

**Klimakterielle gener og hormonterapi i almen praksis
– et kvalitetsudviklingsprojekt**



Forskningstræningshold 60

Okt. 2023 – Jan. 2024

Anne Lund Knudsen

Line Nielsen

Vejleder: Annemette Bonde Lind

Indhold:

Introduktion	3
Forskningsspørgsmål	4
Metode	4
Resultater	6
Diskussion	10
Perspektivering	13
Konklusion	14
Referenceliste	15
Bilag 1 (oversigtsskema)	
Bilag 2 (praksis instruks)	

Introduktion

Mange kvinder vil på et tidspunkt i livet i mere eller mindre grad opleve klimakterielle symptomer. Symptomer som sved-hedetur, blødningsforstyrrelser, slimhindeforandringer, søvnforstyrrelser, nedsat koncentrationsevne, muskel-ledsmerter, manglende sexlyst, humørsvingninger og depression - symptomer som bl.a. kan påvirke livskvaliteten, samliv med partner, arbejdsevne mm. For eksempel oplever omkring 80 % af alle kvinder hedetur i varierende grad (1), og mellem en tredjedel og halvdelen af alle kvinder vil opleve gener/symptomer, som defineres som moderate til svære(2). Alle disse symptomer kan relateres til svingninger og fald i koncentrationerne af de kvindelige kønshormoner.

Klimakteriet/overgangsalderen defineres som perioden omkring de sidste menstruationer og klimakterielle symptomer hos kvinder over 45 år. Menopausen kan først fastsættes, når menstruationen har været ophørt i et år, og gennemsnitsalderen for menopausen er 51,4 år (1).

Ovenstående symptomer kan behandles med tilskud af kvindelige kønshormoner. Dette kan foregå på flere forskellige måder – via lokal og systemisk behandling.

Gennem tiden har der været divergerende anbefalinger af behandling og svingende variation af hyppighed af behandling i befolkningen.

I 1990'erne var der en kraftig stigning i behandling med systemisk hormonterapi (HT) mod klimakterielle gener i relation til menopause - dette på baggrund af forskning, som både viste, at det havde en god effekt på symptomerne og en beskyttende effekt for hjerte-karsygdom, osteoporose og demens(4).

Dette ændrede sig dog drastisk i 2002, da Women's Health Initiativestudier(5) fremlagde foreløbige resultater med øget risiko for brystkræft, ovariekræft og hjertekarsygdom, og derfor blev stoppet før tid. I 2002 var der ca. 188.000 kvinder i Danmark på systemisk hormonbehandling mod klimakterielle gener, hvilket siden WHI-studiernes resultater kom frem, er reduceret til ca. 51.000 kvinder i 2020 (6).

Efterfølgende er resultaterne af WHI-studierne blevet re-analyseret(8), og nye guidelines er udarbejdet - blandt andet: Hormonterapi har størst mulige effekt, hvis behandlingen initieres perimenopausalt eller tidlig postmenopausalt, ikke opstartes hos kvinder over 60 år, ikke gives til kvinder over 65år, samt generelt gives over en kortest muligtidsperiode.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) har udarbejdet en national guideline i 2017 ud fra NICE guideline fra 2012. I denne anbefales blandt andet, at der ved moderate til svære sved-hedetur først forsøges med 3 måneders livsstilsintervention samt, at kvindens risiko for hjertekarsygdom vurderes. Såfremt symptomerne fortsat er generende, og kvinden ikke har en høj kardiovaskulær risiko, kan hormonbehandling iværksættes(7).

På trods af DSOGs guidelines (7), mener flere forfattere, at mange kvinder ikke bliver sufficient behandlet for deres klimakterielle gener (8,9). Muligvis fordi kvinderne ikke søger læge, da de måske anser symptomerne, som en del af livet, frygter for bivirkninger ved behandling, qua hvad der har været belyst i medierne, eller blot har manglende kendskab til de forskellige

behandlingsformer. Det kan tænkes, de kun kender til muligheden med systemisk tabletbehandling og ikke har viden om andre behandlingsformer som Vagifem, hormonspiral, plastre, gel mm.

Forskningsspørgsmål

Formålet med denne opgave er at undersøge den aktuelle behandling af klimakterielle gener i almen praksis med udgangspunkt i en enkelt praksis i 2023. Vi ønsker at finde ud af, om den korrekte behandling iværksættes/følges de nationale guidelines, samt hvem der foretager opstart af behandling.

Der tages udgangspunkt i en lægeklinik i region Midtjylland, hvor vi vil udarbejde et kvantitativt dataudtræk som udgangspunkt for opgaven.

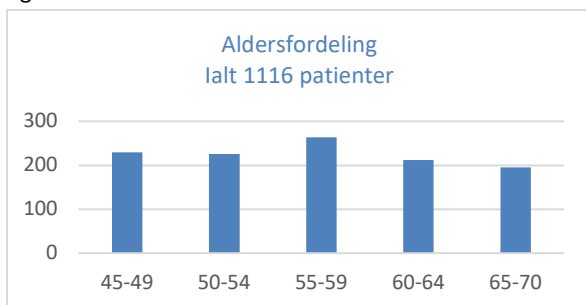
Metode

Lægeklinikken er en kompagniskabspraksis med 5 lægekapaciteter og 3 ejere, og har aktuelt 7461 patienter tilknyttet.

Via IT systemet XMO og det indbyggede statistikmodul, blev der den 22-23. november 2023 indsamlet data.

I første trin af dataudtrækningen identificerede vi alle kvinder i alderen 45-69 år. Der blev identificeret følgende antal kvinder i hver aldersgruppe:

Figur 1

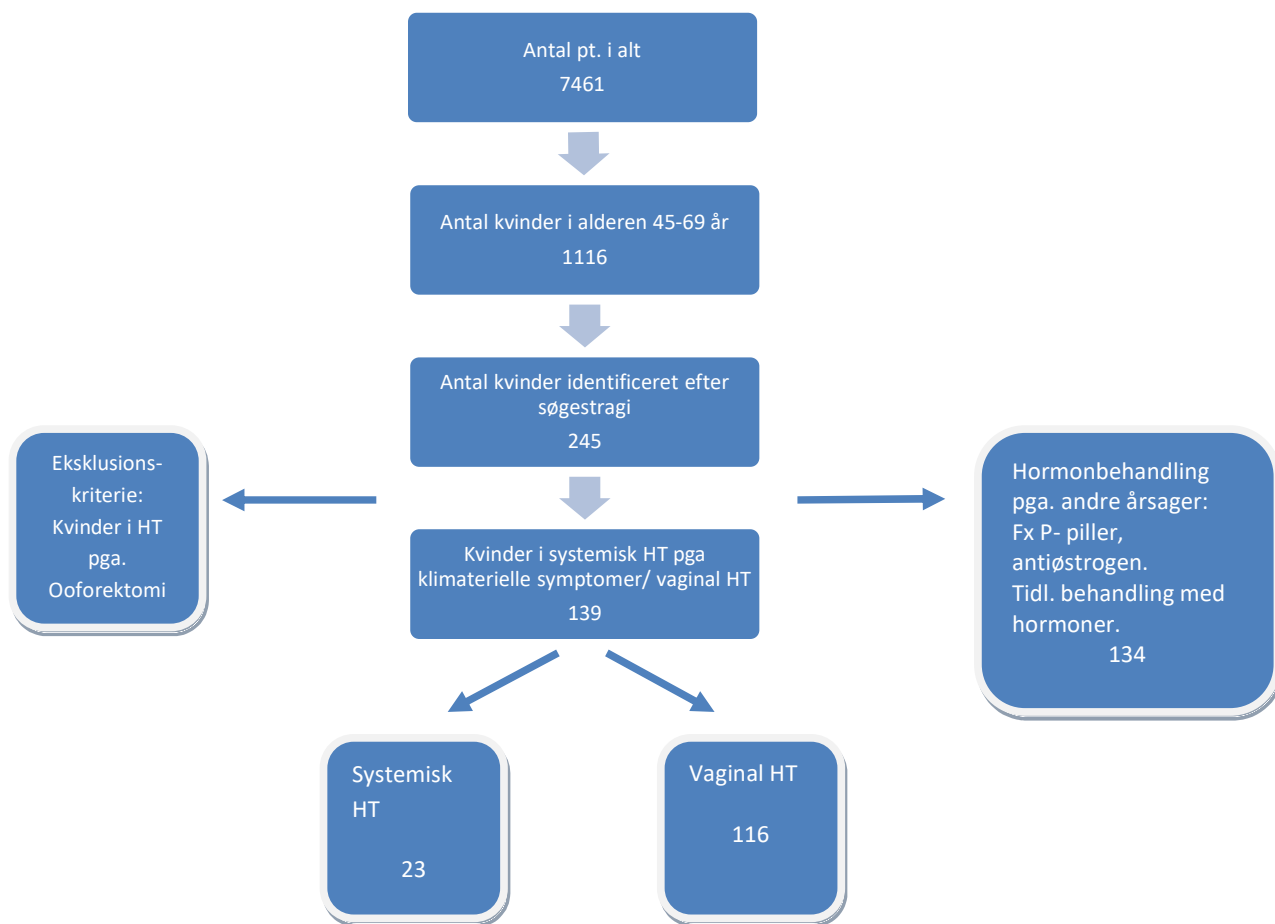


For at identificere kvinder i HT behandling benyttede vi ACT systemet. ACT systemet er et system til klassifikation af lægemidler efter deres indholdsstof og virkemåde. Der blev søgt på følgende ACT kode:G03 (Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet)

Der blev initielt identificeret 245 kvinder ud fra denne søgestrategi. Ud fra denne datapool blev der lavet en manuel journalgennemgang af samtlige patienter, så kun de relevante patienter blev inkluderet. Se flowchart (figur 2)for inklusions- og eksklusionskriterier. Eksklusionskriterier var

kvinder i HT behandling på baggrund af ooforektomi. Ved anden eksklusionsrunde blev patienter i anden hormonbehandling frasorteret. Eksempelvis kvinder i p-pille behandling for endometriose, kvinder med mammacancer i antiøstrogen behandling eller fertilitetsbehandling. Der figurerede også en del kvinder på listen, som tidl. havde været i en form for hormonbehandling, men som ikke var det aktuelt, disse blev ligeledes ekskluderet. Kvinder som alene var i behandling med hormonspiral er ej medtaget. I alt blev 139 ptt. inkluderet, hvoraf 23 var i systemisk HT behandling og 116, der modtog vaginal HT behandling.

Flowchart med inklusion og eksklusion, figur 2.

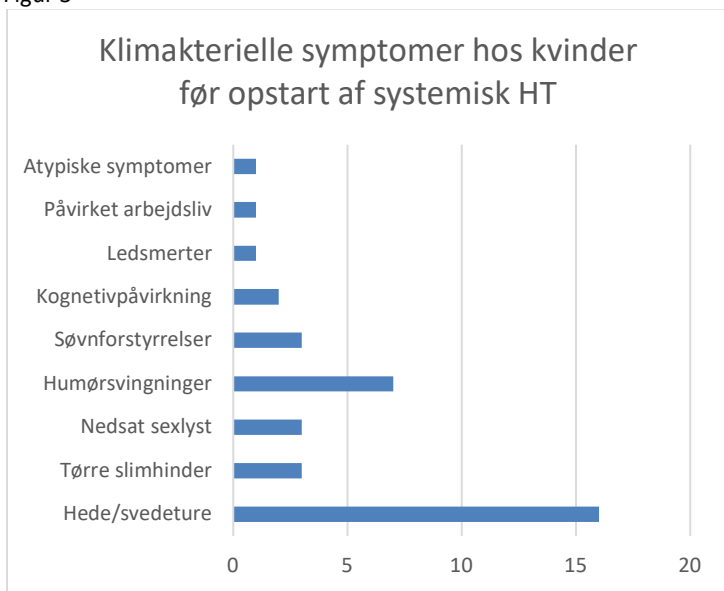


Resultater:

Systemisk HT – symptombillede ved opstart:

I 4 tilfælde er der ikke beskrevet nogen klimakterielle symptomer. Ved de øvrige kvinder er den primære klage hede – og svedeture efterfulgt af humørsvingninger. De forskellige gener fordeler sig, som det ses nedenfor, se figur 3.

Figur 3

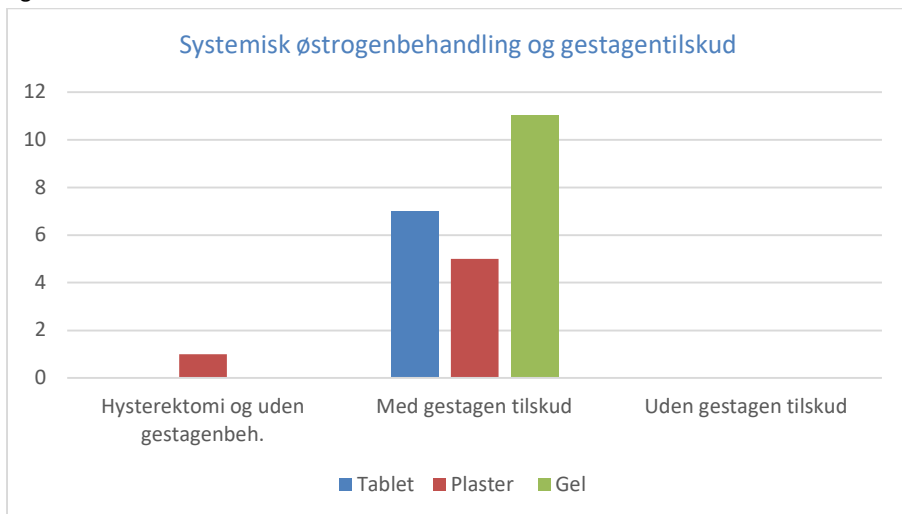


Systemisk HT – beskyttelse af livmoderslimhinden:

Der blev identificeret 23 kvinder i systemisk HT fordelt med 11 kvinder i gel-, 5 i plaster- og 7 i tablet behandling.

1 ud af de 23 kvinder i systemisk HT havde fået foretaget hysterektomi, mens de resterende 22 var i relevant behandling med gestagen/cyklisk provera, se figur 4.

Figur 4

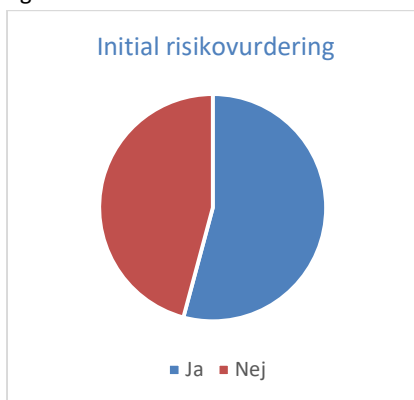


Systemisk HT –kardiovaskulær samt cancerrisikovurdering:

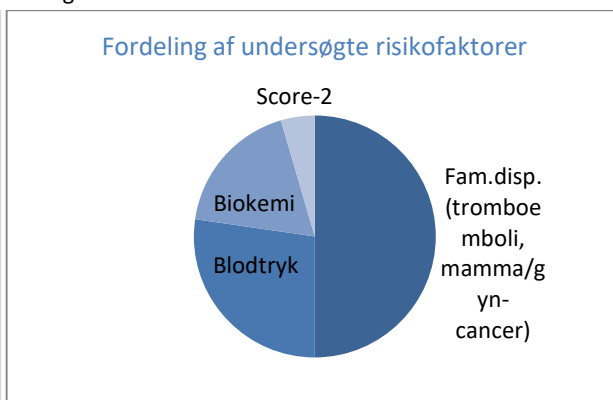
54% af kvinderne fik foretaget en risikovurdering ved opstart af systemisk HT, se figur 5. Det er dog meget forskelligt, hvad denne består af.

I de tilfælde, hvor der er lavet risikovurdering er der hos ca. 50 % af kvinderne journalført, at der er taget stilling til disposition til eller tidl. egen sygdom (mamma/gyn-cancer og tromboemboliske events). Ca. 25% af kvinderne har fået målt enten blodtryk eller kolesteroltal for at vurdere den kardiovaskulære risiko. Kun 1 kvinde har fået lavet en regelret risikovurdering ud fra et samlet score-2-systemet, se figur 6.

Figur 5



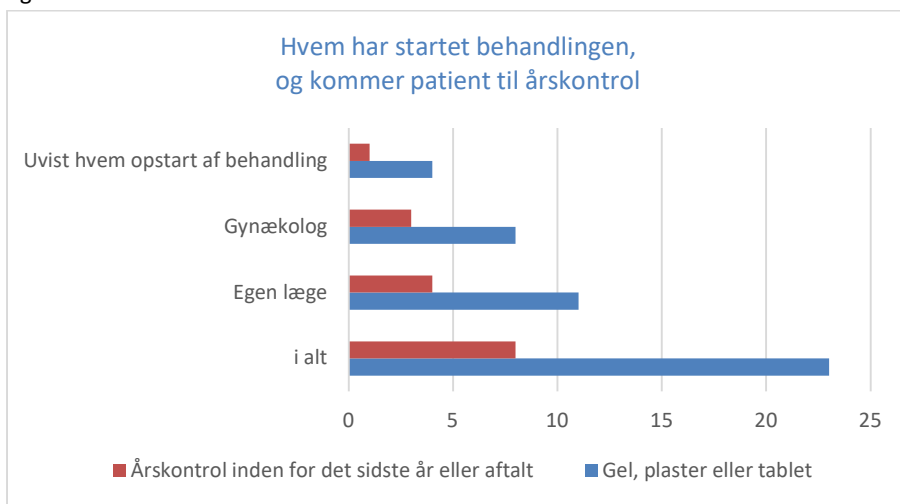
Figur 6



Systemisk HT og årskontrol:

Ud af de 23 kvinder i systemisk HT er der 8 kvinder, der har været til årskontrol inden for det seneste år eller har planlagt en årskontrol. Opstart af behandling via gynækolog eller egen læge har ikke den store betydning i forhold til, om der laves årskontrol efterfølgende: 3 ud af 8 kvinder får lavet årskontrol efter opstart ved gynækolog versus 4 ud af 11 kvinder ved opstart ved almen praksis læge, se figur 7.

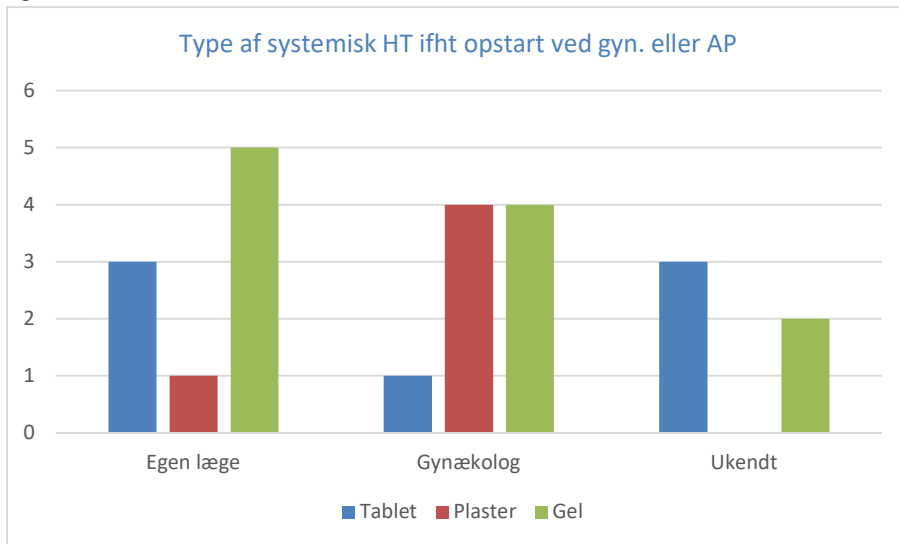
Figur 7



Systemisk HT - Plaster, gel eller tablet:

De Gynækologiske læger har opstartet 8 ud af 9 kvinder i transdermal behandling ligeligt fordelt på gel og plaster. AP- lægerne har primært opstartet i gel-behandling (5 ud 9), men har også opstartet lidt flere i tablet HT sammenlignet med de gynækologiske læger, se figur 8.

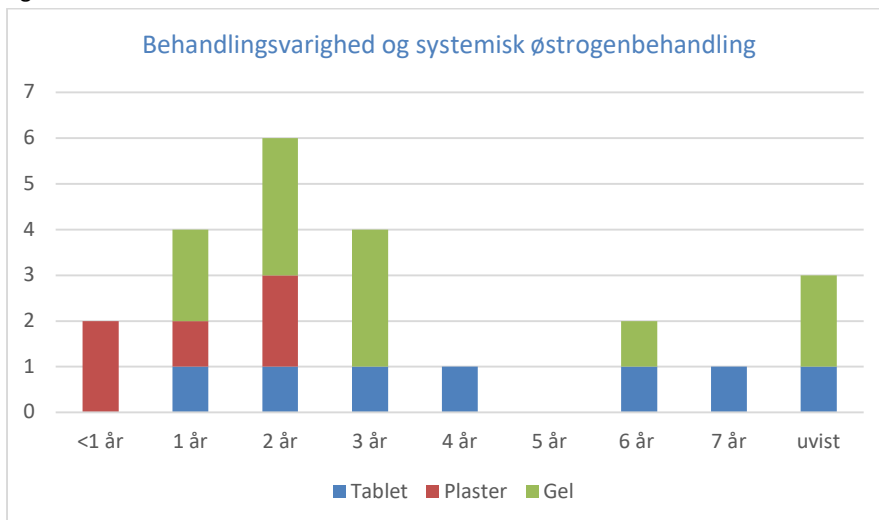
Figur 8



Systemisk HT - behandlingsvarighed:

Der er 3 patienter der har fået systemisk HT i over 5 år, henholdsvis 6 og 7 år. Ingen over 10 år. 3 patienter har vi ikke en klar dato på, hvor længe de har været i behandling. De resterende 17 patienter har været i behandling under 5 år, svarende til anbefalingerne, se figur 9.

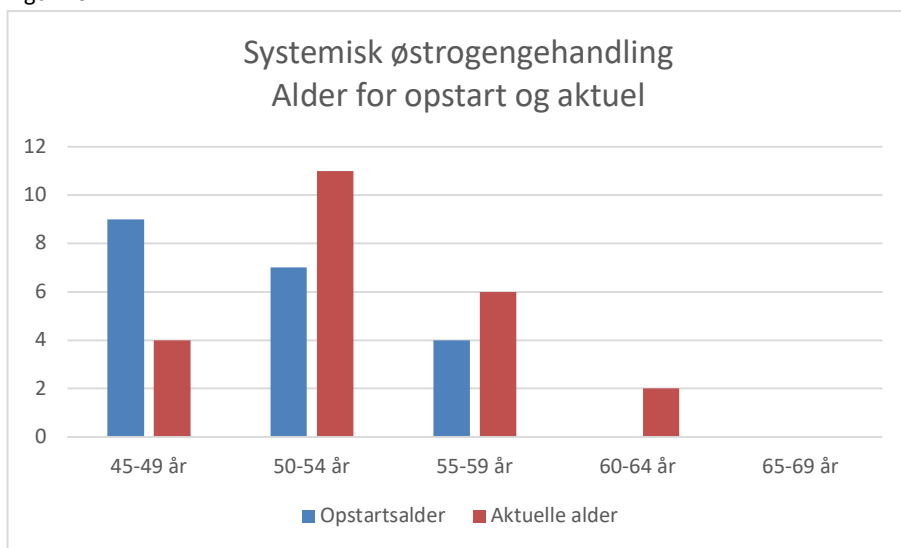
Figur 9



Systemisk HT - alder for opstart:

De fleste kvinder er opstartet i alderen 45-49 år, dernæst i alderen 50-54 år. Ingen kvinder er opstartet efter 60-årsalderen, og ingen kvinder var i systemisk HT efter 65-årsalderen. Vi har ikke noteret kvindernes alder for menopausetidspunkt, da denne information ikke var beskrevet i journalerne, se figur 10.

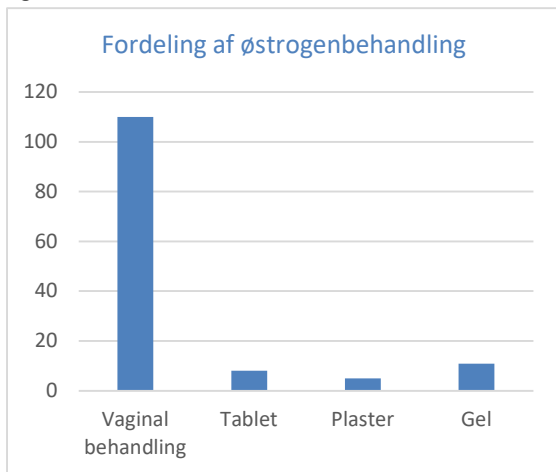
Figur 10



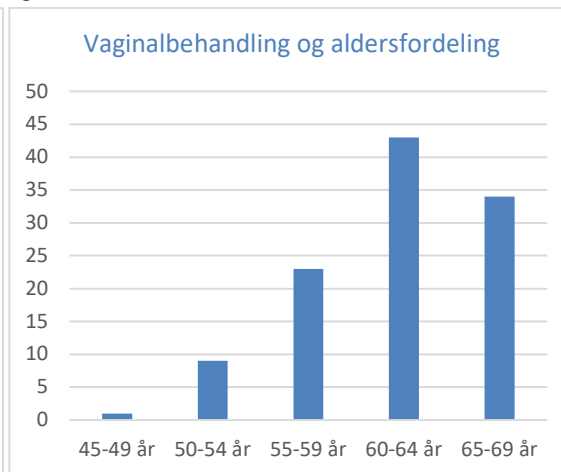
Vaginal østrogen behandling:

Ud af de 139 kvinder, der er i hormonbehandling for klimakterielle gener, blev der identificeret 116 kvinder i vaginal østrogenbehandling, se figur 11. De fleste af kvinderne i vaginal østrogenbehandling er placeret aldersgruppen 60-69 år, se figur 12.

Figur 11

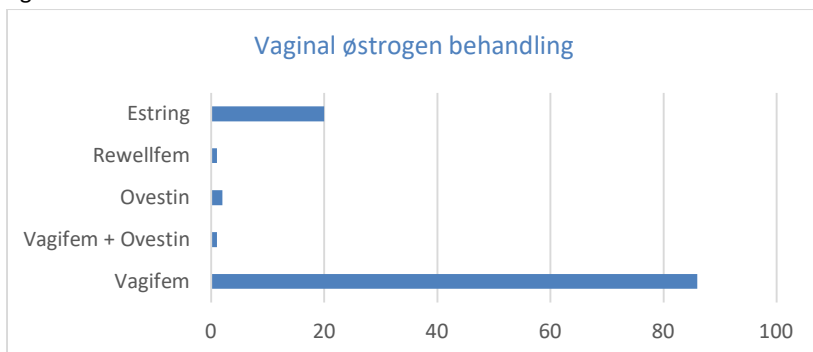


Figur 12



Ved brug af et vaginalt østrogen er præparatet Vagifem det mest benyttede, svarende til 74% af de 116 kvinder i lokaløstrogenbehandling, se figur 13.

Figur 13



Diskussion:

Systemisk HT – gestagen:

For at undgå udvikling af hyperplasi af livmoderslimhinden, og dermed risiko for udvikling af endometriecancer, er det vigtigt, at hvis kvinder med livmoder behandles med systemisk HT, samtidig også behandles med enten gestagen eller eksempelvis cyklisk provera (14). Dette for at hæmme østrogens stimulerende effekt på livmoderslimhinden eller at inducere regelmæssig afstødning af livmoderslimhinden.

I vores dataindsamling bliver alle kvinderne med livmoder og systemisk HT netop behandlet således – altså med tillæg af et gestagenpræparat eller er i cyklisk provera-behandling, og praksis lever dermed fuldt op til anbefalingerne(7).

Systemisk HT – årskontrol og behandlingsvarighed:

Der er ikke markant forskel på, om kvinden får lavet årskontrol i forhold til om behandlingen er opstartet i almen praksis eller ved gynækolog i vores dataudtræk. Ved de kvinder, hvor der ikke er oplysninger angående opstart, handler det primært om, at kvinden er opstartet ved tidl. egen læge, og der ikke kunne findes et notat herom.

35% af kvinderne i systemisk HT behandling har været til årskontrol. De manglende årskontroller belyser vigtigheden ved påmindelse om, at kvinden selv skal bestille tid til årskontrol ved opstart af behandling og ved fornyelse af recepter. Desuden er det vigtigt, at praksis har organiseret sig således, at man holder øje med, hvornår det er tid til årskontrol. Det kan være sekretæren eller den, som godkender receptanmodninger, der er instrueret i ikke at godkende recepter på systemisk HT, men gør pt. opmærksom på, at der skal bestilles tid til årskontrol som forudsætning for receptfornyelse, da dette altid bør gøres ved årskontrol med recepter sv.t. 1 års forbrug.

3 ud af 20 kvinder har været i systemisk HT over 5 år svarende til 15%. Ingen over 7 år. Det bemærkes derfor, at på trods af de manglende årskontroller, er der forholdsvis få, der overskrider

den anbefalede behandlingstid på 5 år(7,15). Det skal pointeres, at der kan være tilfælde, hvor der er indikation for at fortsætte behandling ud over de 5 år. Eksempelvis ved svære og funktionsnedsættende klimakterielle gener i kombination med en lav kardiovaskulærrisikoscore/ingen disp. til gyn/mammacancer, hvis kvinden informeres om risici og samtykker hertil. Ved tvivl anbefales konferering med gynækolog.

Systemisk HT – plaster, gel eller tablet:

Når der stratificeres på de forskellige typer af systemisk HT behandling, er der tale om meget små tal, og der er derfor tale om en betydelig usikkerhed, når man vurderer fordelingen. Man kan måske se en tendens til, at de gynækologiske læger vælger plaster oftere end AP- læger, som til gengæld primært bruger gel, men starter op i tablet HT oftere end de gynækologiske læger. Det bør dog have in mente, at de indsamlede data kun stammer fra en lægepraksis med få læger, samt at den enkelte læge kan have egne præferencer til hvilket præparat man vælger, når der iværksættes ny behandling – ofte vil man vælge et præparat man kender, ved hvordan man skal informere og instruere i. Dette kan være en af årsagerne til, at der er en hyppigere tendens til valg af gel i stedet for plaster eller tablet i praksis i vores data. For at komme disse mulige tendenser nærmere, vil det kræve yderligere undersøgelser med en større population, evt. i kombination med en kvalitativ undersøgelse for at belyse årsagerne bag lægernes valg af præparat.

Det er vigtigfortsat, at have fokus på valg af type af systemisk HT, da transdermal HT har en mere favorabel risikoprofil end peroral HT. Peroral HT er forbundet med en forhøjet risiko for DVT og cerebral trombose på grund af passagen gennem leveren efter absorptionen med ændret syntese af koagulationsfaktorer(15,16). Til gengæld er den billigere og synes af nogen nemmere at administrere.

Lokal vaginal østrogenbehandling:

Ud af de 116 kvinder i lokal vaginal østrogenbehandling ses et stigende forbrug med alderen, og størstedelen findes i aldersgruppen 60-69 år. Forbruget formodes derfor ikke kun relateret til klimakteriet(svingende østrogen niveauer), men mere til det vedvarende nedsatte østrogenniveau efter klimakteriet. Det forventes derfor, at forbruget er endnu højere i aldersgruppen > 70 år, som dog ikke er medtaget i vores dataudtræk. Lidt overraskende ses det, at gruppen af kvinder i alderen 60-64 år ligger højere i forbrug end gruppen i alderen 65-69 år. Hvis man udregner forbruget i procent ud fra størrelsen af grupperne, er forskellen dog mindre – svarende til 20,3 % i aldersgruppen 60-64 år og 17,4% i aldersgruppen 65-69 år. Det højere forbrug af vaginal østrogen versus systemisk HT skal ses i lyset af den mere gunstige risikoprofil, samt at der ikke er nogen øvre aldersgrænse eller maksimal behandlingsvarighed for lokal østrogenbehandling.

Herudover virker lokal østrogen ikke kun mod tørre slimhinder, men forebygger risikoen for recidiverede urinvejsinfektioner, vaginal prolaps og andre urogenitale gener, hvilket i sig selv kan være en indikation for behandling.

Man skal dog gøre kvinden opmærksom på, at virkningen først indtræder efter flere ugers behandling, og der er risiko for øget udflåd som bivirkning, ellers ses det at kvinden autoseponerer behandlingen(17).

Systemisk HT og non-farmakologiske tiltag:

Ifølge journalgennemgangen har 7 kvinder ud af de 23 som er i systemisk HT afprøvet non-farmakologisk behandling før opstart af systemisk HT. Dette vurderes dog ikke at være repræsentativt, da kvinderne ofte inden de opsøger egen læge søger information selv, og afprøver non-farmakologiske tiltag. Vi tror mere den lave procentandel af afprøvede non-farmakologiske tiltag er et udtryk for, at dette ikke er noteret i journalen. Et andet aspekt er, at en del af disse kvinder sandsynligvis heller ikke har overskud til at lykkedes med de non-farmakologiske tiltag – her tænkes primært på anbefalingen om øget motion, ændret kost, vægttab og rygestop – da omlægning af mangeårige vaner kræver overskud.

Evidensen for effekt af non-farmakologisk tiltag er sparsom, men fysisk træning og vægtreduktion kan øge de generelle sundhedsparametre og dermed bedre oplevelsen af de klimakterielle symptomer(16).

Svagheder og styrker ved undersøgelsen:

Styrken ved denne undersøgelse, er at der er tale om rådata fra en almen praksis. Dette giver et konkret indblik i den aktuelle behandling i praksis. En svaghed ved denne opgave er blandt andet, at der forsøges tolkning af data ud fra en lille population, som får systemisk HT(23 kvinder). Der er derfor en stor risiko for tilfældig variation, når man kigger på tallene inden for denne gruppe, og tolkningen er derfor behæftet med stor usikkerhed. Hvorfor det ikke er muligt at generalisere på baggrund af dette begrænsede dataudtræk.

Herudover er det vigtigt at pointere, at alle dele af samtalen med patienten i konsultationen ikke nødvendigvis noteres i journalnotaterne, især grundet tidsfaktoren i almen praksis. Denne opgave tager udgangspunkt i en stor praksis med mange forskellige læger, og ved journalgennemgangen, bemærkes en stor diversitet i, hvor meget og hvad, der dokumenteres blandt de forskellige læger.

I gennemgangen af journalerne sås der flere eksempler på, at selvom der ikke var journalført en konkret kardiovaskulær risikoberegning i forbindelse med opstart af systemisk HT, var der nylig information omkring blodtryk og kolesteroltal tilgængelig i journalen/lab. Derfor kan disse informationer godt være vurderet af den opstartende læge ifht. vurdering af den kardiovaskulære risiko uden dette direkte er noteret i journalnotatet omkring opstart af systemisk HT. Altså er der tale om en informationsbias i form af "missing data" i vores journaldata, hvor lab resultaterne afdækker en faktisk stillingtagen til kardiovaskulær risiko, som ikke er beskrevet i journalen.

Informationsbias vurderes også tilstede i noteringen af symptombillede ved opstart af systemisk HT. Her vil en praktiserende læge sandsynligvis oftest vælge at notere de mest fremtrædende klimakterielle symptomer frem for det fulde symptombillede.

Perspektivering

Sammenligning med undersøgelsen: "Brugen og udbredelsen af systemisk hormonerapi mod klimakterielle gener i 3 lægehuse i Vestjylland"(13):

I vores opgave fandt vi, at 2,5 % af kvinderne i aldersgruppen 45-65 år var i systemisk HT. Kvinderne i aldersgruppen 65-69 år, hvor der ellers ikke var nogen i systemisk HT behandling, blev subtraheret for at kunne sammenligne med populationen i opgaven med de 3 lægehuse i Vestjylland, som ikke inddrog kvinder i denne aldersgruppe.

Undersøgelsen i Vestjylland tog udgangspunkt i 3 lægehuse med en samlet population på 18.578 patienter. De fandt, at 1,2 % af kvinderne i aldersgruppen 45-65 år var i systemisk HT behandling.

Der er således en forskel på 1,3 % procentpoint mellem lægehusene i Vestjylland og lægeklinikken i denne opgave, som ligger i Østjylland.

Denne forskel kan muligvis findes i tilgængeligheden til privatpraktiserende gynækologer i Østjylland sammenlignet med Vestjylland, kulturelle forskelle mellem kvinder i byen versus kvinder i mere befolkningsfattige områder eller blot patientens autonomi til selv at bestemme over egne ønsker og behov for behandling. Der er dog stadigvæk tale om en lav procentandel, der er i systemisk HT i denne opgaves lægeklinik i forhold til, at studier har vist at ca. 33-50% af kvinder i overgangsalderen oplever svære til moderate symptomer(2).

Planteøstrogener:

WHI-studierne har som nævnt i introduktionen bidraget til et markant fald i brug af systemisk HT, både i Danmark og udlandet(8). Dette har sandsynligvis haft en medvirkende faktor til det voksende marked for alternativer, primært planteøstrogener, til den hidtidige HT behandling.

Planteøstrogener findes naturligt i eksempelvis rødkløver og soja. Evidensen for effekt er dog sparsom, og er mest veldokumenteret ved brug af planteøstrogeneret isoflavon, men særligt i kategorien fermenteret isoflavon(10).

Det er derfor bemærkelsesværdigt, at størstedelen af de planteøstrogenerprodukter, der sælges i Danmark ikke indeholder den fermenterede udgave af isoflavon.

En søgning viste, at 14 produkter på Matas hjemmeside indeholdt rødkløver(isoflavon) til behandling af klimakterielle gener, mens kun 1 af produkterne indeholdte fermenteret rødkløver.

På apotekets hjemmeside blev der fundet 9 produkter med rødgløve, men ingen med fermenteret rødgløve.

Da der stadig mangler klare svar fra forskningen, har de hos Kræftens Bekæmpelse valgt ud fra et forsigtighedsprincip at anbefale, at man undgår store mængder soja og rødgløve, hvis man har eller har haft brystkræft. I forhold til behandling af klimakterielle gener skriver Kræftens Bekæmpelse på deres hjemmeside: "(...) En stor samlet undersøgelse af i alt 30 kliniske studier med knap 3000 kvinder har dog vist, at kosttilskud med soja, rødgløve eller hørfrø ikke medfører færre hedeure. De kliniske studier var udført på kvinder, der *ikke* havde brystkræft, og der var ikke noget, der tydede på bivirkninger knyttet til at tage kosttilskud med planteøstrogener i op til to år."(11)

Behandlingen med planteøstrogener er derfor fortsat til debat, da både effekt og langtidsbivirkninger ikke er velundersøgt (18). Forfatterne af denne opgave vil ud fra et forsigtighedsprincip anbefale kvinder med/tidl. eller disp. til mamma-/gyn. cancer at undgå behandling med planteøstrogener.

Konklusion:

I denne opgave er der taget udgangspunkt i Odder lægeklinik, hvor der er tilknyttet 1116 kvinder i alderen 45-69 år. Der blev identificeret 23kvinder i systemisk HT og 116 kvinder i vaginal østrogen behandling. Til gengæld er forbruget af vaginal østrogenbehandling mere udbredt.

Overordnet vurderes den systemiske HT af disse kvinder at følge de aktuelle rekommandationer. Alle kvinder i målgruppen er i relevant behandling med gestagen. De fleste af kvinderne opstartes i systemisk HT i det optimale terapeutiske vindue, og ingen efter 60 års alderen. Der er kun 3 kvinder som behandles over de 5 anbefalede år og ingen over 10 år. Det bemærkes, at der er en forholdsvis stor andel af kvinder, som er i peroral systemisk HT i forhold til transdermal behandling, på trods af at dette er det anbefalede første valg, ved behov for systemisk HT. Samtidig er det dog uvist, på hvilke begrundelser og årsager der ligger bag valg af behandling, og vi har i vores dataindsamling ikke noteret, om der tidligere har været forsøgt anden farmakologisk behandling.

Fremadrettet bør der være fokus på risikoestimering ud fra Score 2 ved opstart af behandling samt opfølgning med årskontroller, hvor risici og fordele vurderes i dialog med patienten.

Såfremt patienten vil afprøve symptomlindring med planteøstrogener, skal man anbefale at vælge den fermenterede udgave af rødgløve, da denne har vist størst effekt.

Referenceliste:

1. Ditte Trolle, læge, specialist i kvindesygdomme og fødsler, Anne Søndergaard, speciallæge i almen medicin. Klimakteriet. Lægehåndbogen. 29.09.2021
2. Freeman, Ellen W. Sammel, Mary D.; Sanders, Richard J. ·Risk of long-term hot flashes after natural menopause :evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort.September 2014.
3. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ et al. Dietary intake and natural menopause: results from the UKWomen's Cohort Study. J Epidemiol Comm Health 2018, 30 april.
4. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. Medicina (Kaunas). 2019 Sep 18;55(9):602
5. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group 1998 Feb;19(1):61-109.
6. Sundhedsdatastyrelsen. <https://medstat.dk/>
7. <https://www.dsog.dk/>
8. R. D. Langer, H. N. Hodis, R. A. Lobo & M. A. Allison (2021) Hormone replacement therapy – where are we now?, Climacteric, 24:1, 3-10
9. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management-- Getting Clinical Care Back on Track. N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):803-6
10. Lambert MNT, Langkjær ST, Jeppesen PB. Isoflavoner som behandlingsmulighed ved østrogenmangel. Ugeskriftet for Læger, 2020.
11. <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/det-kan-du-selv-goere/alternativ-behandling/kosttilskud/planteoestrogen/>
12. www.promedicin.dk
13. SPEUM: [\(Microsoft Word - Forskningstr\346ningsopgave version 0705-4\) \(speam.dk\)](#)
14. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992;117:1016-37.
15. Louise b Andersen, Jeppe B Schroll et. al. Hormonbehandling i overgangsalderen. Rationel Farmakoterapi, april 2022.
16. <https://www.maanedsskriftet.dk/files/pdf/12966.pdf> (feb. 2022)
17. Sahra Wåhlin – jacobsem et al. Lokal behandling af vulvovaginal atrofi. Rationel Farmakoterapi marts 2019.
18. Mathies M. Jepsen et al. Rationel farmakoterapi, april 2022

Forslag til instruks i almen praksis til håndteringen af klimakterielle gener

➤ Forsøge med 3 mdrs. periode med non – farmakologiske tiltag

- Nedsætte alkoholindtag
- Nedsætte koffeinindtag
- Rygestop
- Øge mængden af motion
- Nedsætte BMI
- Sove i køligt rum
- Benytte ”lag på lag” beklædning

➤ Systemisk hormonterapi til patienter med moderate til svære hede- og svedture i alderen under 60 år, og senest 10 år efter menopause.

Kontraindikationer :

- Tidl. eller nuværende bryst- eller livmoderslimhinde cancer . Herunder genetisk disp. til mamma- og ovariecancer
- Uafklaret vaginal blødning
- Leversygdom
- Tidl. AMI, apopleksi, venetrombose eller kendt trombofili.
- Høj kardiovaskulær risiko ($\geq 5\%$ ved SCORE2)

Forsigtighedsregler:

- Galdesten
- Systemisk lupus erythematosus
- Epilepsi – kan reducere s-værdi af lamotrigen.
- Astma
- Otoklerose

Information til patient (nedenstående er for transdermal hormonterapi) :

- Der er en lille, men øget risiko for brystkræft. Denne er relateret til behandlingsvarighed, og reduceres efter ophør af behandling(DSOG).
- Der er en lille, men øget risiko for æggestokkekræft(DSOG).
- Der er ikke påvist øget risiko for venøs tromboemboli ved transdermal hormonbehandling sammenlignet med baggrundsbefolkningen. (DSOG)
- Der er ikke påvist øget risiko for apopleksi ved transdermal hormonbehandling sammenlignet med baggrundsbefolkningen. (DSOG)
- Menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen er forbundet let øget eller ingen stigning i risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

Forslag til transdermal hormonterapi med østrogen:

Generelt: Ved behandling af klimakterielle gener gives østrogen i den laveste dosis, som medfører tilfredsstillende symptomlindring

GEL: Estradiol gel eksempelvis Divigel

0,5-1,5 mg estradiol (sv.t. 0,5-1,5 g gel) appliceret på huden én gang dgl.

PLASTER: Estradiol plaster eksempelvis Vivelle Dot

1 depotplaster, som afgiver 25-50mikrogram/24timer. Skiftes 2 gange om ugen, bør skifte applikationssted fra gang til gang, og anbringes på et hårfrit og tørt hudområde (og ikke på mammae).

Kvinder med livmoder:

OBS: Tilføjelse af gestagen enten i form af Mirena eller Levosert (højdosis gestagenspiral) eller som tablet behandling, eksempelvis Provera 5 mg dgl. i 10 dage hver måned eller 12-14 dage hver anden eller tredje måned for at undgå hyperplasi af livmoderslimhinden.

Opfølgning og behandlingsvarighed:

- Der anbefales opfølgning efter 3 mdr. med henblik på vurdering af effekt, dosis justering og bivirkninger.
- OBS Vaginalblødning er en almindelig bivirkning af hormonbehandling inden for de første 3 måneder af behandlingen. Ved vaginalblødning opstået efter 3 måneders kontrol skal kvinden henvises til udredning sv.t. de danske pakkeforløb.
- Årskontrol med fokus på fortsat indikation for behandling
- Anbefales seponering eller udtrapning efter maksimalt 5 års behandling. Ved symptomer efter seponering, kan forsøges genoptag af behandling med langsom udtrapning.

➤ Rødkløver (4)

- Der er mangelfuld evidens for effekt.
- Evidens for effekt er mest solid inden for fermenteret rødkløver.
- Langtidsbivirkninger er ikke velundersøgt.
- Hidtidige studier har ikke vist en øget forekomst af endometriecancer eller brystkræft.
- Hvis du har eller har haft brystkræft anbefaler kræftens bekæmpelse ud fra et forsigtighedsprincip ikke at benytte rødkløver.

➤ **Lokal vaginal østrogenbehandling(5)**

- Ved tidligere endometrie-cancer eller brystkræft kan lokal, vaginal østrogenbehandling anvendes, under forudsætning af, at patienten ikke samtidig er i behandling med aromatasehæmmer for brystkræft.
- Ved genetisk disposition til brystkræft og ovarie-cancer kan lokal, vaginal østrogenbehandling anvendes.
- Lokal, vaginal østrogenbehandling kan anvendes ved tidligere venøs tromboemboli, myokardieinfarkt, cerebrovaskulær tromboemboli eller kendte trombofile sygdomme.

Forslag til frase:

ANAMNESE

Symptomer (mild-moderat-svær)

Non- farmakologiske tiltag afprøvet

Disp/tidl. egen sygdom (mamma-, ovarie- eller endometrie-cancer)

OBS komorbiditet (leversygdom, galdesten, epilepsi, astma)

Kardiovaskulære score (SCORE2 < 5% for opstart af HT):

- KRAM
- Disp/tidl. tromboemboliske events

OBJEKTIVT

BT + evt. gynækologisk undersøgelse.

BIOKEMI

Lipidprofil

Overvej TSH

PLAN:

Rp. Divigel gel 0,5mg x 1 dagligt.

Eller

Rp. Vivelle Dot plaster 25mikrogram/24timer. Skiftes 2 gange om ugen.

OBS en form for gestagentilskud ved bevaret livmoder.

Pt'en er informeret om den lette øget risiko for mamma og ovarie-cancer.

Aftaler opfølgning om 3 mdr. med henblik på vurdering af effekt, dosis og bivirkninger.

Herefter aftales årskontrol med forventet maksimalt behandlingsvarighed på 5 år.

Forslag til dialog BOKS:

Fordele ved systemisk HT	Ulemper ved systemisk HT (transdermal, < 60 år)
Mindsker generne (især hede- og svedture)	Lille, men øget risiko for brystkræft – dosisafhængig, se tabel 1 nedenfor.
Mindre risiko for tør skede og irriteret blære	Lille, men øget risiko for æggestokkekræft " I absolutte tal øges risikoen med 1 tilfælde/5.000 behandlede kvinder" (2)
Mindre risiko for knogleskørhed	Vækst af eksisterende fibromer i livmoderen
Mindre risiko for slap bækkenbund og nedsunken blære/livmoder	Risiko for pletblødning
Mindre risiko for tyktarmskræft	Brystspænding
	Hovedpine og vægtøgning i starten af behandlingen
	Let øget eller ingen stigning i risikoen for iskæmisk hjertesygdom

Tabel 1: Risiko for brystkræft ved postmenopausal hormonterapi

	Den absolutte mer-risiko			Syntese: "lifetime risk"
	Meta-analyse	WHI *)	MWS **)	
Ingen hormonbehandling				11,0 %
5 års østrogenbehandling	+ 0,2 %	+ 0,0 %	+ 0,2 %	+0,1 % = 11,1 %
10 års østrogenbehandling	+ 0,6 %	-	+ 0,5 %	+0,5 % = 11,5 %
5 års østrogen+gestagenbehandling	+ 0,3 %	+ 0,4 %	+ 0,6 %	+0,5 % = 11,5 %
10 års østrogen+gestagenbehandling	+ 0,8 %	-	+ 1,9 %	+1,3 % = 12,3 %

*) Womens Health Initiative study

***) Million Women Study

Referencer:

1. DSOG guideline, IRF
2. [4957669_4957669_MAP_februar_2022_-_001_084.pdf \(maanedsskriftet.dk\)](#)
3. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/153000>
4. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/rationel-farmakoterapi-3-2022/planteoestrogener>
<https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/det-kan-du-selv-goere/alternativ-behandling/kosttilskud/planteoestrogener/>
5. Promedicin