 µg/24 timer, skiftes x2 ugentligt	Højdosis østrogen. Større effekt men også højere risiko for bivirkninger. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		
* Lavdosis præparater kan titreres op i dosis ved behov. Ved øget dosis falder de i kategorien "Rekommanderet i særlige tilfælde".		

4.16. Fokuseret spørgsmål 3: Systemisk østrogen i kombination med gestagen som sekvensbehandling

Når systemisk østrogen i kombination med gestagen er indiceret som sekvensbehandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder med livmoder, hvilke er da rekommanderet?

4.17. Vurderede lægemidler

Tabel 11: Systemisk østrogen i kombination med gestagen som sekvensbehandling – vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol, norethisteronacetat	tablet	1/0 mg + 1/1 mg
Estradiol, norethisteronacetat	tablet	2/0 mg + 2/1 mg + 1/0 mg
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50/0 µg / 24 timer + 50/170 µg / 24 timer
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2/0 mg + 2/10 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2/0 mg + 2/20 mg + 0/0 mg

4.18. Virkningsmekanisme

Der henvises til afsnit om virkningsmekanisme ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen. Sekvensbehandling indebærer, at brugeren oplever en bortfalds-blødning i pausen fra gestagen.

4.19. Evidensgennemgang

Der henvises til afsnit om evidensgennemgang ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.19.1. Effekt

Vasomotoriske gener

Der henvises til afsnit om effekt ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.19.2. Bivirkninger

Venøse og arterielle tromboemboliske events

Der henvises til afsnit om bivirkninger ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Brystkræft og æggestokkræft, samt kræft i livmoderslimhinden

Der henvises til afsnit om bivirkninger ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen. En meta-analyse af registerstudier har fundet en sammenhæng mellem sekvensbehandling med østrogen og gestagen og risikoen for kræft i livmoderslimhinden, RR 2,06; 95% konfidensinterval 1,88–2,27, hvorimod der ikke er fundet en øget risiko ved kontinuerlig behandling⁽³⁸⁾.

Øvrige bivirkninger

Der henvises til afsnit om bivirkninger ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der henvises til afsnit om behandlingsophør ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.19.3. Kontraindikationer

Der henvises til kontraindikationer ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Øvrige forsigtighedsregler

Der henvises til forsigtighedsregler ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.19.4. Interaktioner

Der henvises til interaktioner ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.19.5. Relevante patientpræferencer

Der henvises til relevante patientpræferencer ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

4.20. Sammenfatning og rekommandationer

Kontinuerlig behandling og sekvensbehandling har forskellige virkningsprofiler bl.a. ift. blødningsprofil, og det anvendes derfor forskelligt i klinikken. Sekvensbehandling indebærer, at brugeren oplever en bortfalds-blødning i pausen fra gestagen. Denne behandlingstype er i registerstudier forbundet med lidt mindre risiko for arterielle og venøse komplikationer samt lavere risiko for brystkræft end den kontinuerlige behandling. Sekvensbehandling med østrogen og gestagen er dog i registerstudier forbundet med en mulig

øgning i forekomst af kræft i livmoderslimhinden. Der henvises i øvrigt til sammenfatningen ved kontinuerlig systemisk østrogen i kombination med gestagen.

Sekvensbehandling med østrogen og gestagen mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Estradiol, norethisteronacetat	Tablet 1/0 mg + 1/1 mg dagligt	Lavdosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture.
Estradiol, norethisteronacetat	Depotplaster 50/0 µg / 24 timer + 50/170 µg / 24 timer	Standarddosis østrogen. Transdermal behandling er førstevalg ved kardiovaskulære risikofaktorer
Estradiol, norethisteronacetat	Tablet 2/0 mg + 2/1 mg + 1/0 mg dagligt	Standarddosis østrogen. Er effektiv til behandling af hede-svedeture
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	Tablet 2/0 mg + 2/10 mg dagligt	Standarddosis østrogen. Gestagentypen er forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	Tablet 2/0 mg + 2/20 + 0/0 mg dagligt	Standarddosis østrogen. Gestagentypen er forbundet med højere risiko for venøs tromboemboli end rekommanderede præparater. Kan anvendes i særlige tilfælde.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

4.21. Fokuseret spørgsmål 4: Tibolon

Når systemisk behandling med tibolon, et artificielt steroid med kombineret østrogen, gestagen og androgen virkning, er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *med* livmoder, er dette præparat da rekommanderet ift. ingen behandling?

4.22. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Tibolon	tablet	2,5 mg dagligt

4.23. Virkningsmekanisme

Tibolon er et artificielt steroid med kombineret østrogen, gestagen og androgen virkning. Tibolon både hæmmer proliferation og reducerer den østrogene aktivitet i endometriet. Det er derfor en behandling med lav risiko for irregulære forandringer af endometriet. Tibolon lindrer vasomotoriske gener i klimakteriet og urogenitale symptomer som følge af vaginal atrofi. Tibolon nedsætter plasmakoncentrationen af bindingsproteinet sex-hormone-binding-globulin (SHBG), og dermed øges den frie mængde cirkulerende testosteron. Tibolon øger desuden plasmakoncentrationen af dihydroepiandrosteronesulfat og har også i sig selv en androgenreceptor-stimulerende virkning. De androgene virkninger kan have en positiv effekt på nedsat libido.

4.24. Evidensgennemgang

Der er i denne sektion taget udgangspunkt det i relevante Cochrane review. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 21/12 2019 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i det fokuserede spørgsmål.

Cochrane review:

- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2016

4.24.1. Effekt

Vasomotoriske gener

Et Cochrane review af randomiserede kliniske undersøgelser fra 2016⁽⁴⁶⁾ sammenlignede tibolon med placebo og fandt, at tibolon reducerede vasomotoriske gener (SMD -0.99, 95% konfidensinterval -1.10 til -0.89). Ved at omregne resultater til en skala (5-point severity scale) reducerede tibolon de vasomotoriske gener med 0.75 (0.7-0.8) på en skala ud af 5. Behandling med østrogen og gestagen er dog 36% mere effektivt end tibolon ift. at reducere vasomotoriske gener (OR 1.36, 95% konfidensinterval 1.11 til 1.66).

4.24.2. Bivirkninger

Venøse og arterielle tromboemboliske events

I Cochrane reviewet blev der ikke påvist en association mellem tibolon og venøse tromboemboliske events. Der blev desuden ikke påvist en association mellem tibolon og cerebrovaskulære sygdomme. Et randomiseret klinisk studie fandt en fordobling af forekomst af cerebrovaskulær sygdom (stroke) blandt de kvinder, der fik tibolon ift. placebo (HR 2,19 95% konfidensinterval 1,14 til 4,23)⁽⁴⁷⁾. Tilsvarende fandt et dansk registerstudie en 33% øget risiko for cerebrovaskulær sygdom (RR 1,33; 95% konfidensinterval, 1,12–1,51) ved brug af tibolon vs. ingen hormonbehandling. Der kunne ikke findes yderligere studier, der belyste dette outcome.

Brystkræft og æggestokkræft, samt kræft i livmoderslimhinden

I Cochrane reviewet fra 2017⁽⁴⁶⁾ blev der ikke påvist en association mellem tibolon og brystkræft blandt kvinder, der ikke tidligere har haft brystkræft. Det blev dog påvist, at tibolon var associeret til en øget risiko for brystkræft blandt kvinder, der tidligere har haft brystkræft (OR 1.5, 95% konfidensinterval 1.21 – 1.85). Der var ingen association mellem tibolon og kræft i livmoderslimhinden, men datagrundlaget var begrænset.

Et nyere, dansk registerstudie⁽⁴⁸⁾ fandt en association mellem brug af tibolon og en 42% øget risiko for æggestokkræft (incidens rate ratio, IRR 1.42, 95% konfidensinterval 1.01 til 2.00), herunder en 121% øget risiko for serøse tumorer på æggestokkene (IRR 2.21, 95% konfidensinterval 1.48 til 3.32) samt en 256% øget risiko for kræft i livmoderslimhinden (IRR 3.56, 95% konfidensinterval 3.94 til 4.32) alle vs. kvinder, der ikke havde modtaget hormonbehandling i forbindelse med menopausen. Tilsvarende fandt en subanalyse af Million Women Study i 2005, at risikoen for kræft i livmoderslimhinden var 57% øget efter 5–14 års behandling med tibolon, (RR 1,57, 95% konfidensinterval 1,43 til 1,72).⁽⁴⁹⁾

Øvrige bivirkninger

Der kunne ikke findes litteratur, der belyste forekomst af brystspændinger, hovedpine, forhøjet blodtryk, vægtøgning og humørsvingninger ved brug af tibolon vs. placebo.

Blødningsforstyrrelser

Anvendelse af tibolon er associeret til forøget sandsynlighed for blødningsforstyrrelser, idet 20% af kvinder, der får tibolon, har uregelmæssige blødninger mod 9% af kvinder, der får placebo, med *number needed to harm* på 9 (OR 2.79, 95% konfidensinterval 2.10 til 3.70). Forekomst af blødningsforstyrrelser er dog lavere ved brug af tibolon (26%) end ved behandling med østrogen og gestagen (49%), (OR 0.32, 95% konfidensinterval 0.24 til 0.41).

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

4.24.3. Kontraindikationer

- Kendskab til, eller mistanke om fortilfælde af brystkræft.
- Kendskab til, eller mistanke om østrogenafhængige maligne tumorer som f.eks. kræft i livmoderslimhinden
- Udiagnosticeret blødningsforstyrrelse
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Tidligere eller aktiv venøs trombose som f.eks. dyb venøs trombose, lungeemboli
- Kendt trombofili som f.eks. protein-C-, protein-S- eller antitrombinmangel
- Arteriel tromboembolisk lidelse i anamnesen som f.eks. angina pectoris, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller TCI
- Akut eller tidligere leversygdom, hvor leverfunktionsværdierne endnu ikke er normaliserede
- Porfyri
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

Øvrige forsigtighedsregler

Blødningsforstyrrelser hvor årsagen ikke er klarlagt. Nedsat leverfunktion. Behandling i mere end 5 år kan generelt ikke anbefales.

4.24.4. Interaktioner

Behandling med tibolon kan øge den fibrinolytiske aktivitet i blodet og dermed øge effekten af antikoagulantia. Samtidig behandling med tibolon og antikoagulantia bør derfor overvåges nøje især ved opstart eller afslutning af behandling med tibolon.

Ritonavir og nevirapin, bosentan samt potente CYP3A4-inducerende lægemidler (som fx carbamazepin, phenytoin, rifampicin og rifabutin), modafinil samt naturlægemidler indeholdende perikon øger ved enzyminduktion metaboliseringshastigheden af østrogener. Forøget østrogen-metabolisme kan klinisk medføre en nedsat virkning og ændringer i blødningsprofilen.

4.24.5. Relevante patientpræferencer

Tibolon administreres som oral tablet, 2,5 mg dagligt.

4.25. Sammenfatning og rekommandationer

Tibolon reducerer vasomotoriske symptomer ift. placebo, men sandsynligvis ikke i samme omfang som eksempelvis kombinationsbehandling med østrogen og gestagen. Der er begrænset viden om forekomst af alvorlige bivirkninger i forhold til fx viden om bivirkninger ved behandling med østrogen i kombination med gestagen. Der er øget risiko for cerebrovaskulær sygdom ved brug af tibolon. Flere registerstudier har fundet øget forekomst af æggestokkræft og særligt kræft i livmoderslimhinden ved brug af tibolon.

Specialistgruppen vurderer at tibolon muligvis øger risikoen for kræft i livmoderslimhinden og for cerebrovaskulær sygdom. Der er mangel på viden om bivirkningsprofilen i øvrigt.

Tibolon rekommanderes på den baggrund derfor kun til brug i særlige tilfælde, eksempelvis hvis østrogen i kombination med gestagen ikke tåles.

Tibolon mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Tibolon	Tablet 2,5 mg dagligt	Kan anvendes i særlige tilfælde, fx hvis østrogen/gestagen behandling ikke tåles.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

4.26. Fokuseret spørgsmål 5: Konjugeret østrogen i kombination med selektive østrogen-receptor modulatorer (SERM)

Når systemisk behandling med konjugeret østrogen i kombination med selektive østrogen-receptor modulatorer (SERM) er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *med* livmoder, er dette præparat da rekommanderet ift. ingen behandling?

4.27. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Konjugeret østrogen og bazedoxifenacetat	tablet	0,45 mg/20 mg dagligt

4.28. Virkningsmekanisme

Konjugeret østrogen erstatter den reducerede produktion af østrogener klimakterie og menopause. Da østrogener er en væksthormon for endometriet, øger de risikoen for endometriehyperplasi og cancer. Bazedoxifen er en selektiv østrogenreceptor-modulator (SERM), der virker som en østrogen-antagonist i bryst- og endometrievæv. Denne effekt menes at reducere den østrogeninducerede risiko for endometriehyperplasi hos kvinder med en livmoder.

4.29. Evidensgennemgang

Konjugeret østrogen/bazedoxifen er markedsført i Danmark i 2019 under præparatnavnet Duavive® til brug blandt postmenopausale kvinder med en livmoder, hvor behandling med gestagen ikke er hensigtsmæssig. Der er taget udgangspunkt i European Public Assessment Report (EPAR) for Duavive® fra det Europæiske Lægemiddelagentur. Herudover er der fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år indtil d. 21/12 2019 og suppleret med relevante enkeltstudier til besvarelse af outcomes i de fokuserede spørgsmål.

European Public Assessment Report (EPAR):

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report_en.pdf

Reviews:

- Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric* 2015
- Palacios S, Currie H, Mikkola TS, Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015

4.29.1. Effekt

Vasomotoriske gener

Behandlingen har klinisk signifikant effekt på hede-svedeture ift. placebo, idet 39 % af behandlede kvinder oplever en 75% reduktion i antal og/eller sværhedsgrad af hede-svedeture efter 4 ugers behandling, og 67% opnår denne reduktion i symptomer efter 12 ugers behandling⁽⁵⁰⁾. Der foreligger ikke head-to-head randomiserede kliniske studier med fx østrogen og gestagen i kombination, men historiske data fra placebokontrollerede, randomiserede kliniske studier viser, at effekten er sammenlignelig⁽⁵¹⁾.

4.29.2. Bivirkninger

Venøse og arterielle tromboemboliske events

I de randomiserede kliniske studier fra producenten blev i alt 1.224 kvinder behandlet med den markedsførte dosis af bazedoxifen og konjugerede østrogener, mens 4.158 kvinder blev behandlet med en anden dosis, i 2 år⁽⁵²⁾. Man fandt ikke en øget forekomst af tromboembolisk sygdom blandt kvinder der brugte konjugeret østrogen og bazedoxifen. Den undersøgte population er dog lille (samlet 5.382 kvinder), og der er ingen viden om lang tids brug.

Brystkræft og æggestokkræft, samt kræft i livmoderslimhinden

Man fandt ikke en øget forekomst af brystkræft, æggestokkræft eller kræft i livmoderslimhinden blandt kvinder der brugte konjugeret østrogen og bazedoxifen, eller forstadier her til (fortykket brystvæv eller hyperplasi af endometriet) i de randomiserede kliniske studier. Den undersøgte population er dog lille (samlet 5.382 kvinder), og der er ingen viden om lang tids brug. Den samlede dosis af østrogen er højere i denne kombination (0,45 mg konjugeret østrogen) end ved brug af et sammenligneligt, lavdosis østrogen-gestagen præparat, som indeholder en dosis svarende til 0,3 mg konjugeret østrogen. Dette kan være en risikofaktor ved præparatet, da man typisk tilråder anvendelse af lavest mulige dosis østrogen for at reducere risikoen for bl.a. hormonfølsomme cancertyper.

Øvrige bivirkninger

Brystspændinger

Konjugeret østrogen/bazedoxifen medførte ikke øget forekomst af brystspænding ift. placebo i studierne.

Hovedpine

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

Forhøjet blodtryk

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

Blødningsforstyrrelser

Konjugeret østrogen/bazedoxifen medførte ikke øget forekomst af blødningsforstyrrelser ift. placebo i studierne.

Vægtøgning

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

Humørsvingninger

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der kunne ikke findes studier, der belyste dette outcome.

4.29.3. Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for ét eller flere indholdsstoffer
- Kendt, mistænkt, eller tidligere brystkræft eller østrogenfølsom kræftsygdom (fx kræft i livmoderslimhinden)
- Blødning fra underlivet af ukendt årsag
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Kendt, mistænkt, eller tidligere venøs tromboembolisk sygdom (fx dyb venetrombose, lungeemboli eller retinavene-trombose)
- Kendt trombofili (fx protein C-, protein S- eller antitrombin-mangel)
- Kendt eller tidligere arteriel tromboembolisk sygdom (fx myokardieinfarkt eller slagtilfælde)
- Akut leversygdom eller tidligere leversygdom med fortsat abnorme leverparametre

Øvrige forsigtighedsregler

Der er begrænset viden ved anvendelse af konjugeret østrogen/bazedoxifen blandt kvinder >65 år, og der er ingen viden om effekten og bivirkningerne blandt kvinder >75 år. Ligeledes er alle studier foretaget i postmenopausale kvinder, og der foreligger ikke studier af kvinder i klimakteriet. Forsigtighed tilrådes i øvrigt ved:

- Hypertension
- Galdestenslidelse
- Hypertriglyceridæmi
- Genetisk disposition for østrogenafhængige tumorer (fx mammacancer)
- Diabetes mellitus med eller uden vaskulære komplikationer
- Migræne eller svær hovedpine
- Systemisk lupus erythematosus
- Tidligere endometriehyperplasi
- Epilepsi
- Astma
- Otosklerose
- Behandlingen bør seponeres ved: forringelse af leverfunktionen, signifikant stigning i blodtrykket, eller nyopstået migrænelignende hovedpine
- Regelmæssig kontrol ved: uterusfibrom eller endometriose

4.29.4. Interaktioner

- Ritonavir, nevirapin, bosentan samt potente CYP3A4-inducerende lægemidler, fx carbamazepin, phenytoin, rifampicin, rifabutin, modafinil samt naturlægemidler med perikon kan øge metaboliseringshastigheden af østrogener ved enzyminduktion.
- Bazedoxifen metaboliseres af uridin-diphosphat-glukuronosyltransferase-enzymmer (UGT-enzymmer) i tarmkanalen og leveren. Metabolismen af bazedoxifen kan øges ved samtidig indtagelse af stoffer, som er kendt for at påvirke UGT-enzymmer (rifampicin, phenobarbital, carbamazepin og phenytoin), og kan muligvis føre til nedsatte systemiske koncentrationer af bazedoxifen. En reduktion af bazedoxifen-eksponeringen kan være associeret med en øget risiko for endometrie-hyperplasi. Bazedoxifen undergår kun ringe eller ingen cytochrom P450 (CYP-medieret) metabolisme.
- Østrogenbehandling kan desuden medføre reduktion af frit thyroxin samt øgning af TSH hos hypothyroide kvinder i behandling med levothyroxin. Dosisjustering kan være nødvendig.
- Rygning øger leverens metabolisme af orale østrogener.

4.29.5. Relevante patientpræferencer

Konjugeret østrogen/bazedoxifen indtages som tablet 0,45 mg/20 mg dagligt.

4.30. Sammenfatning og rekommandationer

Specialistgruppen vurderer, at konjugeret østrogen/bazedoxifen kan være et relevant behandlingsalternativ ved menopausale vasomotoriske gener specifikt i de tilfælde, hvor østrogen-gestagenbehandling ikke tåles. Der er dog begrænset erfaring med præparatet, herunder sparsom viden om bivirkninger af behandlingen på langt sigt, hvilket bør inddrages i overvejelserne ved valg af behandling. Det skal bemærkes, at konjugeret østrogen/bazedoxifen er underlagt skærpet indberetningspligt ift. bivirkninger.

Konjugeret østrogen og bazedoxifen mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener, vurderede lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Konjugeret østrogen og bazedoxifen	Tablet 0,45/20 mg dagligt	Kan anvendes hvis behandling med østrogen i kombination med gestagen ikke tåles. Der er begrænset viden om mulige bivirkninger ved langtidsopfølgning og/eller lang tids brug.
Ikke rekommanderet		
Ingen lægemidler i denne gruppe.		

Referenceliste

- (1) Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018;165:68-78.
- (2) Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD001500. doi(8):CD001500.
- (3) Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178(5):681-690.
- (4) Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase. *Maturitas* 2018;116:79-82.
- (5) Lokkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke* 2017;48(8):2266-2269.
- (6) Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25(1):11-20.
- (7) Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kjaer SK, Lidegaard O. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175(12):1234-1242.
- (8) Constantine GD, Graham S, Lapane K, Ohleth K, Bernick B, Liu J, et al. Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review. *Menopause* 2019;26(7):800-807.
- (9) Morch 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. *Int J Cancer* 2016;138(6):1506-1515.
- (10) Weissmann-Brenner A, Bayevsky T, Yoles I. Compliance to vaginal treatment-tablets versus cream: a retrospective 9 years study. *Menopause* 2017;24(1):73-76.
- (11) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Mirena, intrauterint indlæg <http://www.produktresume.dk/> :2020.
- (12) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Kyleena, intrauterint indlæg <http://www.produktresume.dk> :2019.
- (13) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Jaydess, intrauterint indlæg <http://www.produktresume.dk>, 2019.
- (14) Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD001016.

- (15) Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002126. doi(4):CD002126.
- (16) Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97(3):616-22.e1-3.
- (17) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- (18) Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(10):1042-1052.
- (19) Skovlund CW, Morch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(11):1154-1162.
- (20) Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(23):2228-2239.
- (21) Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609.
- (22) Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution - a review. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(8):598-601.
- (23) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):3975-4011.
- (24) Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):1028-1037.
- (25) Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract* 2017;23(7):869-880.
- (26) Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG* 2017;124(10):1514-1523.
- (27) Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined

oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978. doi(4):CD002978.

(28) Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:74-78.

(29) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277-2286.

(30) Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141(3):287-294.

(31) 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):4012-4020.

(32) Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):257-271.

(33) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018;25(11):1362-1387.

(34) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143.

(35) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159-1168.

(36) Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kjaer SK, Lidegaard O. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175(12):1234-1242.

(37) Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385(9980):1835-1842.

(38) Sjogren LL, Morch LS, Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016;91:25-35.

(39) Sjogren LL, Morch LS, Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016;91:25-35.

(40) Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12B:74-78.

(41) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM.

- Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003987. doi(1):CD003987.
- (42) Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause* 2015;22(4):456-468.
- (43) Zhao X, Zhang XF, Zhao Y, Lin X, Li NY, Paudel G, et al. Effect of combined drospirenone with estradiol for hypertensive postmenopausal women: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(9):685-689.
- (44) Corbelli J, Shaikh N, Wessel C, Hess R. Low-dose transdermal estradiol for vasomotor symptoms: a systematic review. *Menopause* 2015;22(1):114-121.
- (45) Kovacs G, Zelei T, Voko Z. Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. *Climacteric* 2016;19(5):488-495.
- (46) Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536.
- (47) 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.
- (48) Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142(12):2435-2440.
- (49) Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365(9470):1543-1551.
- (50) Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric* 2015;18(4):503-511.
- (51) Palacios S, Currie H, Mikkola TS, Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015;80(4):435-440.
- (52) EMA. Assessment Report Duavive https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report_en.pdf, 2014.

Bilagsfortegnelse

- Bilag 1:** Fokuserede spørgsmål
- Bilag 2:** Litteratursøgning
- Bilag 3:** Relevante danske behandlingsvejledninger
- Bilag 4:** Forfattere og ændringslog
- Bilag 5:** Ordliste

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe. De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx "Når bisfosfonater er indiceret som farmakologisk behandling ved osteoporose, hvilke er da rekommanderet?". Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. Outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerne såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål. Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientpræferencer. Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Lokal østrogenbehandling ved urogenitale gener

Når vaginal hormonbehandling er indiceret til kvinder med urogenitale gener⁴ som følge af klimakteriet eller efter menopausen, hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol	Vaginaltablet	10 µg 2 gange ugentlig
Estradiol	Vaginaltablet	10 µg 5 gange ugentlig
Estradiol	Vaginalindlæg	7,5 mikrog / 24 timer
Estriol	Vagitorie	0,5 mg 2 gange ugentlig
Estriol	Vaginalcreme	0,5 mg 2 gange ugentlig
Prasteron	Vagitorie	6,5 mg 1 gang daglig

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vaginalblødning	Under behandling	
Antal urinvejsinfektioner	Under behandling	

⁴ eksempelvis tørhed i skeden, pletblødning, fluor vaginalis, dyspareuni, dysuri, svie omkring introitus og urethra, recidiverende urinvejsinfektioner

Dyspareuni	Under behandling	
Udflåd	Under behandling	
Underlivssmerter	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	

Hormonbehandling mod klimakterielle blødningsforstyrrelser (G03DB, G02BA, G03DA)

Når gestagenbehandling er indiceret til behandling af klimakterielle blødningsforstyrrelser (anovulatoriske blødninger), hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Dienogest	Tablet	2 mg dagligt i 10 dage
Levonorgestrel	Spiral	20 mg
Levonorgestrel	Spiral	19,5 mg
Levonorgestrel	Spiral	13,5 mg
Medroxyprogesteronacetat	Tablet	10 mg dagligt i 10 dage

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Blødningskontrol	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Depression	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	

Hormonbehandling mod vasomotoriske og andre klimakterielle gener

1) Når systemisk østrogen i kombination med gestagen er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *med* livmoder, hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol, noresthestironacetat	tablet	1 + 0,5 mg
Estradiol, noresthestironacetat	tablet	2 + 1 mg
Estradiol, drospirenon	tablet	1 + 2 mg
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50 + 170 µg / 24 timer
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1 + 2,5 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1 + 5 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2 + 5 mg

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vasomotoriske gener	Under behandling	
Depression	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Kræft i livmoderhulen/endometriehyperplasi	Længste opfølgning	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	

2) Når systemisk østrogen er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *uden* livmoder, hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estriol	tablet	1 mg
Estriol	tablet	2 mg
Estradiol	tablet	1 mg
Estradiol	tablet	2 mg
Estradiol	Gel	0,5 mg/dosis
Estradiol	Gel	1 mg/dosis
Estradiol	Gel	0,6 mg/g
Estradiol	Kutanspray	1,53 mg/dosis
Estradiol	depotplaster	25 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	37,5 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	50 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	75 µg/24 timer
Estradiol	depotplaster	100 µg/24 timer

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vasomotoriske gener	Under behandling	
Depression	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	

3) Når systemisk østrogen i kombination med gestagen er indiceret som sekvensbehandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener, hos kvinder *med* livmoder, hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Estradiol, noresthestironacetat	tablet	1/0 mg + 1/1 mg
Estradiol, noresthestironacetat	tablet	2/0 mg + 2/1 mg + 1/0 mg
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50/0 µg / 24 timer + 50/170 µg / 24 timer
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2/0 mg + 2/10 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	2/0 mg + 2/20 mg + 0/0 mg

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vasomotoriske gener	Under behandling	
Depression	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Kræft i livmoderhulen/endometriehyperplasi	Længste opfølgning	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	

5) Når systemisk behandling med en kombination af konjugeret østrogen og selektive østrogen-receptor modulatorer (SERM) er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener⁵ hos kvinder *med* livmoder, er disse præparater da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
Konjugeret østrogen og bazedoxifenacetat	tablet	0,45 mg/20 mg dagligt

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vasomotoriske gener	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Kræft i livmoderhulen/endometriehyperplasi	Længste opfølgning	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	

6) Når systemisk behandling med tibolon, et artificielt steroid med kombineret østrogen, gestagen og androgen virkning er indiceret som kontinuerlig behandling af klimakterielle og postmenopausale gener, herunder vasomotoriske gener⁶ hos kvinder *med* livmoder, er disse præparater da rekommanderet ift. ingen behandling?

Interventioner:

Lægemiddel	Administrationsform	Sammenligningsdosis
------------	---------------------	---------------------

⁵ vasomotoriske gener i form af hedestigninger og svedture

⁶ vasomotoriske gener i form af hedestigninger og svedture

Tibolon	tablet	2,5 mg dagligt
---------	--------	----------------

Outcome:

	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vasomotoriske gener	Under behandling	
Depression	Under behandling	
Venøse tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Arterielle tromboemboliske events	Under og 6 måneder efter behandling	
Kræft i æggestokkene	Længste opfølgning	
Brystkræft	Længste opfølgning	
Kræft i livmoderhulen/endometriehyperplasi	Længste opfølgning	
Brystspændinger	Under behandling	
Hovedpine	Under behandling	
Forhøjet blodtryk	Under behandling	
Blødningsforstyrrelser	Under behandling	
Vægtøgning	Under behandling	
Humørsvingninger	Under behandling	

Bilag 2: Udvalgelse af evidensgrundlaget

Der er i denne NRL taget udgangspunkt i en række relevante Cochrane reviews, og relevante guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, National Institute for Health and Care and Excellence (NICE) og North American Menopause Society. Der blev herudover fremsøgt litteratur via en systematisk søgning af systematiske reviews fra de seneste 5 år, op til d. 21/12 2019, og suppleret med relevante enkeltstudier, til besvarelse af outcomes i de fokuserede spørgsmål.

Cochrane reviews:

- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2016
- Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Gestagene or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015
- Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2019
- Marjoribanks et al, Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review), 2017
- MacLennan et al, Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy, versus placebo for hot flushes (Review), 2004
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2016

Guidelines og litteratur-sammenfatninger fra videnskabelige samfund og sundhedsmyndigheder:

- Stuenkel et al 2015: Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, JCEM
- Sarri et al, Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG 2017
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2018

Foruden videnskabelige studier er der, inddraget produktresumeer og/eller European public assessment reports (EPARs).

Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger

Guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG):

- Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginalvaginale atrofi⁷
- Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline⁸
- Præmenopausal Abnorm Uterin Blødning (AUB)⁹

⁷ <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5e0491857abf7e54d64796c2/1577357730542/Guide-line+051219.pdf>

⁸ https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD_HT_endelige_EL_LH+%281%29.pdf

⁹ <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/AUB%20081211.pdf>

Bilag 4: Forfattere og ændringslog

Udarbejdet af reservelæge Louise Bjørkholt Andersen for IRF, med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Ellen Løkkegaard (udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Jeppe Schroll (udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Lotte Hvas (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Søren McNair (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Henrik Horwitz (udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)

Habilitetserklæringer kan findes på hjemmesiden: <https://www.sst.dk/da/om-os/maal-og-opgaver/habilitet/oversigt-over-habilitetsgrupper>

Ændringslog:

Dato	Version	Kommentar
07. juni 2021	Høringsversion 1.0	4 ugers offentlig høring

Bilag 5: Ordliste

CI: 95% konfidensinterval. Et udtryk for den statistiske præcision af et estimat. For et 95% konfidensinterval ligger værdien af interesse (fx størrelsen af en behandlingseffekt) med 95% sandsynlighed i det beregnede interval.

HR: Hazard Ratio. En hazard ratio er udfaldet af en time-to-event analyse. På ethvert tidspunkt angiver hazard ratioen sandsynligheden for, at en eksponeret person har udviklet endepunktet, sammenlignet med en ikke-eksponeret person (fx en person i placebo-gruppen).

NNH: Number needed to harm. Det antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere én person oplever en bivirkning til stoffet, sammenlignet med kontrol-gruppen.

NICE: National Institute for health and Care Excellence

NNT: Number needed to treat. Det antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere én person opnår effekt sammenlignet med kontrol-gruppen.

NRL: Den Nationale Rekommandationsliste

OR: Odds ratio. Odds ratioen angiver sandsynligheden for, at en person i den eksponerede gruppe har udfaldet, sammenlignet med sandsynligheden for, at en person i den ikke-eksponerede gruppe har samme udfald.

RR: Relativ Risiko. Et udtryk for, hvor mange gange større risikoen for et udfald er i én gruppe, sammenlignet med en anden gruppe.

SERM: Selektive østrogenreceptormodulatorer

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sundhed for alle ♥ + ●