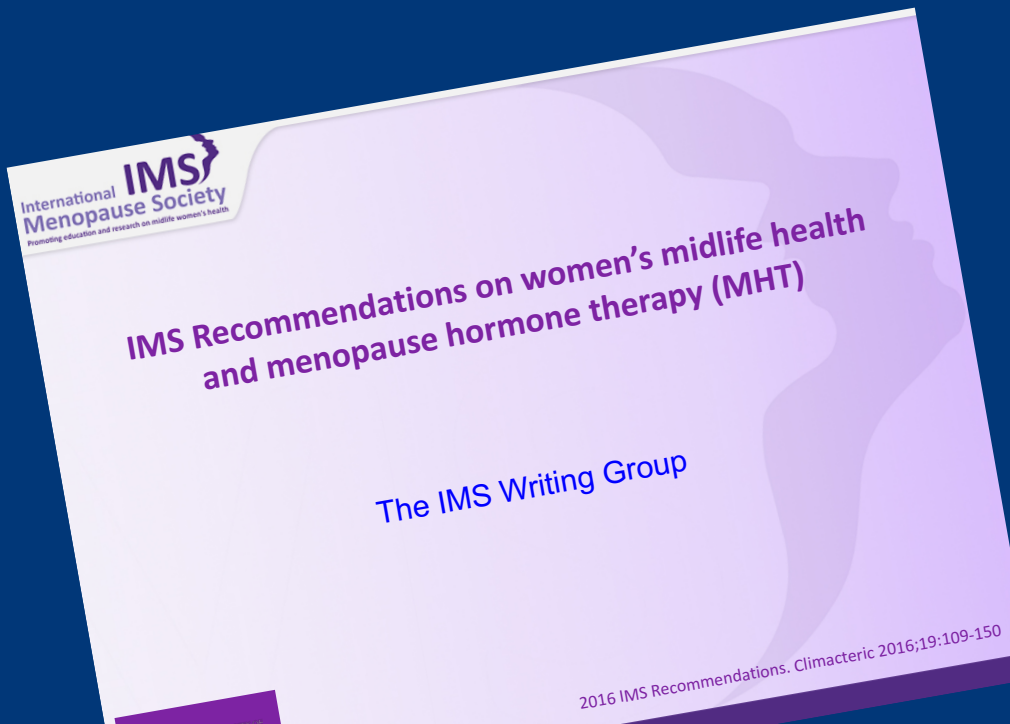


MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING (MHT)

Internasjonale anbefalinger (utdrag oversatt til norsk)



Introduksjon	3
IMS styrende prinsipper for MHT	4
Diagnose og prematur menopause	5
Vekt og diabetes	6
Urogynekologi	7
Osteoporose	8
Hud og ledd	9
Hjertesykdom	10
Slag og venøs tromboembolisme (VTE)	11
Kreft	12
Endometriet	13
Postmenopausal vulvovaginal atrofi	14
Konklusjon	15

Referanse:

1. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150

Introduksjon

IMS omfang og formål

Dette er internasjonale anbefalinger utarbeidet av **International Menopause Society (IMS)** med det formål at helsepersonell kan tilby optimal oppfølging og behandling til kvinner i og etter overgangsalderen.

IMS-publikasjonen er relativt omfattende, inkludert sine 367 referanser. I denne brosjyren refereres relevante utdrag som er strukturert og forenklet, oversatt til norsk, og tilpasset norske forhold.

IMS sine kilder:

- Databaser som Cochrane, Medline, PubMed med flere
- Publiserte internasjonale konsensus-statements
- Diverse eksperter innen fagområdet
- Spesiell oppmerksomhet rettet mot publikasjoner fra 2013 og utover

IMS begrepsbruk:

- Bruker begrepet **menopause hormone therapy (MHT)**

IMS gradering av evidens og anbefalinger:

- Evidens graderes i en åttedelt skala, hvor høykvalitets metaanalyser er rangert høyest (<1++>), og ekspertmeninger er rangert lavest (<4>)
- IMS sine anbefalinger rangeres i tråd med evidensgrunnlaget i en firedelt skala (A til D, hvor A er best). Der IMS gir anbefalinger i fravær av god evidens er det merket "anbefalt beste praksis"
- Publikasjonen er delt inn i kapitler, hvor det diskuteres og konkluderes i retning anbefalinger basert på graden av evidens

IMS styrende prinsipper for MHT¹

- **MHT er den mest effektive behandling til vasomotoriske symptomer og urogenital atrofi**
- Andre menopause-relaterte plager, som ledd- og muskel plager, humørsvingninger, søvnforstyrrelser og seksuell dysfunksjon (inkludert redusert libido), kan muligens forbedres ved MHT-behandling
- Livskvalitet og seksuell funksjon kan muligens også forbedres
- MHT bør være en del av en helhetlig strategi og inkludere anbefalinger som omhandler diett, mosjon, røykeslutt og alkoholkonsumering for å opprettholde helsen til kvinner i og etter menopause
- MHT må **individualiseres og skreddersys** i forhold til symptomer, behov for forebygging, sykehistorie, genetikk, forventninger og preferanser
- Fordeler og risiko ved MHT er forskjellig for kvinner i overgangsalder sammenlignet med eldre kvinner
- Det er begrenset med evidens vedrørende forskjeller i fordeler og risiko på produktnivå
- Menopause før 45 år (og spesielt før 40 år) medfører økt risiko for hjertesykdom og benskjørhet. MHT reduserer symptomer og bevarer bentettheten, og er således anbefalt minst til gjennomsnittlig menopausealder
- MHT bør ikke anbefales uten **klar indikasjon**
- Kvinner som bruker MHT bør ha minst en **årlig konsultasjon**
- Det er ingen indikasjon for økt hyppighet av mammografi eller celleprøver fra livmorhals for kvinner som bruker MHT
- Det er **ingen** grunn til å fastsette **absolutte begrensinger på behandlingsslengde** med MHT
- **Laveste effektive dose bør tilstrebes**

Diagnose og prematur menopause¹

- Menopause blir retrospektivt definert som siste menstruasjonsblødning, etterfulgt av 12 måneders amenore
- **Snittalder for menopause er ca. 51 år (noe etnisk variasjon)**
- Prematur menopause/prematur ovariesvikt (POI) = menopause før 40 år
- POI krever normalt høyere doser østrogen enn tilfellet er ved behandling av kvinner over 40 år
- Ved POI bør en effektivt behandle for å forebygge CVD, osteoporose, kognitiv svikt, demens og parkinsonisme, og behandlingen bør være minst til gjennomsnittlig alder for naturlig menopause (B)

Vekt og diabetes¹

- Den stabile vektøkningen er på ca. 0,5 kg/år blant kvinner i denne alderen, og er assosiert med alder og miljø, ikke menopause. Fettet legger seg i større grad på magen i et mer android mønster (B)
- **Det er ikke bevist at hormonbehandling er assosiert med vektøkning.** Derimot tyder det på at østrogenbehandling reduserer den totale fettmengde hos menopausale kvinner, samt bedrer insulinfølsomheten og reduserer risikoen for å utvikle type 2 diabetes (A)

Urogynekologi¹

- Symptomer som vaginal tørrhet, sårhet, smerter ved samleie, urin-frekvens, vannlating om natten (nocturi) og hurtig innsettende uimotståelig trang til å late vannet (urgency) er ekstremt vanlig blant postmenopausale kvinner
- Urogenitale symptomer responderer bra på østrogener (A)
- Langtidsbehandling kreves ofte da symptomer kan komme tilbake ved seponering
- **Systemiske risikofaktorer har ikke blitt identifisert ved lavpotent/lavdose østrogener (B)**

Osteoporose¹

- Bentap etter menopause akselereres på grunn av østrogenmangel
- Målet ved osteoporosebehandlingen er å forebygge frakturer
- **MHT reduserer forekomsten av alle frakturer**, selv hos kvinner med høy risiko for frakturer (<1++>)
- MHT er den eneste tilgjengelige behandlingen som har vist redusert risiko for frakturer hos pasienter med lav bentetthet (osteopeni)
- Livstilsforandringer som diett og vektbærende trening bør være en del av behandlingsstrategien (A)
- **Valg av medikamentell behandling bør baseres på å balansere effekt opp mot risiko og kostnader**
- MHT er den mest hensiktsmessige behandlingen til å forebygge frakturer tidlig i menopausen (A)

Hud og ledd¹

- Østrogenreseptorer er lokalisert i mange av hudens bestanddeler, deriblant i keratinocytene, melanocytene, fibroblastene og hårfollikler
- Studier har vist at huden blir tynnere etter menopause, og det er redusert elastisitet
- Slitasje av brusk og behov for leddkirurgi reduseres ved bruk av MHT (A)
- Menopause er forbundet med mange forandringer i hudens helse som muligens kan forbedres ved bruk av MHT (A)

Hjertesykdom¹

- MHT har potensiale til å forbedre den kardiovaskulære risikoprofilen ved sine gunstige effekter på vaskulær funksjon, lipidnivå og glukosemetabolismen. MHT har også vist å redusere forekomsten av nye tilfeller av type 2 diabetes (<1+>)
- **Det er sterke og konsistente data som viser at østrogenbehandling (<1+>):**
 - 1. Kan være kardioprotektivt ved oppstart rundt menopause**
 - 2. Muligens kan være skadelig ved oppstart mer enn 10 år etter menopause**
- For kvinner under 60 år, som nylig kom i menopause og uten kjent hjertesykdom, reduserer østrogen alene koronarsykdom og død av alle årsaker (A)
- De vitenskapelige data er noe mindre robuste for oral kontinuerlig kombinasjonsbehandling (østrogen + gestagen) sammenliknet med østrogen alene. Dog fremheves den danske DOPS-studien* (med østradiol og NETA**) som eksempel på et regime som virker å være kardioprotektivt (A)
- Det er ikke anbefalt å starte MHT etter 60 års alder utelukkende for primærprofylakse av koronarsykdom

* Danish Osteoporosis Prevention Study. Her henviset til publikasjonen: Scierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. BMJ 2012;345:e6409

** Norethisterone acetate

Slag og venøs tromboembolisme (VTE)¹

Slag:

- Iskemisk slag forekommer sjeldent før 60 års alder
- **Ved oppstart MHT før 60 års alder, eller innen 10 år etter menopause, er det ingen endret risiko for slag**, jfr. 13 års follow-up fra WHI-studien* og Cochrane analyser (<1+>)
- Lavere doser har muligens en lavere risiko for iskemisk slag, og muligens ingen risikoøkning ved andre administrasjonsformer enn oral (<2->)

Venøs tromboembolisme (VTE):

- VTE er den mest utbredte bivirkningen ved bruk av orale østrogener hos kvinner relativt kort tid etter menopause
- Risiko for VTE øker med alderen. Sterk korrelasjon
- Overvekt, personlig historie og genetikk er kjente risikofaktorer for VTE
- Forekomsten av VTE er høyere det første året ved bruk av oral østrogen (med eller uten gestagen). Likevel mye lavere risiko enn ved graviditet (<1+>)
- **Oral østrogenbehandling er kontraindisert hos kvinner med tidligere VTE (A)**
- Transdermal østrogenbehandling bør være førstevalg hos overvektige kvinner med klimakterielle plager (B)
- Risikoen for VTE øker ved oral MHT, men den absolutte risikoen tilsier at dette forekommer sjeldent for kvinner under 60 års alder (anbefalt beste praksis)

* Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013;310:1353-68

Kreft¹

Brystkreft:

- I hvilken grad MHT kan assosieres med brystkreft er fortsatt kontroversielt
- Den mulige økte risikoen for brystkreft ved MHT er liten og estimert til mindre enn 0,1% per år ved behandling (<1+>). Dette er likt, eller mindre enn, den økte risikoen en ser ved vanlige livstilsfaktorer som redusert fysisk aktivitet, overvekt og alkoholforbruk (<2++>)
- Data fra WHI viste ingen økt risiko blant førstegangsbrukere 5-7 år etter oppstart behandling (<1+>). Studien viste videre at 7,1 års bruk av østrogen alene (CEE*) blant hysterektomerte kvinner både reduserte risikoen for å bli diagnostisert med brystkreft, samt å dø av dette (<1+>)
- **Den økte risikoen for brystkreft er primært forbundet med tillegg av syntetisk gestagen til østrogen og relatert til behandlingens lengden (B)**
- **Risikoen for brystkreft som kan tilskrives MHT er liten, og risikoen reduseres progressivt når behandlingen avsluttes (B)**

Kolorektal-kreft:

- **Tre metaanalyser har rapportert redusert risiko for kolorektal-kreft ved bruk av MHT**, og at denne risikoreduksjonen vedvarer 4 år etter seponering (A)
- WHI-studien viste ingen effekt av østrogen alene på risikoen for kolorektal-kreft (A)

* Conjugated equine estrogens

Endometriet¹

- Postmenopausale blødninger er endometriekreft til det motsatte er bevist, selv om bare 1-14% faktisk viser seg å ha dette (A)
- Østrogen monoterapi er forbundet med økt forekomst av hyperplasi og kreft i endometriet. Dette er doserelatert og avhengig av behandlingens lengde (A)
- Høyere doser av gestagen er muligens påkrevd for endometriebeskyttelse når høyere doser østradiol brukes, eller hos kvinner med høy BMI (anbefalt beste praksis)
- **Endometriebeskyttelse krever en adekvat dose og behandlingens lengde med gestagen (A)**

Postmenopausal vulvovaginal atrofi¹

- Etter menopause oppstår funksjonelle og histologiske (vevs-) endringer i vagina og det urogenitale epitelet pga fallende østrogennivåer. **Mer enn halvparten av postmenopausale kvinner vil oppleve symptomer relatert til atrofi i dette vevet**
- Kvinner er i liten grad oppmerksomme på at **vulvovaginal atrofi (VVA) er en kronisk tilstand** som i betydelig grad påvirker seksuell helse og livskvalitet, samtidig som sikre og effektive behandlingsalternativer kan være tilgjengelig
- Alle lokale østrogenpreparater er effektive i å redusere tegn og symptomer forbundet med vaginal atrofi, men de varierer noe i bivirkningsprofil (<1++>)
- Vaginale kremer og glidemidler, så vel som regulær seksuell aktivitet, kan være fordelaktig for slike kvinner. Vaginale kremer kan ha likeverdig effekt som topikal vaginal østrogen, og kan derfor tilbys kvinner som ønsker å unngå bruk av hormoner (<1+>)
- Helsepersonell bør være proaktiv i å hjelpe deres pasienter med å avdekke symptomer relatert til VVA og å søke adekvat behandling når vaginalt ubehag er klinisk relevant (B)
- Behandling bør startes tidlig, før irreversible atrofiske forandringer har oppstått, og bør fortsettes for å opprettholde fordelene (B)
- Prinsippene ved behandling av kvinner med etablert VVA er både gjenopprettelse av urogenital fysiologi og lindring av symptomer. **Når VVA er det eneste symptom bør lokal østrogenbehandling være førstevalget (B)**
- Bruk av lokal østrogen hos kvinner som behandles med anti-østrogen eller aromatasehemmere krever rådgivning og diskusjon som inkluderer pasienten og det onkologiske team (D)

Konklusjon¹

- **Sikkerhet ved MHT avhenger i stor grad av alder og tid siden menopause**
- Friske kvinner under **60 år** bør ikke bekymre seg unødige vedrørende sikkerhetsprofilen til MHT
- Nyere forskning har analysert kvinners alder opp mot bruk av MHT. Funnene viser at såfremt MHT brukes på klar indikasjon, med oppstart innen noen få år etter menopause, vil de potensielle fordelene være mange og risikoene få
- Det er sterke funn som utpeker **gestagen-komponenten** i MHT som mer betydningsfull enn østrogen hva gjelder brystkreftisiko
- En økende mengde data indikerer at MHT initiert rundt menopause har positiv primærprofylaktisk effekt i forhold til osteoporotiske brudd og koronarsykdom, samt total dødelighet

Novo Nordisk Scandinavia AS
Nydalsveien 28
Postboks 4814 Nydalen
0484 Oslo
NO 918 229 353 MVA

Kundeservice tel.: 22 18 50 51
kundeservice-norge@novonordisk.com
www.novonordisk.no

