



## Titel

Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi.

## Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn: Anne Munch	Stilling: HU-læge	Arbejdssted: Randers
Navn: Gitte Bro Schmidt	Stilling: Introduktionslæge	Arbejdssted: AUH
Navn: Helga Gimbel	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: SUH Roskilde
Navn: Karin Glavind	Stilling: Overlæge	Aalborg universitetshospital
Navn: Line Thomsen	Stilling: HU-læge	Arbejdssted: Horsens
Navn: Malthé Wandall-Holm	Stilling: Introduktionslæge	Arbejdssted: AHH
Navn: Mette Høltzermann	Stilling: Afdelingslæge	Arbejdssted: AUH
Navn: Nanna Mydtskov	Stilling: Introduktionslæge	Arbejdssted: Hjørring
Navn: Pinar Bor	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Randers
Navn: Susanne Greisen	Stilling: Overlæge	Arbejdssted: Horsens

COI for arbejdsgruppens medlemmer se Apendix I

## Korrespondance:

Susanne Greisen, [susagrei@rm.dk](mailto:susagrei@rm.dk)

## Status

Første udkast: 06.09.2019

Diskuteret af Hindsgavl dato: 06.09.2019

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

## Ekstern review:

Guideline gennemgået af Lian Ulrich, Susanne Axelsen og Mette Hornum Bing forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 06.09.2019

## Indholdsfortegnelse

<b>Oversigt over kliniske rekommandationer:</b> .....	<b>3</b>
<b>Forkortelser:</b> .....	<b>3</b>
<b>Indledning:</b> .....	<b>4</b>
Baggrund:.....	4
Afgrænsning af emnet:.....	5
<b>Litteratur søgningsmetode:</b> .....	<b>5</b>
<b>Evidensgradering:</b> .....	<b>5</b>
<b>Gennemgang af PICO</b> .....	<b>6</b>



PICO 1: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på stress inkontinens hos postmenopausale kvinder.....	6
PICO 2: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på urgency inkontinens hos postmenopausale kvinder? .....	12
PICO 3: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på recidiverende cystitter hos postmenopausale kvinder. ....	17
PICO 4: Er vaginal hormonbehandling behandling med Vagittorier/tabletter bedre end anden vaginal hormonbehandling (ring eller creme) til behandling af postmenopausale kvinders vaginale gener? .....	19
PICO 5: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på seksuelle gener hos postmenopausale kvinder? .....	23
PICO 6: Kan vaginal hormonbehandling benyttes til kvinder, der har haft østrogenreceptor positiv mamma cancer, som er i behandling med Tamoxifen eller aromatasehæmmer (AI)? .....	32
PICO 7: Kan vaginal østrogenbehandling benyttes til kvinder, der har haft DVT, lungeemboli, myocardiinfarkt eller apoplexi?.....	37
PICO 8: Er vaginal laserbehandling bedre end vaginal hormonbehandling hos postmenopausale kvinder med vaginale gener?.....	42
 Systemisk optag af hormon ved vaginal østrogen behandling.....	47
Cancer risiko og endometrie påvirkning ved brug af vaginal østrogen.....	48
 <b>Appendices:.....</b>	<b>50</b>
Appendiks 1. COI for forfattere.....	50
Appendiks 2. PICO spørgsmål. Literatur, søgestrategi og søgestreng .....	50



## Oversigt over kliniske rekommandationer:

Postmenopausale kvinder med stress urininkontinens kan tilbydes vaginal østrogenbehandling.	B
Postmenopausale kvinder med urgency urininkontinens bør tilbydes vaginal østrogenbehandling	A
Postmenopausale kvinder med recidiverende urinvejsinfektioner bør tilbydes vaginal østrogen behandling.	A
Postmenopausale kvinder med dyspareuni og vulvo-vaginal atrofi bør tilbydes lokal vaginal østrogen behandling	A
Vaginal østrogenbehandling kan benyttes på relevant indikation hos kvinder med tidligere mammacancer som er i behandling med Tamoxifen, efter nøje information.	B
Vaginal østrogenbehandling kan benyttes på relevant indikation hos kvinder med tidligere mammacancer som er i behandling med aromatasehæmmer, efter nøje information, men forsigtighed tilrådes, og andre alternativer forsøges.	B
Lokal østrogenbehandling kan overvejes til kvinder med tidligere DVT, lungeemboli, AMI eller apoplexi.	D
De forskellige vaginale østrogen behandlingsformer er ligeværdige, men ring eller tablet/vagitorie kan foretrækkes som førstevalgspræparat, da de er nemmere at dosere fremfor creme.	A
Den systemiske absorption af østrogen ved vaginal behandling er lav og ved steady state er østrogenniveauet i blodet på niveau med det der normalt ses ved postmenopausale kvinder.	B
Laserbehandling af vaginal atrofi anbefales ikke til postmenopausale kvinder uden for protokollerede undersøgelser. De protokollerede undersøgelser bør også monitorere de skadelige effekter.	B*

\*Effekten er bedømt i et enkelt RCT. Langtidsvirkning og skadelige effekter er bedømt hhv i grad 2b og grad 4 studier.

## Forkortelser:

AI: Aromatasehæmmer

BBT: Bækkenbundstræning

GSM: Genitourinary syndrome of menopause

OAB: Over aktiv blære

R-UVI: Recidiverende urinvejsinfektion

UVI: Urinvejsinfektion

VVA: Vulvo vaginal atrofi

VØ: Vaginalt østrogen

UI: Urininkontinens

UUI: Urgency urininkontinens

SUI: Stress urin-inkontinens

VMI: Vaginal maturation index

UGA: Urogenital atrofi



## Indledning:

### Baggrund:

Menopausen er et resultat af udtømning af den ovarielle reserve, hvilket resulterer i hypogonadisme og dermed reduceret endogen østrogen produktion. Østrogen spiller en vigtig rolle i funktionen af de kvindelige kønsorganer samt urinvejene. Med fælles embryologisk udgangspunkt i sinus urogenitalis er der fundet østrogenreceptorer i vagina, urethra, blæren samt bækkenbundsmuskulaturen (1-3).

I 2014 reviderede 'the International Society for the Study of Women's Sexual Health' og 'The North American Menopause Society' terminologien for de symptomer og objektive fund, man ser i forbindelse med menopausen. Den nye terminologi (genitourinary syndrome of menopause, GSM) inddrager både forandringer og symptomer svarende til labia minores/majores, klitoris, introitus, vagina, urethra og blæren. Vulvovaginal atrofi (VVA) indgår forsat som en vigtig delkomponent i GSM-klassifikationen (10).

Den manglende stimulering af østrogenreceptorerne i det urogenitale område menes at være den primære årsag til de symptomer, der opstår som følge af fysiologiske og anatomiske ændringer i området. Makroanatomisk ser man bl.a. regression af labia minores, introitus bliver mindre og meatus urethra bliver mere prominente. Fysiologisk relaterer forandringerne sig til stigning i den vaginale pH, manglende lubrikering samt nedsat fleksibilitet og elasticitet af slimhinderne. De mikroanatomiske forandringer inkluderer bl.a. udtynding af epitelet, nedsat densitet af bindevævet og færre blodkar.

Vaginal (lokal/topikal) østrogen-behandling har vist at kunne forøge den lokale vaskularisering, epithel-tykkelse, det gennemsnitlige urethrale maksimal-tryk, lukke-tryk samt overførsels-ratio af abdominal til urethral-tryk (4-9), hvilket kan være medvirkende faktorer til at forklare en mulig virkning.

## Referenceliste:

1. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU international*. 2000;86(1):32-8.
2. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica Supplement*. 1993;157:1-26.
3. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;141(7):817-20.
4. Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Investigative urology*. 1980;17(4):343-7.
5. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(5):754-7.



6. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* (New York, NY). 2004;11(1):49-56.
7. Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1992;251(3):115-20.
8. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(1):176-81.
9. Hilton P, Stanton SL. The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1983;90(10):940-4.
10. Portman DJ, Gass MLS, Atrophy V, Consensus T. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014;79:349-54.

### **Afgrænsning af emnet:**

Denne guideline omhandler lokal vaginal østrogen behandling. Andre former for lokal hormonbehandling er ikke behandlet i denne guideline.

En stor del af de studier, der ligger til grund for denne guideline, anvender andre doser og formuleringer end det som anvendes i den daglige klinik i Danmark. Dette bør man være opmærksom på, når man læser denne guideline.

### **Litteratur søgningsmetode:**

Litteratursøgning afsluttet dato: Litteratursøgning afsluttet dato: marts 2019

Databaser der er søgt i: PubMed, Embase, Cochrane

Søgetermer: se Apendix 2

Søgestreng: se Apendix 2

Sprogområde: overvejende Engelsk

### **Evidensgradering:**

Oxford version Marts 2009.



## Gennemgang af PICO

### PICO 1: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling/placebo effekt på stress urininkontinens hos postmenopausale kvinder?

Tovholder: Malthe Wandall-Holm

#### Afgrænsning af emnet:

PICO 1 omhandler stress urin-inkontinens (SUI) og vaginal (lokal/topikal) østrogen-behandling hos postmenopausale kvinder.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Ophør med stress urin-inkontinens</i>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<b>Reduktion af stress urin-inkontinens</b>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<i>Ophør med stress urin-inkontinens</i>	1 år eller mere	Kritisk
Hedeture	Under behandling	Vigtig
Brystspænding	Under behandling	Vigtig
Vaginalt fluor	Under behandling	Vigtig
Vaginalblødning	Under behandling	Vigtig
Endometriecancer	Resten af livet	Vigtig
Mammacancer	Resten af livet	Vigtig
Bedring af vaginal tørhed	Under behandling	Vigtig
Compliance	Under behandling	Vigtig

#### Baggrund:

Stress urininkontinens er den hyppigste form for inkontinens og defineres som ufrivillig urinelækage i forbindelse med host, nys eller anden fysisk aktivitet (1). Prævalensen hos ældre kvinder formodes at være mellem 4-46 % (2, 3). Østrogen spiller en vigtig rolle i funktionen af de kvindelige kønsorganer samt urinveje. Det er derfor muligt at fald i østrogen-niveau, som ses ved menopausen, kan være en ætiologisk faktor i udviklingen af urininkontinens (UI).

#### Kvalitet af evidens:

Der er ingen systematiske reviews, der specifikt omhandler vaginal østrogen-behandling og stress urin-inkontinens hos postmenopausale kvinder. Der er fundet to systematiske reviews og én meta-analyse, der overordnet har henholdsvis vulvo-vaginal atrofi, bækkenbundslidelser og urin-inkontinens hos postmenopausale kvinder som population og vaginal østrogen behandling eller østrogen hormon-terapi (systemisk og lokal) som intervention. Fra disse er udvalgt 4 studier af klasse 2b samt 1 forest plot (baseret på 2 studier, manglende adgang fuldtekst).

Yderligere er fundet 3 enkeltstående artikler (2b).

Alle de inkluderede studier har stress urin-inkontinens som outcome.



### Gennemgang af evidens:

Et systematisk review fra 2017. 3 af de inkluderede studier havde vaginalt østrogen som intervention og SUI som outcome (23).

- Et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie (13). 88 postmenopausale kvinder med UI, urogenital atrofi (UGA) og R-UVI. Ved baseline og efter 6 måneders behandling blev anamnese af urogenital symptomatologi samt urodynamisk undersøgelse udført. Deltagerne blev randomiseret i en aktiv behandlings- og en kontrolgruppe. Gruppe A (n=44): Intravaginal østriol-tablet 1mg (Colpogyn) i 6 måneder. Gruppe B (n=44): Intravaginal placebo-tablet i 6 måneder. Primær-outcome relevant for denne guideline var subjektiv vurdering af SUI. Subjektiv forbedring var for Gruppe A: 68,2% (n=30/44) vs. Gruppe B: 16% (n=7/44) med statistisk signifikant forskel på de to grupper ( $P<0,01$ ), samt statistisk signifikant forskel på tre ud af fire urodynamiske parametre med bedre outcome i Gruppe A vs Gruppe B. *Studiet opfylder PICO-kriterier med aktiv behandling kontra placebo, men grundet manglende konfidens-interval-angivelse samt begrænset follow-up tid, graderes det til 2b.*
- Et randomiseret, parallelgruppe kontrolleret studie (24). 251 postmenopausale kvinder med symptomdebut efter menopause af mindst ét generende symptom fra nedre urinveje. Deltagerne blev randomiseret i to aktive behandlingsgrupper. Gruppe A (n=134): østradiol-frigivende vaginal-ring (estring) 7,5 mg/døgn i 24 uger. Gruppe B (n=117): Østriol-pessar (Ovestin) 0,5 mg i 24 uger. Ved baseline og efter 24 ugers behandling fik deltagerne foretaget gynækologisk undersøgelse samt udfyldte et spørgeskema. Primær-outcome relevant for denne guideline var subjektiv vurdering af SUI. Respons-rate (forbedring) var for Gruppe A: 53% vs. Gruppe B: 59%. Symptomfriheds-rate var for Gruppe A: 34% vs. Gruppe B: 41%. Behandlingerne viste statistisk ligestilling. *Svaghederne i studiet er manglen på objektive outcomes. Studiet kan ift. nærværende PICO ikke betragtes som et RCT-studie grundet manglen på placebo-arm, og nedgraderes derfor til et kohorte-studie, 2b.*

Der er statistisk heterogenitet mellem de forskellige studier, og det systematiske review konkluderer ikke specifikt på effekten af vaginalt østrogen på stress inkontinens.

Et systematisk review fra 2015. 2 af de inkluderede studier havde vaginalt østrogen som intervention og SUI som outcome, hvoraf 1 studie er udeladt grundet manglende adgang til fuldtekst. (26)

- Et randomiseret, kontrolleret studie. 51 postmenopausale kvinder med SUI. Deltagerne blev randomiseret i tre aktive behandlingsgrupper. Gruppe A (n=17): Vaginalcreme, konjugeret ekvint østrogen 0,625 mg i 3 måneder. Gruppe B (n=16): Vaginalcreme, østriol 1mg i 3 måneder. Gruppe C (n=18): Vaginalcreme, promestriene (syntetisk østrogen) 10 mg i 3 måneder. Primær-outcome relevant for denne guideline var subjektiv vurdering af SUI efter 3 måneders behandling graderet som kontinent, signifikant



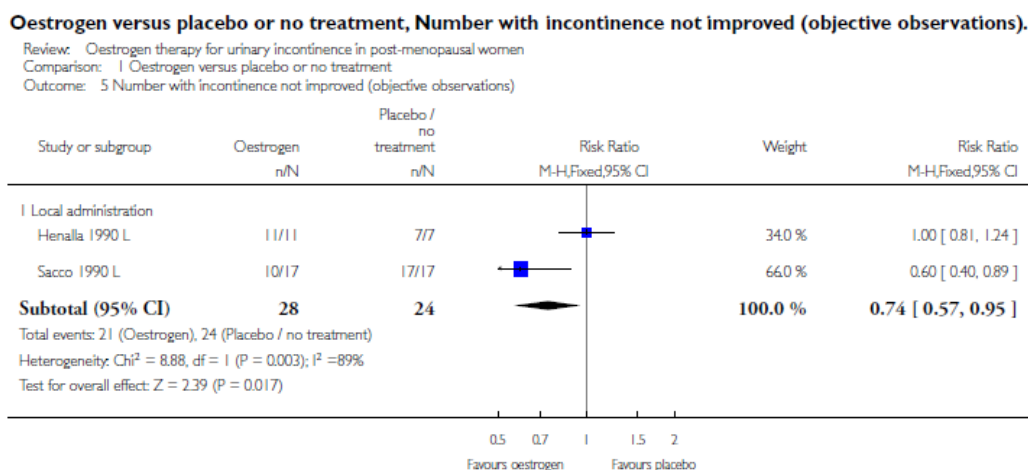
forbedring, ingen forbedring og forværring. Der var statistisk signifikant subjektiv forbedring i alle grupper. Gruppe A: 81,7% vs. Gruppe B: 65,5% vs. Gruppe C: 49,9%,  $P < 0,001(27)$ .

*Studiet kan ift. nærværende PICO ikke betragtes som et RCT-studie grundet manglen på placebo-arm, og nedgraderes derfor til et kohorte-studie, 2b.*

Et systematisk Cochrane-review og meta-analyse fra 2012. 4 af de inkluderede studier havde vaginalt østrogen som intervention og SUI som outcome. 3 studier udeladt grundet mangel på fuldtekst (19).

- Dessole 2004, samme som anført ovenfor (13).

Meta-analyserne i reviewet er inddelt i systemisk og lokal (vaginal) østrogenbehandling, men ikke yderligere for undertype af UI. Kun én af meta-analyserne var specifik for SUI, se figur 1. Bemærk betydelig heterogenitet  $I^2 = 89\%$  samt at data i meta-analysen er fra studier, hvor guideline-forfatter ikke har haft adgang til fuldtekst.



Figur 1

Det systematiske review konkluderer, at vaginalt østrogen kan forbedre eller kurere urininkontinens uden nærmere omtale af de forskellige undertyper.

Der er yderligere enkelte studier, der behandler emnet og ikke er inkluderet i de ovenfor angivne systematiske reviews.

- Randomiseret, kontrolleret studie. 53 postmenopausale kvinder med urogenitale symptomer. Ved baseline og efter 4 samt 12 uger blev udført optag af urogenital symptomatologi samt objektiv undersøgelse. Deltagerne blev randomiseret i to aktive behandlingsgrupper. Gruppe A (n=27): Intravaginal østradiol-tablet 25 mikrogram i 10 uger. Gruppe B (n=26): Vaginalcreme, konjugeret østrogen, 1g (sv.t. 0,625 mg) i 10 uger. Primær-outcome relevant for denne guideline var subjektiv vurdering af SUI. Subjektiv forbedring var statistisk insignifikant i begge behandlingsgrupper sammenlignet med hinanden samt med baseline (28).

*Studiet kan ift. nærværende PICO ikke betragtes som et RCT-studie grundet manglen på placebo-arm, og nedgraderes derfor til et kohorte-studie, 2b.*





- Randomiseret, kontrolleret, ublindat studie. 69 postmenopausale kvinder med SUI. Ved baseline samt efter 6 måneder fik alle deltagerne optaget anamnese, stress test, urodynamisk undersøgelse, 24-timers bind-test samt spørgeskemaer ICIQ-UI-SF, IIQ-7. Deltagerne blev randomiseret i to behandlingsgrupper. Gruppe A (n=35): BBT, elektrostimulation (ES) samt biofeedback (BF) i 6 måneder. Gruppe B (n=37): Intravaginal, østriol-tablet, 1 mg (colpogyn) + BBT, ES, BF. Der var statistisk signifikant forskel sammenlignet med baseline for både Gruppe A og Gruppe B på ICIQ-UI-SF, IIQ-7 samt 24-timers bindtest, og yderligere statistisk signifikant forskel på Gruppe A og B til fordel for Gruppe B (terapi: VØ + BBT, ES, BF) (30).

*Studiet kan ift. nærværende PICO ikke betragtes som et RCT-studie grundet manglen på placebo-arm, og nedgraderes derfor til et kohorte-studie, 2b*

#### *Guidelines:*

UpToDate - Anbefaler vaginal østrogen-behandling til patienter med 'genitourinært syndrom' grundet menopause. Behandling med ring (estring 7,5 µg/dagligt, udskiftes hver 3. måned), intravaginal tablet (10µg, 1 tablet dagligt i 2 uger, efterfulgt af 2 tabletter ugentligt) eller vaginal-creme (konjureret østrogen eller østradiol, 0,5 gram to gange ugentligt). Anbefalingen er baseret på de systematiske reviews Cody 2012(19) og Rahn 2015(26).

Det bemærkes dog, at i et andet afsnit om behandling af genitourinært syndrom hos postmenopausale kvinder modsiger UpToDate sig selv, og anbefaler ikke østrogen-behandling som monoterapi mod urgency og stress urininkontinens.

RCOG/NICE - Ingen anbefaling af vaginal østrogen-behandling mod stress urin-inkontinens.

#### *Gavnligge effekter:*

Vaginal hormonbehandling har demonstreret subjektivt vurderet komplet symptomfrihed (24-27) samt bedring af eksisterende symptomer (13, 19, 24-27) på stress urin-inkontinens. Desuden er der set bedring af urodynamiske parametre og 24-timers bind-test (13, 27, 30).

#### *Skadelige effekter:*

De fleste rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier er af mild karakter: brændende fornemmelse, kløe, ubehag, udflåd, kvalme og vaginal blødning (13, 19, 24, 25, 28-30)

De to systematiske reviews, Rahn 2015 og Cody 2012, kommenterer begge på manglen af evidens på følgende punkter: Langtidseffekt/bivirkningsprofil (hvad angår serum-østradiol-niveau, ændringer i endometriet), effekt efter endt behandling.

Det kan ikke udelukkes, at vaginal hormonbehandling kan give en øget risiko for udvikling af endometriecancer. Se s. 48.

#### *Andre overvejelser:*



Det bemærkes, at ingen af de inkluderede studier har undersøgt fortsat effekt af vaginal østrogenbehandling på SUI efter afsluttet behandling. Flere af studierne konstaterer dog, at fortsat effekt synes usandsynlig grundet fald i østrogen-niveau til præ-behandlingsniveau.

Konklusioner viderebragt fra systematiske reviews kan være genstand for *reporting bias*.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er evidens for effekt af vaginal østrogenbehandling på stress urininkontinens hos postmenopausale kvinder, samt mulig evidens for synergistisk effekt med samtidig bækkenbundstræning, elektrostimulation og biofeedback-terapi.	2b*

\*Der er udpræget heterogenitet i studierne

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Postmenopausale kvinder med stress urininkontinens kan tilbydes behandling med vaginalt østrogen.	B

## Referenceliste:

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(1):4-20.
2. Luber KM. The definition, prevalence, and risk factors for stress urinary incontinence. *Reviews in urology*. 2004;6 Suppl 3:S3-9.
3. Botlero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;15(3):230-4.
4. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU international*. 2000;86(1):32-8.
5. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica Supplement*. 1993;157:1-26.
6. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;141(7):817-20.
7. Jolleys JV. Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1988;296(6632):1300-2.
8. Kondo A, Saito M, Yamada Y, Kato T, Hasegawa S, Kato K. Prevalence of hand-washing urinary incontinence in healthy subjects in relation to stress and urge incontinence. *Neurourology and urodynamics*. 1992;11(5):519-23.
9. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1984;63(3):257-60.
10. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of*



- Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(11):1150-7.
11. Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Investigative urology*. 1980;17(4):343-7.
  12. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(5):754-7.
  13. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(1):49-56.
  14. Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1992;251(3):115-20.
  15. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(1):176-81.
  16. Hilton P, Stanton SL. The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1983;90(10):940-4.
  17. Kenton K, Mueller ER. The global burden of female pelvic floor disorders. *BJU international*. 2006;98 Suppl 1:1-5; discussion 6-7.
  18. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *Jama*. 2005;293(8):935-48.
  19. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:Cd001405.
  20. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(1):116-20.
  21. Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(2):254-60.
  22. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2017;318(22):2234-49.
  23. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzon CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017;20(4):321-30.
  24. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000;107(8):1029-34.
  25. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(2):397-403.
  26. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, Carberry C, Mamik MM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *International urogynecology journal*. 2015;26(1):3-13.
  27. Kobata SA, Girao MJ, Baracat EC, Kajikawa M, Di Bella V, Jr., Sartori MG, et al. Estrogen therapy influence on periurethral vessels in postmenopausal incontinent women using Dopplerverlocimetry analysis. *Maturitas*. 2008;61(3):243-7.



28. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2001;27(5):255-60.
29. Weber MA, Lim V, Oryszczyn J, te West N, Souget J, Jeffery S, et al. The Effect of Vaginal Oestriol Cream on Subjective and Objective Symptoms of Stress Urinary Incontinence and Vaginal Atrophy: An International Multi-Centre Pilot Study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017;82(1):15-21.
30. Castellani D, Saldutto P, Galica V, Pace G, Biferi D, Paradiso Galatioto G, et al. Low-Dose Intravaginal Estriol and Pelvic Floor Rehabilitation in Post-Menopausal Stress Urinary Incontinence. *Urologia internationalis*. 2015;95(4):417-21.
31. Gerbaldo D, Ferraiolo A, Croce S, Truini M, Capitanio GL. Endometrial morphology after 12 months of vaginal oestriol therapy in post-menopausal women. *Maturitas*. 1991;13(4):269-74.
32. Chollet JA, Carter G, Meyn LA, Mermelstein F, Balk JL. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):978-83.

## **PICO 2: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på urgency inkontinens hos postmenopausale kvinder?**

Tovholder: Nanne Dreier Mydtskov

### Afgrænsning af emnet:

Dette PICO-spørgsmål omhandler kun urgency urin-inkontinens (UUI) og vaginal (lokal/topikal) østrogenbehandling hos postmenopausale kvinder.

**Population:** Postmenopausale kvinder med urgency urin-inkontinens

**Intervention:** lokal vaginal østrogenbehandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Ophør med urgency urin-inkontinens</i>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<i>Reduktion af urgency urin-inkontinens</i>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<i>Ophør med urgency urin-inkontinens</i>	1 år eller mere	Kritisk
Hedetur	Under behandling	Vigtig
Brystspænding	Under behandling	Vigtig
Vaginalt fluor	Under behandling	Vigtig
Vaginalblødning	Under behandling	Vigtig
Endometrie-cancer	Resten af livet	Vigtig
Mammacancer	Resten af livet	Vigtig
Bedring af vaginal tørhed	Under behandling	Vigtig
Compliance	Under behandling	Vigtig

Baggrund:



Urininkontinens kan ses hos kvinder i alle aldre<sup>1</sup>, men prævalensen er stigende efter menopause<sup>2-6</sup>. UUI er karakteriseret ved ufrivillig urinlækage forudgået af pludselig og stærk bydende vandladningstrang, hyppige vandladninger og evt. nykturi. 10-15% af kvinder over 40 år menes at have UUI eller overaktiv blære (OAB)<sup>7</sup>.

Ætiologien er ofte ukendt, men atrofi er blandt de mulige forklaringer. Den faldende mængde østrogen kan derfor være en af årsagerne til den stigende prævalens efter menopause<sup>3,5,9</sup>, og behandling med østrogenpræparater har været antaget som effektiv<sup>3</sup>.

#### *Kvalitet af evidens:*

Via søgning i PubMed, Cochrane og Embase udvalgte Cochrane Reviews og RCT'er til gennemlæsning ud fra relevans. Alle inkluderede studier er generelt af højt evidensniveau, men på baggrund af manglende gennemsigtighed samt problemer med at finde artikler med relevante outcomes er evidensen nedgraderet herefter.

#### *Gennemgang af evidens:*

### **Vaginal østrogen vs. placebo/ingen behandling**

Fra et Cochrane review fra 2012<sup>10</sup> med meta-analyse undersøgte effekten af lokal og systemisk østrogen behandling på inkontinens hos postmenopausale kvinder. 4 af de inkluderede studier undersøgte effekten af lokal østrogen mod UUI eller OAB, men på grund af forskellige doseringsformer, er kun 3 af studierne medtaget her.

- Cardozo et al<sup>11</sup> undersøgte i et randomiseret, double-blinded placebo-kontrolleret studie fra 2001 effekten af 12 ugers behandling med 25 µg 17β-østrodiol (n=56) mod placebo (n=54) på urgency eller UUI hos 110 postmenopausale kvinder. Ved baseline blev foretaget spørgeskemaundersøgelse ang. symptomer samt urodynamiske undersøgelser, og på baggrund af sidstnævnte blev kvinderne inddelt i 3 grupper: kvinder med sensorisk inkontinens, detrusor instabilitet og normale urodynamiske undersøgelser. Efter 12 uger var der kun en signifikant reduktion i symptomer hos kvinder med "sensorisk urgency", karakteriseret ved vandladningstrang ved 100 mL samt blærekapacitet < 400 ml uden tegn til detrusor instabilitet. Der var ingen forskel i de urodynamiske undersøgelser. Statistiske beregninger fremgår ikke af artiklen. I den østrogen behandlede gruppe døde 1 kvinde af AMI, men forfatterne tilskriver ikke interventionen dette.
- To ældre tyske studier fra hhv. 1990<sup>12</sup> og 1991<sup>13</sup> undersøgte høj dosis østrogen overfor lavere dosis østrogen eller placebo. Studiet fra 1990<sup>12</sup> er et prospektivt, randomiseret studie, der undersøgte 35 postmenopausale kvinder med UUI. Kvinderne blev randomiseret til to grupper mhp. østrogen dosis (n=15, 0.5-1 mg østradiol vs. n=20, 2 mg østradiol). Ved baseline og efter 4 uger (endt behandling) blev kvinderne undersøgt med gynækologisk undersøgelse, væske-vandladningsskemaer og urodynamiske undersøgelser. I begge grupper fandt forfatteren bedring i det maximale urethrale lukketryk (p < 0.05), men i gruppen behandlet med 2 mg fandtes yderligere fald i miktionsfrekvensen (p < 0.05) og nykturi (p < 0.05.) Studiet fra 1991<sup>13</sup> er et prospektivt, randomiseret placebo-kontrolleret studie, der undersøgte effekten af forskellige østrogen doser administreret vaginalt hos kvinder med



UUI. Hver gruppe modtog hhv. 1 mg østriol (n=15), 3 mg østriol (n= 15) eller placebo behandling i 3 uger. Vurderet på væske-vandladningsskema fandt forfatterne, at 45% af de østrogenbehandlede kvinder oplevede en klar forbedring af symptomer, 17% oplevede let forbedring og 37% oplevede ingen forbedring. Efter endt behandling fandtes signifikant bedring i miktionsfrekvensen ( $p < 0.05$ ) og nykturi ( $p < 0.05$ ) i gruppen behandlet med 3 mg/dagligt.

Et systemisk review fra 2014<sup>9</sup> undersøgte effekten vaginal østrogen mod placebo/ingen behandling samt forskellige former for vaginal østrogen overfor hinanden. I alt 14 studier undersøgte østrogen mod placebo, men heraf undersøgte kun 3 effekten på UUI. Ingen af de nedenstående studier er medtaget i ovenstående Cochrane review.

- Simunic et al<sup>14</sup> randomiserede 1612 postmenopausale kvinder med urogenitale gener til enten 25 µg 17β-estradiol (n=828) eller placebo (n=784). De primære outcomes i form af vaginal og urethral atrofi (herunder urininkontinens) blev vurderet ud fra spørgeskema, væske-vandladningsskema, kliniske undersøgelser inkl. transvaginal ultralyd samt cystometrisk undersøgelse foretaget ved baseline, efter 4 mdr. og efter 12 mdr. Studiet fandt en signifikant forbedring i forekomsten af urininkontinens i behandlingsgruppen ( $p = 0.002$ ) efter 12 måneder, men der blev ikke skelnet mellem typer af inkontinens. Fra de cystometriske data fremgår et signifikant større blærevolumen første gang, patienterne følte vandladningstrang (180 ml vs 140 ml,  $p = 0.048$ ) hos de østrogenbehandlede kvinder, men ingen signifikant ændring i placebogruppen.
- Et norsk randomiseret studie<sup>15</sup> undersøgte vaginal ring med 2 mg estradiol mod ingen behandling i 36 uger hos 108 postmenopausale kvinder. Studiets primære outcome var nedsættelse af urinvejsinfektioner, men som sekundært outcome sås bl.a. på UUI vurderet ved væske-vandladningsskema. Studiet fandt en ændring på 50 % i symptomfrihed af UUI i den østrogen behandlede gruppe mod 16% i placebogruppen ( $p = 0.03$ ).
- Et dansk<sup>16</sup> dobbelt-blindt placebo-kontrolleret studie sammenlignede 25 µg 17 β-estradiol dagligt i to uger herefter 2 gange ugentligt mod placebo gennem 12 måneder mhp. vaginal atrofi hos 164 postmenopausale kvinder. Forud for behandling blev kvinderne interviewet ang. gener fra vaginal atrofi samt urogynækologiske gener, herunder bl.a. UUI. Urogynækologiske gener (ikke yderligere specificeret) sås reduceret med hhv. 62.8 % i 17 β-estradiol gruppen mod 32.4%, men UUI var ikke undersøgt som outcome.

Alle 3 studier rapporterede således en bedring af urininkontinens i forhold til placebo.

## GUIDELINES

Nice guideline anbefaler vaginal østrogen behandling af inkontinens ved postmenopausale kvinder med vaginal atrofi<sup>1</sup>

*Gavnligge effekter:*



Både et Cochrane Review<sup>10</sup> fra 2012 og et nyere systemisk review<sup>9</sup> fra 2014 angiver effekt på symptomlindring af UUI. Nogle studier finder bedring i urodynamiske undersøgelser<sup>12,13</sup> mens andre enten ikke kan finde dette<sup>11</sup> eller kun finder bedring i symptomer<sup>12,13,15,16</sup>

### Skadelige effekter:

Flere RCT'er undersøgte sikkerheden ved behandling med topikal østrogen hos postmenopausale kvinder. Et dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie fra 2003<sup>14</sup> fandt ingen signifikant forskel på bivirkninger i form af vaginal blødning, erythem, kløe eller urinvejsinfektioner ved patienter behandlet med 25 µg 17β-estradiol tabletter mod placebo.

Det kan ikke udelukkes, at vaginal hormonbehandling kan give en øget risiko for udvikling af endometriecancer. Se s. 48.

### Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:

I betragtning af de rapporterede gavnlige effekter og meget få skadelige effekter af vaginal østrogen behandling ved UUI, kan behandlingen tilbydes postmenopausale kvinder.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er evidens for, at behandling med vaginalt østrogen er bedre end placebo hos postmenopausale kvinder med urgency urin-inkontinens.	1b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Postmenopausale kvinder med urgency urin-inkontinens bør tilbydes vaginal østrogenbehandling	A

### Referenceliste:

- Smith A, Bevan D, Douglas HR, James D. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f5170. doi:10.1136/bmj.f5170
- Milsom I. Rational prescribing for postmenopausal urogenital complaints. *Drugs Aging*. 1996;9(2):78-86. doi:10.2165/00002512-199609020-00002
- Ewies AAA, Alhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *Climacteric*. 2010;13(5):405-418. doi:10.3109/13697137.2010.500748
- Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(4):CD001405. doi:10.1002/14651858.CD001405.pub2
- Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G, Valenti G, Sarpietro G, Cianci A. Does vaginal estriol make urodynamic changes in women with overactive bladder syndrome and genitourinary syndrome of menopause? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:75-79. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.01.002
- Rahn DD, Ward RM, Sanses T V, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with



- pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J*. 2015;26(1):3-13. doi:10.1007/s00192-014-2554-z
7. Jiang F, Zhu L, Xu T, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women--a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause*. 2016;23(4):451-457. doi:10.1097/GME.0000000000000574
  8. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136265. doi:10.1371/journal.pone.0136265
  9. Rahn DD, Carberry C, Sanses T V, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1147-1156. doi:10.1097/AOG.0000000000000526
  10. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;10:CD001405. doi:10.1002/14651858.CD001405.pub3
  11. Cardozo LD, Wise BG, Bennes CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(4):383-385. doi:10.1080/01443610120059941
  12. Enzelsberger H, Schatten C, Kurz C, Zorzi P. [Treatment of female urge incontinence by local estrogen therapy]. *Gynakol Rundsch*. 1990;30 Suppl 1:235-236.
  13. Enzelsberger H, Kurz C, Schatten C, Huber J. [The effectiveness of intravaginal estriol tablet administration in women with urge incontinence]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1991;51(10):834-838. doi:10.1055/s-2008-1026219
  14. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):187-197.
  15. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1072-1079.
  16. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;44(2):137-144.





### **PICO 3: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på recidiverende cystitter hos postmenopausale kvinder.**

Tovholder: Karin Glavind

#### **Baggrund:**

Hos postmenopausale kvinder er prævalensraten for at have en urinvejsinfektion (UVI) i løbet af et år mellem 8 og 10%. Omkring 10-15% har recidiverende UVI. Recidiverende UVI defineres som 3 episoder af UVI inden for det sidste år eller 2 episoder inden for det sidste halve år. Den forøgede risiko for UVI hos postmenopausale er associeret med et fald i østrogenniveauet. Reduktion i lokalt østrogenniveau medfører udtynding af det vaginale epitel, nedsat lactobacillus niveau og øget pH, hvilket giver opblomstring af patogene bakterier f.eks. coli bakterier.

**Population:** Postmenopausale kvinder med recidiverende urinvejsinfektion

**Intervention:** lokal vaginal østrogen behandling.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Ophør med recidiverende urinvejsinfektion	Inden for 3 mdr	Kritisk
Reduktion i antal urinvejsinfektioner	Inden for 3 mdr	Kritisk

#### **Gennemgang af evidens:**

- Kun tre randomiserede studier sammenligner vaginal østrogenbehandling med placebo. Et lille dansk studie (Kjærgaard 2001) på 23 kvinder randomiseret til lokal østrogenbehandling kontra placebo viste ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af UVI. Eriksen 1999 (163 patienter) sammenlignede vaginal ring (Estring) med placebo og Raz 1993 (93 patienter) sammenlignede intravaginal creme med placebo creme. RR for at undgå UVI hos patienter med recidiverende urinvejsinfektioner var henholdsvis 0.64 (95% CI 0.47-0.86) og 0.25 (95% CI 0.13-0.50) Pga. heterogenitet i aplikationsmåden kan de tre studier ikke "pooles".
- To randomiserede studier sammenligner vaginalt østrogen med antibiotika. Raz 2003 sammenligner behandling med et estriol-indeholdende pessar og oral nitrofurantoin hos 171 kvinder og finder estriol pessar behandling mindre effektiv end langtids oral nitrofurantoin. Muligvis er årsagen applikationsformen for estriolbehandlingen (RR 1.30, 95% CI 1.01 to 1.68). I et lille kinesisk studie (Xu 2001) fik 30 kvinder med recidiverende UVI lokal østrogenbehandling og 15 kvinder oral antibiotika I 3 måneder. Kun 2 ud af 27 i østrogengruppen fik UVI kontra 12 ud af 15 i antibiotikagruppen (RR 0.09, 95% CI 0.02 to 0.36).
- To systematiske reviews (Beereport 2013, Duenas-Garcia 2016) og et Cochrane review (Perrotta 2008) bekræfter ovenstående evidens.

#### **Guidelines:**

- UpToDate anfører, at det synes fornuftigt hos postmenopausale kvinder, der ikke tager oral østrogen, med tre eller flere UVI'er om året, især når der findes resistens mod multiple antibiotika, at bruge lokal østrogenbehandling.



- EAU guideline vedrørende ”Urological infections” 2017 angiver, at hos postmenopausale kvinder viser vaginal østrogenbehandling, men ikke oral østrogenbehandling, en trend mod forebyggelse af recidiverende UVI. (1.b og grad A).
- NICE guidelines anfører, at vaginalt østrogen er effektivt med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende UVI hos postmenopausale kvinder, selv om dette er baseret på et lille antal kvinder, og at effekten synes at svinde, når behandlingen stoppes.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er evidens for, at effekten af lokal østrogenbehandling er bedre end placebo m.h.t. recidiverende urinvejsinfektioner hos postmenopausale kvinder.	1b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Postmenopausale kvinder med recidiverende UVI bør tilbydes vaginal østrogen behandling.	A

## Referenceliste:

- Beereport MA, Geerlings SE, van Haarst EP, Mensing van Charante N, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent lower urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190:1981-9.
- Duenas-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O`Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women: A systematic review. *Female Pelvic Reconstr Surg* 2016; 22 :63-69.
- Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-79.
- Hooton TM, Gupta K. UpToDate on recurrent cystitis (Literature review through feb. 2019).
- Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, Johansen B, Barlebo H. Treatment with low dose vaginal oestradiol in postmenopausal women. A double blinded controlled investigation [Behandling med lavdosis vaginal ostradiol hos postmenopausale kvinder]. *Ugeskr Laeger* 1990;152(10):658-9
- NICE Guidelines. National Institute for Health and Care Excellence 2018
- Perotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst rev* 2008:CD005131.
- Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of Estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary taract infection in postmenopausal women. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:1362-8.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J med* 1993;329:753-56.
- Xu R, Wu Y, Hu Y. Prevention and treatment of recurrent urinary system infection with estrogen cream in postmenopausal women. *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2001;36(9):531-3.



#### **PICO 4: Er vaginal østrogen behandling med Vagitorier/tabletter bedre end anden vaginal østrogen behandling (ring eller creme) til behandling af postmenopausale kvinders vaginale gener?**

Tovholdere: Gitte Bro Schmidt

Baggrund for valg af spørgsmål:

Vaginal atrofi er en hyppig gene hos postmenopausale kvinder og kan blandt andet give symptomer som vaginal tørhed, kløe, ubehag samt dyspareuni. Lokal vaginal hormonbehandling findes som både tabletter, creme og ringe. Vi ønskede at belyse, om én af disse behandlingsformer, er mere effektiv eller giver færre bivirkninger frem for nogle af de andre.

Population: Postmenopausale kvinder

Intervention:

Østrogen Vagitorier/tabletter.

Comparison: Østrogen Creme eller østrogen ring.

<b>Outcomes</b>	<b>Tidsramme</b>	<b>Kritisk/vigtigt</b>
Seksuel dysfunktion	Inden for 3 mdr	Vigtig
Vaginal tørhed	Inden for 3 mdr	Vigtig
Urin inkontinens	Inden for 3 mdr	Vigtig
Urinvejsinfektion	Inden for 3 mdr	Vigtig
Udflåd	Under behandling	Vigtig
Cancer	Under behandling	Vigtig
Endometrietykkelse	Under behandling	Vigtig
Systemisk absorption	Under behandling	Vigtig
Vedholdenhed i behandlingen	Under behandling	Vigtig

#### **Gennemgang af evidens:**

Cochrane Review 2016, Lethaby et al. har sammenlignet effekten af vaginale østrogen præparater (vagitorier, ring og creme) i forhold til symptomlindring af vaginal atrofi eller vaginitis i en periode på 12 uger hos postmenopausale kvinder [1].

Evidensgraden i dette Cochrane Review er af forfatterne selv vurderet til at være moderat til lav.

Forfatterne har nedgraderet de fleste studier, da der blandt andet er høj risiko for bias i de enkelte studier, små studiepopulationer, brede konfidensintervaller samt heterogenitet af studierne.

Kun i to studier, vurderes evidensgraden at være moderat. Det ene studie er ikke særligt stort (n = 37), det andet har n = 309. Evidensgraden må derfor overordnet set vurderes at være lav.

I Cochrane reviewet har man valgt at se på forskellige outcomes.

#### Primære outcomes:

1. Forbedring af subjektive symptomer vurderet af kvinderne selv (vulvovaginal atrofi, tørhed, dyspareuni, kløe, brændende symptomer).
2. Måling af endometrietykkelsen.



### Sekundære outcomes:

3. Forbedring af symptomer vurderet ved kliniker.
4. Forbedring af symptomer vurderet ved kliniker på laboratorie parametre (↓i pH samt cytologi)
5. Ugunstige effekter: Gener fra brysterne (smerter, forstørrelse mv) som blev vurderet til at være et surrogat for systemisk absorption samt indhold af østradiol i blodet.
6. Compliance.

30 RCT'er (6235 kvinder) blev inkluderet i reviewet, hvor man sammenlignede præparaterne overfor hinanden og desuden med placebo.

### Resultater:

#### Primære outcomes:

1. Der fandtes ingen forskel i bedringen af symptomerne, når følgende behandlinger blev sammenlignet:
  - Østrogen ring og østrogen creme, (OR 1.33, 95% CI [0.80-2.19], 2 RCT, n = 341, I<sup>2</sup> = 0%,).
  - Østrogen ring og østrogen tablet, (OR 0.78, 95% CI [0.53-1.15], 3 RCT, n = 567, I<sup>2</sup> = 0%,).
  - Østrogen tablet og østrogen creme, (OR 1.06, 95 % CI [0.55-2.01], 2 RCT, n = 208, I<sup>2</sup> = 0%).

#### Sekundære outcomes:

3. Ingen forskel i forbedringen af symptomerne vurderet ved kliniker, når følgende behandlinger blev sammenlignet:
  - Østrogen ring vs østrogen creme (OR 1,04, 95 % CI [0,7-1,53] 3 RCT, n = 533, I<sup>2</sup> = 0%).
  - Østrogen ring vs østrogen tablet (OR 1,45, 95 % CI [0,90-2,32], 2 RCT, n = 397, I<sup>2</sup> = 0%).
  - Østrogen ring vs placebo (OR 2,00, 95 % CI [0,55-7,31], 1 RCT, n = 49).
  - Østrogen tablet vs østrogen creme, (OR 1,03, 95 % CI [0,70-1,52], 3 RCT, n = 528, I<sup>2</sup> = 0 %).
4. Ingen forskel i pH-værdien målt i vagina ved:
  - Østrogen ring vs østrogen creme, (MD 0,10, 95 % CI [-0,19;0,39], 1 RCT, n = 165).
  - Østrogen tablet vs østrogen creme (MD 0,20, 95 % CI [-0,12;0,52], 1 RCT, n = 48).

Man fandt bedre outcome (fald i pH) ved følgende behandlinger:

  - Østrogen ring vs østrogen tablet, (MD -0,20 95 % CI [-0,38; -0,02], 1 RCT, n = 146).

Man fandt ingen forskel i modningsindeks (cytologi) ved følgende behandlinger:

  - Østrogen ring vs. østrogen creme, (MD 0,79, 95 % CI [-1,52; 3,09], 2 RCT, n = 341, I<sup>2</sup> = 0 %).
  - Østrogen tablet vs. østrogen creme, (MD -4,69, 95 % CI [-13,58;4,20], 1 RCT, n = 48).
  -
5. Man fandt ingen forskel i brystgener (f.eks. brystspændinger) ved sammenligning af følgende:
  - Østrogenring vs. østrogen creme, (OR 0,12, 95 % CI [0,01-1,13], 1 RCT, n = 192).



- Østrogenring vs. østrogen tabletter, (OR 0,42, 95 % CI [0,12-1,52], 3 RCT = 587, I<sup>2</sup> = 0 %).

Man fandt ingen forskel i behandlingen, når man sammenlignede de ufordelagtige effekter af behandlingen ved følgende:

- Østrogenring vs østrogen creme, (OR 0,88, 95 % CI [0,47-1,63], 1 RCT, n = 192,
- Østrogenring vs placebo, (OR 0,45, 95 % CI [0,11-1,78], 1 RCT, n = 37, evidensgraden vurderes at være moderat).
- Østrogen tablet vs placebo (OR 1,27, 95 % CI [0,24-6,69], 1 RCT, n = 309, evidensgraden vurderes at være moderat).

6. Compliance til behandlingen vurderes i fem studier og er vurderet ud fra et skema som deltagerne har udfyldt lige efter behandlingens ophør. Compliance er kun vurderet ud fra de deltagere, der har afleveret skemaet.

Man fandt forskel i compliance ved følgende:

- Østrogenring vs østrogen creme, (OR 2,23, 95 % CI [1,31-3,80], 2 RCT, n = 350, I<sup>2</sup> = 70 %).

Der var ingen forskel i compliance ved sammenligning af følgende:

- Østrogenring vs. østrogen tabletter, (OR 1,69, 95 % CI [0,66-4,31], 1 RCT, n = 146).
- Østrogen tabletter vs. østrogen creme (OR 1,90, 95 % CI [0,41-8,94], 1 RCT, n = 53).

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Lokal vaginal østrogen behandling, uafhængig af administration form, bedrer den vaginale pH samt den vaginale cellemodning og styrker dermed den vaginale slimhinde.	1b
Samme bedring af symptomerne ses ved sammenligning af: Østrogen ring og østrogen creme, østrogen ring og østrogen tablet, østrogen creme og østrogen tablet.	1b

#### Gavnligge effekter:

Vaginal hormonbehandling har gavnlig effekt på postmenopausale kvinders vaginale gener i form af tørhed, kløe, dysuri samt dyspareuni. De forskellige typer af behandling (ring, tablet, creme) fungerer ligeværdigt og den systemiske absorption er lav.

#### Skadelige effekter:

Det kan ikke udelukkes, at vaginal hormonbehandling kan give en øget risiko for udvikling af endometrie-cancer. Se s. 48.

#### Værdier og præferencer:

Valg af præparat bør være op til den enkelte kvinde. Studier har beskrevet at tablet eller ring foretrækkes fremfor creme, da det er nemmere at bruge.

#### Andre overvejelser:

Prismæssigt er der ikke stor forskel på de forskellige behandlingsmetoder.

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

De forskellige vaginale østrogen behandlingsformer er ligeværdige, men ring eller tablet/vagitorie kan foretrækkes som førstevalgspræparat, da de er nemmere at dosere fremfor creme.	A
---	---

**Referenceliste:**

1. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *CochraneDatabase Syst Rev* (8):2016;CD001500.
2. R. J. Santen (2015) Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels, *Climacteric*, 18:2, 121-134, DOI:10.3109/13697137.2014.947254
3. Laboratory normal ranges. In Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 6th edn. Philadelphia: Saunders, 2010 : 2812
4. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, *et al*. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002 ; 9 : 179 – 87
5. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17 β -estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010 ; 13 : 219 – 27
6. Stumpf P G, Maruca J, Santen R J, Demers L M. Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17 beta-estradiol in hypoestrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:208 – 10
7. Naessen T, Berglund L, U Imsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *AmJ Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 115 – 19
8. Naessen T, Rodriguez-Macias K, Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2757 – 62
9. Carolyn J. Crandall, Kathleen M. Hovey, Christopher A. Andrews, et al., Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, Vol. 25, No. 1, pp. 11-20, DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
10. Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, Lokkegaard E, Lidegaard O. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2016;138:1506-1515.
11. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Vaginal estrogen in the treatment of genitourinary syndrome of menopause and risk of endometrial cancer: an assessment of recent studies provides reassurance. *Menopause*. 2017 Dec;24(12):1329-1332. doi:10.1097/GME.0000000000000996



## PICO 5: Har vaginal østrogen behandling sammenlignet med ingen behandling effekt på seksuelle gener hos postmenopausale kvinder?

**Tovholdere:** Line Holdgaard Thomsen

**Population:** Postmenopausale kvinder, med seksuelle gener (seksuel dysfunktion, dyspareuni, manglende lyst, vaginal tørhed)

**Intervention:** Vaginalt østrogen, f.eks. Estring, Vagifem, Ovestin osv. Ingen restriktion i forhold til dosis der administreres eller form (tablet, ring, gel).

**Comparison (sammenligning):** Ingen behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Ingen seksuelle dysfunktion</i>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<i>Ingen problemer med tørhed af vagina</i>	Inden for 3 mdr	Kritisk
<i>Mindre seksuel dysfunktion</i>	Inden for 3 mdr	Vigtig
<i>Ingen dyspareunia</i>	Inden for 3 mdr	Vigtig
<i>Ingen lystproblemer</i>	Inden for 3 mdr	Vigtig
<i>Quality of life</i>	Inden for 3 mdr	Vigtig
Hedetur	Under behandling	Vigtig
Brystspænding	Under behandling	Vigtig
Vaginalt fluor	Under behandling	Vigtig
Vaginalblødning	Under behandling	Vigtig
Endometriecancer	Resten af livet	Vigtig
Mammacancer	Resten af livet	Vigtig
Bedring af vaginal tørhed	Under behandling	Vigtig
Compliance	Under behandling	Vigtig

### Baggrund (1-6):

I forbindelse med menopausen oplever op til 45% af alle kvinder gener fra det vulvovaginale område (prævalensen stiger med alderen).

Postmenopausale kvinderne rapporterer vulvovaginale symptomer bl.a. i form af irritation (18%-37%), tørhed (55%-75%) og dysuri (7%-13%). I forbindelse med samliv rapporterer kvinderne ubehag / smerter (20%-59%), blødning (8%), manglende orgasme og nedsat lyst. VIVA studiet (The Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) fandt at 80% med vaginale gener mente at disse gener påvirkede deres liv negativt, specielt i forhold til seksuel intimitet (75%) og 'quality of life' (25%) generelt.

Kvinder med objektive tegn på vulvovaginal atrofi har 4 gange øget risiko for at opleve samlivs gener.

### Gennemgang af evidens:



Cochrane reviewet vurderer evidensen af lav kvalitet (7). Dette skyldes høj risiko for bias i de enkelte studier, små studier og effekt estimater med brede konfidens intervaller. De tre yderligere inkluderede studier, giver umiddelbart ikke belæg for at opgradere evidensgraden, dog styrker de konklusionen fra Cochrane reviewet.

### Cochrane Review:

I 2016 blev Cochrane reviewet omhandlende lokal østrogen behandling for vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder, opdateret (7). I alt blev 24 RCT-studier inkluderet svarende til 6.235 kvinder i alderen 45-66 år. Behandlingen skulle som minimum vare 3 måneder. **Primære outcome** blev inddelt i to: subjektiv bedring i symptomer relateret til vulvovaginal atrofi (tørhed, dyspareuni, kløe, brændende fornemmelse eller ubehag) og endometrie tykkelse. **Sekundære outcome** udgjorde bedring af symptomer vurderet ved kliniker, objektive tegn på symptombedring (fald i pH og cytologisk vurdering ud fra modningsindeks), compliance og rapportering af 'andre alvorlig udfald' (f.eks. brystforstørrelse, brystmerter og serum-østradiol).

**Tablet 1:** viser effekten af lokal appliceret østrogen behandling ud fra administrationsform, sammenlignet med placebo.

Administrations form	Outcome		Intervention	Antal studier (antal kvinder)	Resultat (95% CI)	Quality of the evidense (GRADE)
Ring vs placebo	Primære	Subjektiv symptombedring	Estring	1 (67)	OR 12,67 (3,23-49,66)	⊕⊕OO Low
		Endometrie-tykkelse			Ingen data (se tekst)	
	Sekundære	Symptomer vurderet ved kliniker	Estring	1 (49)	OR 2,00 (0,55-7,31)	⊕⊕OO Low
		Fald i pH	*	1 (37)	MD -1,31 (-1,82- -0,80)	⊕⊕OO Low
		Cytologisk vurdering	*	1 (37)	MD 24,40 (15,25- 33,55)	⊕⊕OO Low
		Andre væsentlige bivirkninger	*	1 (37)	0,45 (0,11- 1,78)	⊕⊕⊕O Moderat
Tablet vs placebo	Primære	Subjektiv symptombedring	- Estradiol 3,5mg 2 stk/uge i 3 uger herefter 1/uge i 4 mdr - Vagifem 25ug 1 stk/dgl i 2 uger, herefter 2/uge i 12 uger	2 (1638)	OR 12,47 (9,81- 15,84), I <sup>2</sup> 83%	⊕⊕OO Low
		Endometrie-tykkelse			Ingen data (se tekst)	
	Sekundære	Symptomer vurderet ved kliniker	- Estradiol 3,5mg 2 stk/uge i 3 uger herefter 1/uge i 4 mdr - Vagifem 25ug 1 stk/dgl i 2 uger, herefter 2/uge i 12 uger	3 (2078)	OR 12,85 (10,39- 15,89) I <sup>2</sup> 93%	⊕⊕OO Low





			- Estriol 0,2 mg eller 0,03 mg 1/dgl eller 1/dgl i 20 dage herefter 2stk/uge i 9 uger			
		Fald i pH	- Estradiol 1 mg dgl i 2 uger herefter 2 stk 1 gang ugentlig i 6 måneder - Estriol 0,2 mg eller 0,03 mg 1/dgl eller 1/dgl i 20 dage herefter 2stk/uge i 9 uger	2 (524)	MD -0,95 (-1,10- -0,80) I <sup>2</sup> 40%	⊕⊕OO Low
		Cytologisk vurdering	-Estriol 0,2 mg eller 0,03 mg 1/dgl eller 1/dgl i 20 dage herefter 2stk/uge i 9 uger	1 (436)	MD 18,63 (14,57- 22,69) I <sup>2</sup> 72%	⊕⊕OO Low
		Andre væsentlige bivirkninger	-10 ug estradiol 1/dgl i 14 dage herefter 1 tbl 2 stk/uge i 12 uger	1 (309)	OR 1,27 (0,24 – 6,69)	⊕⊕⊕O Moderat
Crème vs placebo	Primære	Subjektiv symptombedring	-1g estriol gel svarende til 50 ug i 12 uger - konjugeret (equine) østrogen creme 0,3 mg 1/dgl i 12 uger	2 (198)	OR 4,10 (1,88-8,93) I <sup>2</sup> 50%	⊕⊕OO Low
		Endometrie-tykkelse			Ingen data (se tekst)	
	Sekundære	Symptomer vurderet ved kliniker	-1g estriol gel svarende til 50 ug i 12 uger	1 (153)	OR 3,29 (1,47-7,36)	⊕⊕OO Low
		Fald i pH	-**konjugeret østrogen 0,3 mg creme x1 dgl i 21 dage, herefter 7 dages pause i 12 uger eller ***2 gange/uge i 12 uger -1g estriol gel svarende til 50 ug i 12 uger	** 1(215) ***1(208) **** 1 (153)	**MD -1,20 (-1,47 - -0,93) ***-1,30 (-1,58- -1,02) **** MD -0,8 (-1,23- -0,37)	⊕⊕OO Low
		Cytologisk vurdering	-1g estriol gel svarende til 50 ug i 12 uger	1(153)	MD 23,70 (17,25- 30,15)	⊕⊕OO Low

MD: mean difference, OR: Odds Ratio, CI: confidens interval, \*uspecificeret dosis eller præparat, \*\*daglig applikation i 21 dage og \*\*\*applikation gange 2 ugentlig, Grøn farve: markere signifikante resultater til fordel for behandlingsgruppen, E2: Estradiol, Estring: 2 mg 17β-estradiol svarende til 7,5 mcg/døgn i 90 dage, Vagifem: 17β-estradiol

## Ring vs placebo

### Primære outcome

Lokal vaginal østrogen behandling med ring, viste signifikant bedring af symptomerne (OR 12,67 (95% CI: 3,23-49,66)).

### Sekundære outcome

Der var ingen signifikant forskel imellem behandlings- og placebogruppen ved undersøgelse af, symptomer vurderet ved kliniker og andre væsentlige bivirkninger.



## **Tabletter vs placebo**

### Primære outcome

Kvinder behandlet med østrogentabletter havde signifikant bedring af VVA-symptomer sammenlignet med kvinder i placebogruppen ud fra en fixed-effect model (OR 12,47 (95% CI 9,81-15,84),  $I^2$  83%). Signifikansen kunne ikke genfindes i en random-effect model (OR 5,50 (95% CI 0,88-38,29)). Analysen er baseret på to studier der adskiller sig fra hinanden på kvindernes alder (43-45 år vs 55-66 år) og behandlingsregime (3,5 mg østriol 2 tablet pr uge i én uge herefter én pr uge over 4 måneder vs 25 µg 17β østradiol 1 tablet om dagen i to uger herefter 2 stk ugentlig over 12 måneder). I den sidst nævnte gruppe var der signifikant forskel mht. follow-up imellem behandlings- og placebogruppen.

### Sekundære outcome

Vurderet ved kliniker var der signifikant effekt til fordel for behandlingsgruppen (OR 12,85 (95% CI: 10,39-15,89)  $I^2$  93%), og dette genfindes ved sensitivitets analyse ved beregning af relativ risiko og random-effektmodellen.

Der var ingen forskel i rapportering af væsentlige bivirkninger i de to grupper.

## **Creme vs placebo**

### Primære outcome

Lokal behandling med creme viste signifikant bedring af symptomerne i behandlingsgruppen (OR 4,10 (95% CI: 1,88-8,93)  $I^2$  50%). Denne sammenhæng genfindes ved sensitivitets analyse, men ikke ved random-effektmodellen.

### Sekundære outcome

Vurderet ved klinikere var der signifikant forskel mellem de to grupper, til fordel for behandlingsgruppen (OR 3,29 (95% CI :1,47-7,36)).

## **Øvrige evidens**

For en detaljeret oversigt over inkluderede artikler, se nedenstående tabel



Forfatter (år/land)	Studie design	Inklusions kriterie	Eksklusions-kriterier	Antal Cases/kontrol	Intervention	Outcome	Resultater	Bivirkninger observeret
<b>Caruso et al (2016/Italien)</b>	Case/kontrol	Postmenopausal, symptomer på GSM, mandlig partner uden seksuel dysfunktion	BMI over 35, endometrietykkelse over 4 mm, unormal vaginal blødning, hormonbehandling indenfor 3 måneder, konkurrerende komorbiditet*	79/42	1g estriol gel/dag (50ug) i 3 uger og derefter x2/uge i 12 uger med applikator	pH, VMI, SF-36, FSFI, FSDS	<u>Signifikant bedring:</u> pH (p< 0,001), VMI (p< 0,05), SF-36 signifikant forskel i somatiske parametre FSFI og FSDS: signifikant forskel svarende til seksuel ophidselse, lubrikering, orgasme, tilfredsstillelse og dysparenu.	Ingen forskel i endometrietykkelse. Ingen rapportering af vaginal blødning
<b>Kroll et al (2018/USA)</b>	Randomiseret dobbeltblinded placebo-kontrolleret studie. Multicenter.	Postmenopausal med moderat/svære dysparenu, seksuelt aktiv, under 5% superficielle vaginale celler, Vaginal pH over 5, normal brystundersøgelse (evt. mammografi)	Ubehandlet hypertension, porfyri, disposition til tromboemboliske sygdom, abnormal smear, hormonbehandling indenfor 4 uger – 6 mdr.	239/233	1) 0,5g vaginal estradiol 0,003% creme (0,15 ug) estradiol eller 2) 0,5g vaginal placebo creme dgl i 2 uger herefter x3/uge i 10 uger	pH, Procentvis stigning i antal superficielle celler, Selvadministreret spørgeskema, Objektiv vurdering	<u>Signifikant bedring:</u> Vaginal dysparenu (p<0,001), pH (p<0,001) og procenvis stigning i superficielle celler (p<0,001)	Vulvovaginal candida infektion. DVT x1 i behandlingsgruppen. Ingen døde under behandlingen
<b>Mitchell (2018/USA)</b>	RCT, placebo-kontrolleret. Multicenter	45-70 år, postmenopausal, vulvovaginale symptom(er) (moderat/svære) minimum x1/uge indenfor de sidste 30 dage eller smerte ved penetration, minimum x1/mdr	Vaginal infektion, hormonbehandling, antibiotika eller vaginal fugtighedcreme indenfor de sidste 2 mdr, kroniske premenopausal vulvovaginale symptomer	1) 102 2) 100 3) 100	1) 10 ug estradiol vaginaltablet +placebo vaginalgel 2) placebo vaginaltablet +Replens vaginal-fugtighedscreme 3) dobbelt placebo  Tablet: dgl i 2 uger herfter x2/uge Gel: hver 3. dag i 12 uger	Mest generende vulvovaginale symptom (MGVS), Behandlingstilfredshed, Betydningsfuld effekt Smarter ved penetration Vaginal tørhed, VSI, FSFI, FSDS, VMI, pH, Menopausal Quality of Life, Generalized Anxiety Disorder,	<u>Ingen signifikant forskel:</u> MGVS, FSFI  <u>Signifikant bedring ved 1) vs 3):</u> pH (46% vs 12%, p< 0,001), VMI (57% vs 11%, p< 0,001) Betydningsfuld effekt: (80% vs 65 %, P=0,02)	Vaginal candida. 3 cancer (vurderet ikke at have sammenhæng med behandling)



						Patient Health Questionnaire 8.		
--	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--



I et italiensk kohortestudie fra 2016, undersøger Caruso et al (8) effekten af vaginal estriol gel 0,005% på postmenopausale kvinders 'quality of life' og seksuel funktion. Kvinder der ikke ønskede behandling med estriol gel, udgjorde kontrolgruppen (42 kvinder inkluderes, 6 mistet til follow-up). Case gruppen bestod af 79 kvinder, heraf 11 mistet til follow-up (10 stoppede pga. kløe eller brændende fornemmelse). Efter 12 uger rapporterede kvinderne i behandlingsgruppen signifikant bedring i følelsen af vaginal tørhed ( $p < 0,001$ ) og dysuri symptomer ( $P < 0,001$ ). Desuden fandtes signifikant forskel på parametrene seksuel ophidselse, lubrikering, orgasme, tilfredsstillelse og dyspareuni. Dette gjaldt dog ikke for seksuel lyst efter 12 uger. Caruso et al konkluderer således, at vaginal estriol gel er effektiv i behandling af vaginal tørhed, blandt postmenopausale kvinder, og sammenfatter, at dette kan resultere i bedring af kvindernes seksuelle funktion og dermed 'quality of life'.

I 2018 publicerede Kroll et al (9) et fase 3 multicenter dobbeltblindet RCT sammenlignede effekten af estradiol vaginal creme med placebo. I alt blev 550 postmenopausale kvinder med moderat til svær dyspareuni randomiseret til 0,5g vaginal estradiol (~ 0,15 ug) eller 0,5g vaginal placebo creme i 12 uger.

Efter 12 uger, viste estradiolgruppen signifikant reduktion af dyspareuni (effekt efter 8 uger), fald i vaginal pH og stigning i antal af superficielle celler (procentvis) sammenlignet med placebo. Der var ingen forskel imellem behandlings- og placebogruppen målt på vulvo-vaginal kløe/irritation, dysuri eller blødning efter samleje.

**TABLE 2.** *Change from baseline to final assessment in primary outcomes (mITT population)*

Mean $\pm$ SD	Placebo (n = 233)	Estradiol (n = 239)	<i>P<sup>a</sup></i>
Severity of vaginal dyspareunia	-1.2 $\pm$ 0.9	-1.5 $\pm$ 1.0	<0.001
Vaginal pH	-0.53 $\pm$ 0.92	-1.36 $\pm$ 0.89	<0.001
Percentage of vaginal cells			
Superficial	1.4 $\pm$ 6.1	10.1 $\pm$ 16.7	<0.001
Parabasal	-14.6 $\pm$ 39.6	-48.5 $\pm$ 45.1	<0.001

Dyspareunia severity scores: 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe.

Italic values indicate significance.

mITT, modified intent-to-treat.

<sup>a</sup>Analysis of covariance on rank vs placebo.

Den hyppigste bivirkning blandt kvinder i behandlingsarmen var vaginal svampeinfektion (6,9% estradiol vs 3,3 % placebo). I behandlingsgruppen stoppede 2,9 % med behandlingen pga. væsentlige bivirkning imod 2,2 % i placebogruppen. De fleste rapporterede bivirkninger var milde til moderate, dog var 1 i placebogruppen og 3 i estradiolgruppen (heraf én DVT vurderet pga. behandlingen og resulterede i seponering af estradiol) alvorlige. Ingen døde under behandlingen.



Kroll et al konkluderer at lav-dosis estradiol gel er effektiv i behandlingen af dyspareuni som følge af VVA hos postmenopausale kvinder, samt en sikker behandling. Det højere antal candida infektioner i behandlingsgruppen, tolkes som et tegn på, at den vaginale flora er ved at ændre sig, som respons på behandlingen.

I modsætning til de to ovenfor beskrevne studier, viste Mitchell et al (10) ikke signifikant forskel blandt kvinder behandlet med enten estradiol tablet, vaginal fugtighedscreme eller placebo. I alt blev 302 kvinder med moderat til svær postmenopausale vulvovaginale symptomer randomiseret til en af tre behandlingsarme; 1) 10 ug estradiol vaginal tablet og placebo vaginal gel, 2) placebo vaginal tablet og Replens vaginal fugtighedscreme eller 3) placebo tablet og placebo gel i 12 uger. Primære outcome var sværhedsgraden af det mest generende vulvovaginale symptom defineret af den enkelte kvinde ved behandlingsstart (kløe, smerter, tørhed, irritation eller smerter ved penetration). Sekundære outcome bestod af tilfredshed med behandlingen. Der var ikke signifikant forskel mht. behandlingscompliance i de tre grupper. 245 (81%) af kvinderne rapporterede at være seksuelt aktive.

De to behandlingsarme viste ikke signifikant bedre effekt end placebo mht. bedring af mest generende vulvovaginale symptom. Dog havde kvinderne i estradiolgruppen signifikant bedring i pH niveau og vaginal maturation index sammenlignet med placebo (hhv. 46% vs 12%,  $p < 0,001$  og 57% vs 11%,  $p < 0,001$ ). Der var ingen forskel imellem brug af vaginal fugtighedscreme og placebo. Overordnet var der ingen signifikant forskel mellem de tre interventionsarme. Der var signifikant forskel imellem estradiolgruppen og placebogruppen i andelen af kvinder der rapporterede betydningsfuld effekt (estradiol vs placebo 80% vs 65 %,  $p = 0,02$ ). I estradiolgruppen rapporterede 5% vaginal candida infektion mod 2% i de to andre grupper.

Mitchell et al konkluderer således, at der ikke er forskel i effekten af lokal vaginal estradiol eller vaginal fugtighedscreme i forhold til placebo ved korttidsbehandling.

## Konklusion

### *Resume af evidens*

### *Evidensgrad*

Behandling med vaginale østrogen præparater, sammenlignet med placebo, har effekt på postmenopausale kvinders symptomer på vulvovaginal atrofi (inkl. dyspareuni).	1b*
--	-----

\*Cochrane reviewet vurderer evidensen af lav kvalitet ud fra GRADE

### *Kliniske rekommandationer*

### *Styrke*

Postmenopausale kvinder med vulvo vaginal atrofi og dyspareuni bør tilbydes lokal vaginal hormonbehandling	A
--	---



## Referenceliste:

### Referencer

1. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L. Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women : Findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) Survey. *J Sex Med.* 2013;10:1790–9.
2. Simon JA, Kokot-kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. 2013;20(10):1043–8.
4. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. 2008;15(4):661–6.
5. Ishak WW, Tobia G. DSM-5 Changes in Diagnostic Criteria of Sexual Dysfunctions. *Reprod Syst Sex Disord Curr Res.* 2013;2(2):1–3.
6. Mitchell CM, Waetjen LE. Genitourinary Changes with Aging. *Obstet Gynecol Clin NA.* 2019;45(4):737–50.
7. Lethaby A, Ro A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women ( Review ). 2016;(8).
8. Caruso S, Cianci S, Amore FF, Ventura B, Bambili E, Spadola S, et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause.* 2016 Jan;23(1):47–54.
9. Kroll R, Archer DF, Lin Y, Sniukiene V, Liu JH. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. 2017;25(2):133–8.
10. 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 May;178(5):681–90.



## **PICO 6: Kan vaginal hormonbehandling benyttes til kvinder, der har haft østrogenreceptor positiv mamma cancer, som er i behandling med Tamoxifen eller aromatasehæmmer (AI)?**

**Tovholder:** *Mette Høltzermann.*

### **Baggrund for valg af spørgsmål**

Belyse hvorvidt det er sikkert at tilbyde vaginal hormonbehandling til kvinder, som har haft en østrogenreceptor positiv mamma cancer og er i behandling med enten Tamoxifen eller AI, såfremt de oplever vaginale østrogen bortfaldssymptomer.

### **Population**

Kvinder i alle aldre, som har haft en østrogenreceptorpositiv mamma cancer og som behandles med Tamoxifen eller AI.

### **Intervention**

Kvinder som har haft østrogenreceptor positiv mamma cancer og er i behandling med Tamoxifen eller AI, som modtager vaginal østrogenbehandling, uafhængig af dosis og administrationsform.

### **Comparison**

Kvinder som har haft østrogenreceptor positiv mamma cancer og er i behandling med Tamoxifen eller AI, som ikke modtager lokal hormonbehandling (ingen behandling eller placebo).

<b>Outcomes</b>	<b>Tidsramme</b>	<b>Kritisk/Vigtigt</b>
<i>Recidiv af mammacancer</i>	Livslangt	Kritisk

### **Baggrund:**

I Danmark diagnosticeres årligt omkring 4600 kvinder med mammacancer, hvoraf ca. 70 % er østrogen receptor positive. Disse kvinder tilbydes endokrin behandling med henblik på at nedsætte risikoen for recidiv. Formålet med behandlingen er at reducere mængden af tilgængeligt østrogen til cancercellerne. Tamoxifen blokerer østrogenreceptorerne og tilbydes til præmenopausale kvinder i 10 år, mens aromatasehæmmere (AI) hæmmer aromatase enzymet som omdanner testosteron til østrogen i vævene og tilbydes til postmenopausale kvinder i 5 år (1,2).

Som konsekvens af det lave østrogen niveau oplever mange kvinder vaginale østrogenmangel symptomer.

I et tværnsnitsstudie blandt kvinder i endokrin behandling efter mammacancer havde 32,4 % af Tamoxifen behandlede og 57,6 % af AI behandlede symptomer på vulvo vaginal atrofi (3), og der er overordnet set fundet en tendens til lavere serum hormonniveauer og mere udtalte symptomer hos kvinder i AI behandling sammenlignet med kvinder i behandling med Tamoxifen (4). Samtidig er håndtering af gener pga. VVA vigtig at adressere, idet op til 20 % af kvinderne overvejer at stoppe den endokrine behandling pga. østrogenmangel symptomer (5).





Mens der generelt er enighed om at brugen af systemisk hormonbehandling til kvinder med tidligere mamma cancer og østrogenmangel symptomer bør frarådes pga. øget risiko for cancer recidiv (HR 1.8, 95 % CI 1.03-4.2) (6, 7, 8), bliver sikkerheden af lokal hormonbehandling fortsat debatteret.

### *Gennemgang af evidens:*

#### **Mammacancer og vaginal hormonbehandling**

Et kohortestudie blandt 75 kvinder med tidligere mamma cancer fulgt over 457 person år fandt ingen øget risiko for cancer recidiv ved brug af vaginal hormonbehandling (creme) uanset dosis sammenlignet med kvinder uden hormonbehandling, med en relativ risiko for recidiv på 0.46 (95% CI 0.21 – 1.01) efter justering for bl.a. Tamoxifen behandling. Dog var der i studiet risiko for rest-confounding, idet der var flere forskelle på bl.a. tumorstørrelse og lymfeknude involvering i gruppen som modtog vaginal hormonbehandling og dem som ikke gjorde (9). Ovenstående resultater bekræftes i et andet kohortestudie blandt 69 kvinder med tidligere mamma cancer som blev behandlet med vaginalt hormon (tablet/creme), sammenlignet med en kontrolgruppe med mamma cancer, som ikke anvendte hormon. Her fandtes en HR for recidiv på 0.57 (95% CI 0.20-1.58.  $p=0.28$ ), dvs. brug af vaginal østrogen så ikke ud til at øge risikoen for recidiv (17). Idet der hos kvinder med tidligere mammacancer i behandling med Tamoxifen eller AI er bekymring omkring den systemiske absorption ved vaginal østrogenbehandling (4, 8, 10), har flere studier undersøgt serumniveauet af østrogener, samt set på risiko for recidiv af mammacancer hos disse kvinder. Evidensen gennemgås separat for Tamoxifen og AI nedenfor.

#### **Kvinder i Tamoxifen behandling**

Evidensen for risikoen for recidiv ved brug af vaginalt østrogen hos Tamoxifen behandlede er sparsom, men generelt er der ikke fundet nogen øget risiko forbundet med brug af vaginalt østrogen. Vaginalt østrogen ser ikke ud til at påvirke recidivraten, muligvis pga. den kompetitive interaktion med østrogen receptorerne (12, 13, 14, 19):

- Et case-kontrol studie undersøgte hyppigheden af brug af vaginal hormonbehandling blandt 19 cases bestående af kvinder med tidligere mammacancer i Tamoxifen behandling med cancer recidiv, som blev sammenlignet med tidligere mammacancer patienter i Tamoxifen behandling uden cancer recidiv. Her fandt man at der ikke var øget hyppighed af vaginal hormonbehandling (creme/tablet/ring) blandt kvinderne med recidiv af mammacancer (RR 0.83. 95% CI 0.51 – 1.34) sammenlignet med kvinder uden recidiv. Kvinderne var fulgt i median 3.5år (15).
- Et kohorte studie fulgte 69 kvinder med tidligere mammacancer som anvendte vaginal hormonbehandling (creme/ring/tablet) over median 5.5år. Her fandt man en HR for recidiv på 0.31 ( $p = 0.28$ ) for de kvinder som var i samtidig behandling med Tamoxifen ( $n=33$ ), sammenlignet med kvinder uden Tamoxifen behandling ( $n=36$ ). Herfra konkluderede de, at ved kvinder i vaginal hormonbehandling har Tamoxifen uændret beskyttende effekt mod recidiv (16).



### **Kvinder i aromatasehæmmer behandling**

Hos kvinder i AI behandling har man været ekstra tilbageholdende med brug af vaginal østrogenbehandling, da disse kvinder bliver udtalt østrogendepriverede, og selv en lille stigning kan frygtes at påvirke recidivraten (19). En tærskelværdi for hvilken stigning i serum-værdier kan tolereres før recidivrisikoen påvirkes kendes endnu ikke (4).

- I to nyere Reviews (11, 19) gennemgås den tilgængelige litteratur på kvinder med tidligere mammacancer i behandling med AI og effekten af vaginal hormonbehandling på serum hormonniveauer og symptomer på VVA. Generelt er studierne små og anvender forskellige administrationsformer af vaginalt hormon: *Kendall* fandt hos seks kvinder fulgt under 12 ugers behandling med Vagifem 25 mikrogram en baseline på < 5pmol/L som steg til middel 72pmol/L efter 2 uger og igen faldende til 16pmol/L efter 4 uger, et fald som tilskrives opmodning af det vaginale epitel. Denne forbigående stigning i serum værdier bekræftes i to nyere studier af *Wills* og *Donders*, mens et studie af *Pfeiler* ikke fandt nogen stigning under to ugers behandling med vaginal estriol 0.5mg. Aktuelt findes ingen studier som anvender Vagifem 10 mikrogram.

I et kohortestudie blandt 35 kvinder med tidligere mammacancer og i behandling med AI behandlet med Estring (7.5 mikrogram dgl) i 12 uger fandt man en forbigående stigning i serum-estradiol hos 11 %, men ingen persisterende stigning i serum-estradiol værdier. Samtidig fandt man god effekt på parametrene VVA og seksuel funktion. Dog blev der fundet forhøjede baseline serum-estradiol hos flere patienter, en effekt som aftog efter rådgivning, hvor man frarådede indtag af planteøstrogener – studiet havde ikke på forhånd taget højde for dette. På baggrund af resultaterne konkluderede studiet at det synes rimeligt at tilbyde kvinder med symptomer på VVA vaginal østrogen behandling (12).

### **Anbefalinger**

I Danmark findes følgende anbefaling fra Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2018 angående kvinder med tidligere mammacancer i endokrin behandling ”Vaginal østrogenbehandling kan benyttes på relevant indikation, men forsigtighed tilrådes, og andre alternativer forsøges.” (20)

Flere internationale selskaber, heriblandt ACOG, har berørt problematikken (18, 19, 21, 22) og anbefaler på baggrund af ovenstående gennemgang af studierne, at kvinder med tidligere mammacancer i endokrin behandling, anbefales non-hormonel behandling som førstevalg, og vaginale østrogen præparater bør forbeholdes kvinder som ikke responderer på denne behandling og gerne i samråd med onkolog (24).

- Non-hormonel behandling er førstevalg til kvinder med tidligere mammacancer i endokrin behandling med vaginale østrogen mangel symptomer. Det kan anbefales at afprøve livsstils modifikation med regelmæssig coitus, rygestop og fokus på hygiejne (undgå brug af sæbe og trusseindlæg samt god hudpleje). Desuden anbefales vaginale fugtgivere som eks. Replens, Repadina og silikonebaserede glidecremer.



- Ved utilstrækkelig effekt af non-hormonel behandling kan vaginal østrogen behandling bruges. Oestriol præparater har mindre systemisk absorption end oestradiol; dog er dosering med oestriol creme fundet at være mere heterogen. Man kan derfor overveje at benytte oestriol præparater som lokal behandling.
- Beslutningen om opstart af lokal hormonbehandling bør foregå efter en grundig diskussion med kvinden om teoretiske risici og fordele, samt efter overvejelse om inddragelse af patientens onkolog, med det in mente at nogle kvinder ophører med den endokrine behandling pga. bivirkninger. Da mange af disse kvinder er langtidsoverlevende, er livskvalitet for kvinden vigtigt at adressere.

Samlet set er der generelt ikke fundet øget risiko ved brug af lokal østrogen, omend evidensen er begrænset.

Der er ikke fundet holdepunkter for at vaginal østrogen behandling medfører øget risiko for recidiv af mamma cancer og studier med serum-østrogen niveauer har fundet begrænset og forbigående stigninger i forbindelse med behandlingsstart.

*Resume af evidens*

*Evidensgrad*

Ingen studier har fundet øget forekomst af recidiv af mamma cancer ved brug af vaginalt østrogen hos kvinder med tidligere mamma cancer i behandling med Tamoxifen eller aromatasehæmmere.	2b
--	----

*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

Vaginal østrogenbehandling kan benyttes på relevant indikation hos kvinder med tidligere mamma cancer som er i behandling med Tamoxifen, efter nøje information af kvinden.	B
Vaginal østrogenbehandling kan benyttes på relevant indikation hos kvinder med tidligere mammacancer som er i behandling med aromatasehæmmer efter nøje information af kvinden, men forsigtighed tilrådes, og andre alternativer forsøges.	B

Referenceliste:

1. [http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap\\_6\\_Medicinsk\\_behandling-07.04.2017.pdf](http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_6_Medicinsk_behandling-07.04.2017.pdf)
2. [sst.dk/da/udgivelser/2016/~/\\_/media/1C04F012BDEF4F14AED632C457FD0CF2.ashx](http://sst.dk/da/udgivelser/2016/~/_/media/1C04F012BDEF4F14AED632C457FD0CF2.ashx)
3. Baumgart J, Nilsson K, Stavreus-Evers A, Kask K, Villman K, Lindman H, Kallak T, Sundström-Poromaa I. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jan;204(1):26.e1-7.
4. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist*. 2008 Mar;13(3):222-31. Review.
5. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guideline or assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008 Oct; 19(10):1669-80.



6. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):453-5.
7. Brown S. The Stockholm trial of HRT in breast cancer survivors. *J Br Menopause Soc*. 2005 Jun;11(2):41-2.
8. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 May;285(5):1397-402. Review.
9. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 16;93(10):754-62.
10. Oyarzún MFG, Castelo-Branco C. Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe? *Gynecol Endocrinol*. 2017 Jun;33(6):418-420.
11. Sulaica E, Han T, Wang W, Bhat R, Trivedi MV, Niravath P. Vaginal estrogen products in hormone receptor-positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jun;157(2):203-210.
12. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, De Luca A, Fang S, Esserman LJ, Chien AJ, Park JW, Rugo HS. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Mar 1;3(3):313-319.
13. ACOG. Management of Gynecologic Issues in Women With Breast Cancer . Practice Bulletin Number 126, March 2012.
14. Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2673-81. Review.
15. Le Ray I(1), Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):603-9.
16. Dew JE, Wren BG, Eden JA. Tamoxifen, hormone receptors and hormone replacement therapy in women previously treated for breast cancer: a cohort study. *Climacteric*. 2002 Jun;5(2):151-5.
17. Dew JE, Wren BG, Eden JA. *Climacteric*. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. 2003 Mar;6(1):45-52.
18. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, Kaunitz AM, Krychman ML, Parish SJ, Partridge AH, Pinkerton JV, Rowen TS, Shapiro M, Simon JA, Goldfarb SB, Kingsberg SA. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018 Jun;25(6):596-608. (NAMS)
19. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):413-20. Review.
20. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for brystkræft. For fagfolk. 2018.
21. ACOG: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer, Committee Opinion Number 659, March 2016 (Reaffirmed 2018). ACOG: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice, Committee Opinion Number 738, June 2018 (Reaffirmed 2019).



22. RANZCOG. Management of the menopause after breast cancer. RANZCOG 2014. Under review.
23. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2013 Sep;20(9):888-902. (NAMS, non-hormonel beh.)
24. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, Perrone T. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. Clin Breast Cancer. 2017 Dec;17(8):611-617.

**PICO 7: Kan vaginal østrogenbehandling benyttes til kvinder, der har haft DVT, lungeemboli, myocardieinfarkt eller apoplexi?**

Tovholder: Anne Munch

**Population**

Alle kvinder, både præ- og postmenopausale, som har haft DVT, lungeemboli, myocardieinfarkt eller apoplexi.

**Intervention**

Vaginalt østrogen (Estring, Vagifem, Ovestin) uafhængigt af dosis og administrationsform.

**Comparison**

Ingen behandling.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Ny DVT	Under behandling	Vigtig
Ny myocardieinfarkt	under behandling	Vigtig
Ny lungeemboli	Under behandling	Vigtig
Ny apoplexi	Under behandling	Vigtig
Død	Under behandling	Vigtig

**Baggrund**

Det er velkendt, at peroral hormonbehandling øger risikoen for venøse tromboembolier med en faktor 2-5 (1,15,17, 23, 24). Transdermal østrogenbehandling har lille eller ingen effekt på risikoen for venøse tromboser (10,15,17).

Oral postmenopausal hormonbehandling er forbundet med let øget risiko for apopleksi, men der er formentlig ikke øget risiko for koronar hjertesygdom (24).

Hvordan ser det ud med lokal vaginal østrogenbehandling?

Vi ønskede at undersøge evidensen for, hvorvidt postmenopausale kvinder, der tidligere har haft DVT, lungeemboli, apopleksi eller akut myokardieinfarkt, kan tilbydes lokalt vaginalt østrogen.



## **Gennemgang af evidens:**

### **Venøse tromboemboliske sygdomme**

Det har kun været muligt at finde en enkelt artikel (1), der forholder sig til, hvorvidt lokal vaginal hormonbehandling hos kvinder med tidligere DVT eller lungeemboli øger risikoen for ny tromboembolisk event. En del studier og guidelines har set på en eventuel sammenhæng mellem vaginalt østrogen og risiko for VTE, men disse baseres kun på kvinder uden tidligere VTE.

Pinkerton et al. udtaler sig som de eneste om vaginal østrogenbehandling til kvinder med øget tromboserisiko i deres review fra 2018(1). Her angiver de, at man kan overveje lavdosis vaginalt østrogen til kvinder med øget risiko for trombose. De begrundes dette med den minimale systemiske absorption samt, at der aldrig er indrapporteret øget risiko for trombose ved behandling med lavdosis vaginalt østrogen, dog er dette udsagn ikke underbygget af en reference.

The Womens Health Initiative Study (2) er et stort prospektivt kohortestudie på 93.676 kvinder i alderen 50-79 år. Man har blandt andet set på forekomsten af kardiovaskulære events, herunder DVT og lungeemboli, hos 45.000 kvinder, der anvendte vaginalt østrogen. Her fandtes ikke nogen øget forekomst af VTE, men igen har man ikke undersøgt om det samme gælder for kvinder med tidligere DVT eller lungeemboli. Det konkluderes, at de forskellige former for vaginalt østrogen er lige effektive og sikre i deres anvendelse.

I et Cochrane Review fra 2016 (21) om lokal østrogenbehandling er konklusionen den samme, nemlig at lokalt østrogen uanset formen er en sikker behandling, Der er ikke set øget risiko for tromboser, men igen er der ikke undersøgt specifikt for kvinder med tidligere VTE.

### **Guidelines**

I anbefalingerne fra North American Menopause Society (NAMS) fra 2017(12) angiver man, at der ikke er bevis for, at lavdosis vaginalt østrogen øger risikoen for tromboser, data er sparsomme.

I anbefalingerne fra American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (15) finder man ikke nogen øget risiko for venøse tromboser hos brugere af lokalt vaginalt østrogen. De kommer dog ikke med nogle anbefalinger om, hvorvidt vaginalt østrogen så kan anvendes til kvinder med mange risikofaktorer for VTE.

NICE guidelinen (23) omtaler ikke vaginalt østrogen

### **Myocardieinfarkt og apoplexi**

Det er ikke fundet artikler, der udtaler sig om, hvorvidt vaginalt østrogen kan anbefales til kvinder, der tidligere har haft apoplexi eller akut myocardieinfarkt (AMI).

De følgende studier er derfor alle baseret på en population af kvinder med en risikoprofil svarende til baggrundsbefolkningen.

Womens Health Study (2) finder ikke øget risiko for apoplexi eller AMI hos 45,663 brugere af vaginalt østrogen i alderen 50-79 år sammenlignet med non-useres.



Et finsk nationalt kohortestudie (5), der fulgte 195.756 kvinder i årene 1994-2009, finder en reduceret risiko for apoplexi og hjerte-karsygdomme hos brugerne af vaginalt østrogen.

Løkkegaard et al. (22) har i deres kohortestudie baseret på 748.324 kvinder hvoraf 68.723 anvendte vaginalt østrogen. Her fandt man en signifikant reduceret risiko for AMI.

I et andet nationalt kohortestudie (3) baseret på 980.003 kvinder, hvoraf 13,1 % anvender vaginalt østrogen finder Løkkegaard et al., at brugen af vaginalt østrogen også er associeret med reduceret risiko for apoplexi.

### Guideline

NICE guidelinen konkluderer, at der ikke findes evidens for, at østrogenbehandling øger risikoen for hjerte-karsygdomme eller apoplexi hos kvinder under 65 år, uanset om det administreres oralt, transdermalt eller vaginalt. Heller ikke her kommer man ind på risikoen hos kvinder, der tidligere har haft AMI eller apoplexi (23).

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Der er ikke fundet øget risiko for DVT, lungeemboli, AMI eller apoplexi ved brug af vaginalt østrogen hos kvinder med risikofaktorer svarende til baggrundsbefolkningen.	2b
Der er ikke fundet evidens for at lokal vaginal hormonbehandling ikke kan anvendes til kvinder med tidligere DVT, lungeemboli, AMI eller apoplexi	5

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Lokal østrogenbehandling kan overvejes til kvinder med tidligere DVT, lungeemboli, AMI eller apoplexi.	D
--	---

### Referenceliste:

1. Pinkerton J, James A. Management of Menopausal Symptoms for Women Who Are at High Risk of Thrombosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 61(2):260-268, JUN 2018.
2. Crandall CJ, Hoyey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018 Jan; 25(1):11-20. Doi: 10.1097/GME.0000000000000956
3. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2266-2269. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017132. Epub 2017 Jun 16.
4. Bergendal A<sup>1</sup>, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause*. 2016 Jun;23(6):593-9. doi: 10.1097/GME.0000000000000611.



5. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattilainen P, Gissler M, Ylikorkola O, Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod*. 2016 Apr;31(4):804-9. doi: 10.1093/humrep/dew014. Epub 2016 Feb 13.
6. Windler E, Stute P, Ortmann O, Mueck AO. Is postmenopausal hormone replacement therapy suitable after a cardio- or cerebrovascular event? *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jan;291(1):213-7. Doi: 10.1007/s00404-014-3485-0. Epub 2014 Oct 17.
7. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):872-81.
8. Angeja BG1, Shlipak MG, Go AS, Johnston SC, Frederick PD, Canto JG, Barron HV, Grady D; Hormone therapy and the risk of stroke after acute myocardial infarction in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1297-301.
9. Shlipak MG1, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2300-4.
10. Olié V1, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011 May; 18(5):488-93. doi: 10.1097/gme.0b013e3181f9f7c3.
11. Windler E, Stute P, Ortmann O, Mueck AO. Is postmenopausal hormone replacement therapy suitable after a cardio- or cerebrovascularevent? *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jan;291(1):213- doi: 10.1007/s00404-014-3485-0. Epub 2014 Oct 17.
12. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
13. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124:1147–1156.
14. 2013 position statement of The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: *Menopause*. 2013;20:888–902;
15. American College of Obstetricians, and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 556: postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2013;121:887–890
16. Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Semin Reprod Med* 2005;23:126–40.
17. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group*. *Circulation* 2007;115:840–5
18. Mohammed K, Dabrh A, Benkhadra K, Nofal A, Carranza BG, Larry L, Prokop J, Montori VM, Faubion SS, Murad MH. Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 11, 1 November 2015, Pages 4012–4020, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2237>





19. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: Effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18: 121-134
20. Suckling JI, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001500.
21. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8) CD001500.
22. Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J.* 2008 Nov;29(21):2660-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehn408. Epub 2008 Sep 30.
23. NICE guideline  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>
24. DSOG guideline  
[https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD\\_HT\\_endelige\\_EL\\_LH+%281%29.pdf](https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD_HT_endelige_EL_LH+%281%29.pdf)



## **PICO 8: Er vaginal laserbehandling bedre end vaginal østrogen behandling til behandling af postmenopausale kvinder med vaginale gener?**

**Tovholdere:** Helga Gimbel

### **Baggrund for valg af spørgsmål:**

Vaginal laserbehandling af genitale gener efter menopausen vinder i øjeblikket udbredelse også udenfor protokol. Brugen af vaginal laserbehandling er ikke en anerkendt og etableret behandling af vaginal atrofiske gener ej heller til behandling af urininkontinens eller prolaps af kvindelige genitalia interna. Ifølge Bekendtgørelse om ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr på mennesker skal brugen derfor anmeldes som forsøg med medicinsk udstyr og patienterne informeres i henhold til bestemmelserne om dette.

Da vi ikke er vidende om, at dette gøres, har vi derfor fundet det af værdi at belyse evidensen omkring indgrebet sammenholdt med den behandling, vi normalt tilbyder denne gruppe kvinder.

### **Population (population)**

Postmenopausale kvinder med vaginale gener

### **Intervention**

Vaginal laserbehandling

### **Comparison (sammenligning)**

Vaginal østrogen (Estring, Vagifem, Ovestin), dosisafhængigt, uafhængigt af administrationsform

<b>Outcomes</b>	<b>Tidsramme</b>	<b>Kritisk/Vigtigt</b>
<i>Vaginal tørhed</i>	Under behandling	Kritisk
<i>Seksuel dysfunction</i>	Under behandling	Vigtig
<i>Quality of life</i>	Under behandling	Kritisk
Urininkontinens	Under behandling	Vigtig
Urinvejsinfektion	Under behandling	Vigtig
Fibrose af vagina	Livslangt	Vigtig
Udflåd	Under behandling	Vigtig
Cancer	Livslangt	Vigtig

*Kvalitet af evidens:*

Guidelines:

Ved søgning i Pubmed, Googlesøgning, søgning på links fra DSOGs hjemmeside til forskellige selskaber og på andre obstetrisk-gynækologiske selskaber verden over fandtes adskillige FDA-advarsler (1) omkring brug af laserbehandling til afhjælpning af vaginale og andre bækkenbundsgener efter menopausen. Endvidere fandtes 4 guideline: 1 udgået fra det internationale selskab for urogynækologer (IUGA) (2) og 3 nationale guidelines (2), (3), (4), hvoraf to (3), (4) mest havde karakter af advarsler med henvisning til FDA.



FDA (1) advarer mod brug af energi-baserede udstyr, herunder vaginal laserbehandling, da det kan være forbundet med alvorlige komplikationer og da sikkerhed og effektivitet ikke er vurderet. IUGA har publiceret en committee opinion (2), som henviser til FDA's advarsel og gennemgår den sparsomme litteratur. Der anbefales kun brug af disse behandlingsmetoder, når man har robuste kliniske trials, der demonstrerer deres komplikationsprofil, sikkerhed og effekt. Dette findes ikke på nuværende tidspunkt

ICS har gennemgået evidensen i et 'best practice consensus document'(11) og anbefaler heller ikke brug af laserbehandling til vulvovaginal atrofi.

ACOG (3) og RCOG (4) henviser til FDA's advarsler og anbefaler ikke brug af vaginal laserbehandling til behandling af vaginal atrofi.

SOGC (Canada) (5) anbefaler kun brug af vaginal laser til kvinder der ikke ønsker lokal østrogen eller som har kontraindikationer mod det og kun kortvarigt (betinget anbefaling med lav evidens). Endvidere anbefales det, at langtidsbehandling afventer vel-gennemførte RCT, da det på nuværende tidspunkt må anses for en eksperimentel behandling.

#### Reviews og primærlitteratur:

Ved søgning i PubMed fik man 355 hits. Ved gennemgang af titlerne reduceredes de til 25, ved gennemgang af abstracts yderligere til 11 og ved læsning af artiklerne til 2 (6), (7).

Efter deadline for søgning tilkom et RCT (10).

Da der kun i reviewet (6) var inkluderet et eneste RCT og ikke yderligere observationelle undersøgelser, kunne der ikke laves metaanalyse. RCT'et er imidlertid ikke metodologisk vurderet i reviewet.

RCT'et (7) inkluderede 45 kvinder efter sample size beregning. Kvinderne blev randomiseret til vaginal laser og placebo creme (n=15), østrogen creme og vaginal sham laser (n=15) eller vaginal laser og østrogen creme (n=15).

Ved vurdering af risk of bias blev RCT'et bedømt til at have høj risiko for bias, hvad angår randomiseringsprocessen, idet allokeringssekvensen ikke var skjult og idet der fandtes ubalance i de basale karakteristika ved grupperne, således at østrogengruppen havde mindre symptomer og bedre seksualfunktion ved baseline end lasergrupperne. Endvidere var den sygeplejerske, der skulle tildele behandlingen vidende om behandlingen – også østrogen/placebocreme. Det er uvist, om andre (den evaluerende læge, patienten) var vidende senere i evalueringsprocessen.

Det senere tilkomne RCT (10) inkluderede 72 kvinder, men kun 57 var tilgængelige med follow-up. Kvinderne blev her randomiseret til vaginal laser, prometrien creme (østradiolcreme) eller vaginal lubrikans.

Også i dette RCT var der højrisiko for bias, idet der ikke fandtes en sham laser behandling og ingen blinding ej heller ved follow-up. Der blev kun fulgt op i 14 uger.

Der findes ingen sammenlignende undersøgelser, der evaluerer urininkontinens, fibrose, udflåd eller cancer problematikken, ej heller andre bivirkninger/komplikationer.



En case report beskriver 4 tilfælde af komplikationer til laserbehandlingen.(8)

En artikel beskriver langtidseffekten af laserbehandling med en opfølgning i op til 24 måneder (9).  
*Gennemgang af evidens:*

*Resume af evidens*

*Evidensgrad*

Ingen forskel på vaginal laserbehandling og østrogenbehandling af vaginal atrofi hvad angår Vaginal Health Index-måling, VAS score af forskellige seksuelle parametre eller Female Sexual Function Index med undtagelse af smertescore i Female Sexual Function Index, hvor patienterne med laserbehandling havde flere smerter.	I Ib*
--	-------

\*Høj risiko for bias mht randomiseringsprocessen.

*Gavnligge effekter:*

Vaginal Health steg (positivt) efter både laser- og østrogenbehandling, VAS score faldt (positivt) for både laser- og østrogenbehandling hvad angår dyspareuni, vaginal tørhed og smerter. Female Sexual Funktion Index (lyst, arousal, lubrikation, orgasme, tilfredshed og smerte) steg i østrogengruppen i alle parametre og i den totale score (positivt), men ikke i lasergruppen. Den totale score faldt lidt i den sidste gruppe, men ikke signifikant. Faldet skyldtes et fald i score på orgasme- og smerteparameteret.

I et studie af effekten over tid<sup>9</sup> beskrives langtidseffekten af vaginal laserbehandling af vaginal atrofi til at være aftagende med tiden: 92 % (170/184) havde effekt efter 6 mdr, 72 % (118/162) efter 12 måneder, 63 % (60/94) efter 18 måneder og 25 % (60/94) efter 24 måneder. Der er ikke tale om %-satser af den oprindeligt behandlede gruppe, men af dem, der mødte op til kontrol. Alle fik 3 laser behandlinger initialt med 30 dages mellemrum, derefter opfølgning uden behandling.

I det senest inkluderede RCT er effekten på Vaginal Health Index størst og signifikant større i lasergruppen end i østrogengruppen. Lubrikantgruppen er dårligst. Det er dog spørgsmålet, om en forskel fra 18,68 (lasergruppen) til 15,11 (østrogengruppen) er en klinisk relevant forskel.

*Skadelige effekter:*

I ingen af de to RCT'er er der rapporteret andre skadelige effekter, end at patienterne i lasergruppen i nogle målinger får flere smerter end før behandlingen. I det sidst inkluderede RCT(10) blev ikke rapporteret nogen skadelige effekter på 14 uger.

I en artikel beskrivende cases med skadelige effekter efter laserbehandling beskrives effekter så som vaginal laceration efter samleje, persisterende dyspareuni, forværring af dyspareuni og fibrose.<sup>8</sup>

*Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:*

I betragtningen af, at laserbehandling ikke er bedre end østrogen creme behandling og i betragtning af, at laserbehandling har skadelige effekter, som vi ikke kender omfanget af og i betragtning af, at



laserbehandling ikke har en varig effekt, bør denne behandling ikke tilbydes til postmenopausale kvinder, der kan få anden behandling uden for protokolleret undersøgelse, hvor også de skadelige effekter monitoreres.

Heller ikke hos postmenopausale kvinder med en historie med bryst- eller endometriecancer har behandlingen en varig effekt<sup>9</sup>, hvorfor heller ikke denne gruppe bør tilbydes behandlingen uden for protokolleret undersøgelse, hvor også de skadelige effekter monitoreres.

#### Værdier og præferencer:

Nogle kvinder kunne være bekymrede overfor teknologien ved laserbehandling. Andre kvinder vil helt sikkert være bekymrede overfor hormonbehandlingen og derfor vælge en alternativ behandling.

#### Andre overvejelser:

Økonomiske overvejelser, som normalt ikke indgår i guidelines, kunne tages i betragtning, idet laserbehandlingen både er omkostningsfuld hvad angår udstyr og personale. Dette set i forhold til en behandling med lokalt hormon, som i hvert fald for et af præparaterne er ganske billigt.

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Laserbehandling af vaginal atrofi anbefales ikke til postmenopausale kvinder uden for protokollerede undersøgelser. De protokollerede undersøgelser bør også monitorere de skadelige effekter.	B*
---	----

\*Effekten er bedømt i et enkelt RCT. Langtidsvirkning og skadelige effekter er bedømt hhv i grad 2b og grad 4 studie.

#### Referenceliste:

1. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm615013.htm> FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication *UPDATE: On November 20, 2018, the FDA Activities section was updated with additional information.*
2. Shobeiri SA, Kerkhof MH, Vatche, Minassian A, Bazi T on behalf of the IUGA Research and Development Committee. International Urogynecology Journal (2019) 30:371–376. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity.
3. ACOG Committee Opinion. Number 378, September 2017 (reaffirmed 2019). Committee on Gynecologic Practice.
4. RCOG. Alternatives to HRT for the management of symptoms of the menopause. Scientific impact paper No 6, 2010.
5. Walter J-E, Laroche A. SOGC Clinical Practice Guideline No. 358-Intravaginal Laser for Genitourinary Syndrome of Menopause and Stress Urinary Incontinence. [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada](#) 2018; 40: 503-511



6. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas MA, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 229 (2018) 45–56
7. Cruz VL, Steiner MI, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FIA, Santiago LHS, Wajsfeld T, Fernandes CE. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2017; 25: 21-28.
8. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause: Vol. 26, No. 4, pp. 000-000 DOI: 10.1097/GME.0000000000001293*
9. Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, Corioni S, Auzzi N, Becorpi A, Fallani MG, Cariti G, Petraglia F. Long-term reliability of fractioned CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. *Arch Gynecol Obstet* (2017) 296:973–978
10. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC; Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause* 2019; 26: 833-840.
11. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, Heller DS, Mangir N, Marchitelli C, Mourad S, Moyal-Barracco M, Peremateu S, Taylor V, Tarcan T,



## Mulig risiko ved vaginal hormonbehandling:

### Systemisk optag af hormon ved vaginal hormonbehandling:

**Tovholder:** Gitte Bro Schmidt

I det systematiske Review af Santen fra 2015 [1] indsamles data fra 33 studier, hvor formålet er at vurdere det systemiske optag af hormon ved vaginal hormonbehandling målt ved en blodprøve. Forfatteren deler præparaterne op i lavdosis, intermediær- samt højdosis præparater. I denne guideline fokuseres der kun på lavdosis præparaterne (Estring og Vagifem). 11 af de inkluderede studier undersøger lav dosis præparater.

Normale niveauer af østradiol er defineret til at ligge på  $< 20$  pg/ml hos postmenopausale kvinder [2]. De gennemsnitlige udgangs-værdier af østradiol i de inkluderede studier varierede fra 3-30 pg/ml.

#### Peak niveauer:

Det er kun få inkluderede studier, der har udstyr, der er i stand til at måle de peak niveauer af østradiol, som ses, når  $10 \mu\text{g}$  østrogen tablet oplægges.

Et studie ( $n = 7$ ) måler peak niveau ca. 4 timer efter oplægning, hvor det maksimale peak målt lå på  $5,5$  pg/ml. Ved brug af  $10 \mu\text{g}$  tabletter faldt værdien til basisniveau efter 8-12 timer og kom aldrig højere end  $5,5$  pg/ml. [3]

Et andet studie ( $n = 29$ ) måler peak niveau 7 timer efter oplægning af  $10 \mu\text{g}$ / tablet på  $24$  pg/ml. [4]

Et studie finder peak 2 timer efter opsætning af  $7,5 \mu\text{g}/\text{dag}$  østrogen vaginalring på op til  $60$  pg/ml. Dette beskrives som et velkendt fænomen, da estradiol akkumulerer til overfladen af ringen ved indsættelse. Det beskrives at niveauet falder hurtigt inden for de første 24 timer og falder til under  $20$  pg/ml i løbet af de første 7 dage. [5].

#### Vedligeholdelsesniveau:

Ud af de 11 studier, der er inkluderet holdes niveauet under  $20$  pg/mL ved længere tids behandling i de 10 af studierne. Forfatteren angiver, at det skal bemærkes, at der er meget forskel på hvornår man måler østrogenniveauet i blodet i forhold til opsætningstidspunktet for vaginaltabletter, da disse ved vedligehold kun oplægges to gange ugentligt. Det skal ligeledes bemærkes, at der er mange forskellige måle- og præparationsmetoder, hvorfor studierne kan være svære at sammenligne.

Forfatteren henviser til to af studierne, der er inkluderet i reviewet, med samme forfatter, som påviser systemisk effekt med  $7,5 \mu\text{g}/\text{ml}$  vaginal ring. Her beskrives der objektive systemiske effekter ved lavdosis vaginal hormonbehandling med fald i mængden af knogleresorption samt fald i LDL-cholesterol [6,7].

Der er kun lav systemisk optag ved brug af intravaginal hormonbehandling (ring og tablet). Ved lave administrationsdoser ( $7,5 \mu\text{g}/\text{ vaginalring}$ og $10 \mu\text{g}/\text{ vaginal tablet}$ ) holder niveauerne sig overordnet set indenfor det normale postmenopausale østrogenniveau.	3a
---	----



#### Referencer:

1. Laboratory normal ranges. In Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 6th edn. Philadelphia: Saunders, 2010 : 2812
2. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, *et al*. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002 ; 9 : 179 – 87
3. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17 β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010 ; 13 : 219 – 27
4. Stumpf P G, Maruca J, Santen R J, Demers L M. Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17 beta-estradiol in hypoestrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:208 – 10
5. Naessen T, Berglund L, U Imsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *AmJ Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 115 – 19
6. Naessen T, Rodriguez-Macias K, Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses

### Cancer risiko og endometrie påvirkning ved brug af vaginal østrogen:

**Tovholder:** Gitte Bro Schmidt, Line Holdgaard Thomsen, Nanne Dreier Mydtskov,

Et prospektivt observationelt studium fra Crandall *et al* fra 2017 har indsamlet data fra Women's Health Initiative Study (WHI-OS), som har samlet data på kvinder i USA fra 1993 til 2005. Data blev indsamlet ved årlige selvudfyldte spørgeskemaer. (1).

Studiet konkluderer, at postmenopausale kvinder, der bruger vaginal hormonbehandling har følgende risici set i forhold til postmenopausale kvinder, der ikke bruger hormonbehandling:

- Samme risiko for at udvikle mammacancer (HR 0,91, 95 % CI [0,64-1,29]).
- Samme risiko for at udvikle colorectal cancer (HR 0,67, 95 % CI [0,35-1,31]).
- Samme risiko for at udvikle endometriecancer (HR 1,47, 95 % CI [0,75-2,90]).

Det samme blev konkluderet fra et ublindat RCT fra 2000<sup>0</sup> (2), hvor 60 kvinder blev randomiseret til enten Estring eller placebo. Ultralydsundersøgelse af uterus ikke viste forskel i endometrietykkelsen efter 12 måneders behandling med vaginal ring ( $p = 0.14$ ), samt ingen signifikant øget risiko hos behandlede mod placebo ( $p = 0.54$ ). Også et kroatisk RCT (3) fra 2003 konkluderede, at der hos kvinder behandlet med 25 µg Vagifem dagligt i 2 uger og herefter 2 gange ugentligt i 12 måneder ikke var forskel i endometrietykkelsen sammenlignet med placebo ( $p = 0.324$ ). Også et open-label multicenter studie fra 2010 (REF\*), fandt det samme. I studiet undersøgte man endometriet hos 336 postmenopausale kvinder ved baseline og igen efter 52 ugers behandling med 10 µg Vagifem. Ud af de i alt 292 (86.9 %) kvinder, der gennemførte, viste endometrie biopser fra 283 ved ingen tilfælde endometriehyperplasi eller -cancer. Samme konklusioner blev draget fra et RCT fra 2018(4). Her viste endometriebiopser fra baseline og efter 24 ugers behandling med Vagifem eller vaginal creme hos 159 postmenopausale kvinder, at én kvinde (ud af 49) med Vagifem behandling havde udviklet





endometrieproliferation, mens der hos de creme behandlede var 2 kvinder, der udviklede hyperplasi og 7 med proliferation af endometriet.

I Cochrane review fra 2016 (5) fandt man følgende når man sammenlignede behandlingsformer. Ring vs.creme: Analyse af to inkluderede studier fandt, at gruppen af kvinder behandlet med creme havde en signifikant forøgelse i endometrie tykkelse sammenlignet med ringbehandling (OR 0,36 (95% CI: 0,14-0,94), 2 RCT-studier, 273 kvinder, I<sup>2</sup> 0%,). Dog brugte begge studier en højere østrogen dosis i creme-behandlingsgruppen (0,625 mg 1 gang dagligt i 12 uger og 1,25 mg 1 gang dagligt i 12 uger) end der anbefales i Danmark og USA (i Danmark anbefales 0,5 mg 1 gang dagligt i 2-3 uger, herefter 0,5 mg to gange om ugen).

Tablet vs creme: Der blev ikke fundet signifikant forskel svarende til de to behandlingsregimer i forhold til endometrietykkelse (OR 0,31 (95% CI: 0,06-1,60), to RCT-studier, 151 kvinder, I<sup>2</sup> 0%,).

Der findes et dansk studium af Mørch et al (6), som finder en næsten fordoblet risiko for udvikling af type I endometriecancer ved brug af vaginal hormonbehandling (RR 1,96 [1,77-2,17]).

The Journal of The North American Menopause Society har udgivet en Editorial, hvor de to ovenstående artikler diskuteres (7). Ifølge denne artikel bygger de forskellige resultater i de to studier blandt andet på forskellige doseringer af den vaginale hormonbehandling. Det danske studie kritiseres desuden for at man ikke har været i stand til at sortere de kvinder fra, der samtidig har taget systemisk hormonerapi.

#### Referencer:

1. Carolyn J. Crandall, Kathleen M. Hovey, Christopher A. Andrews, et al., Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, Vol. 25, No. 1, pp. 11-20, DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
2. Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):944-947.
3. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):187-197.
4. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause*. 2018;25(11):1208-1213. doi:10.1097/GME.0000000000001220
5. Lethaby A, Ro A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). 2016;(8).
6. Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, Lokkegaard E, Lidegaard O. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2016;138:1506-1515.
7. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Vaginal estrogen in the treatment of genitourinary syndrome of menopause and risk of endometrial cancer: an



assessment of recent studies provides reassurance. Menopause. 2017 Dec;24(12):1329-1332.  
doi:10.1097/GME.0000000000000996

## Appendices:

### Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere

- Anne Munch: No conflict of interest
- Gitte Bro Schmidt: No conflict of interest
- Helga Gimbel: No conflict of interest
- Karin Glavind: No conflict of interest
- Line Thomsen: No conflict of interest
- Malthe Wandall-Holm: No conflict of interest
- Mette Hølzerman: No conflict of interest
- Nanne Mydtskov: No conflict of interest
- Pinar Bor: No conflict of interest
- Susanne Greisen: No conflict of interest

### Appendiks 2.

#### PICO spørgsmål og Litteratur og søgestrategi/søgestreng:

#### PICO1: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling/placebo effekt på stress urin inkontinens hos postmenopausale kvinder?

Litteratursøgning afsluttet dato: 10.03.2019

Databaser der er søgt i: Pubmed. Embase

Søgestreng til randomiserede, kontrollerede studier:

```
((((urinary stress incontinence[MeSH Terms]) OR stress incontinence, urinary[MeSH Terms]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) AND (((((((((((("local vaginal therapy") OR "local vaginal treatment") OR "vaginal drug") OR "vaginal estr*") OR "local estr*") OR estring) OR vagifem) OR ovestin) OR "estro* vaginal") OR "estra* vaginal")) OR (((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "Estrogens"[Mesh]) OR ("Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh])) OR (( "Vaginal Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Vaginal Diseases/therapy"[Mesh] )))
```

**159 hits.**

Søgestreng til metaanalyser og systematiske reviews:



(((((incontinence, urinary stress[MeSH Terms]) OR urinary stress incontinence[MeSH Terms]) AND postmenopause[MeSH Terms]) OR period, postmenopausal[MeSH Terms]) AND Systematic Review[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) AND (((((stress incontinence, urinary[MeSH Terms]) OR urinary stress incontinence[MeSH Terms]) AND Meta-Analysis[Publication Type]) OR Systematic Review[Publication Type]) AND (((((((("local vaginal therapy") OR "local vaginal treatment") OR "vaginal drug") OR "vaginal estr\*") OR "local estr\*") OR estring) OR vagifem) OR ovestin) OR "estro\* vaginal") OR "estra\* vaginal")) OR (((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "Estrogens"[Mesh]) OR ("Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh])) OR (( "Vaginal Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Vaginal Diseases/therapy"[Mesh] ))))

**333 hits**

Tidsperiode: Alt forud for 10.03.2019

Sprogområde: Engelsk, 1 fransk artikel, 1 tysk artikel

**PICO2: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på urgency inkontinens hos postmenopausale kvinder?**

Litteratursøgning afsluttet dato: 09.03.2019

Databaser der er søgt i: PubMed, Embase, Cochrane

Søgestreng:

#### Pubmed

(((((("Urinary Incontinence, Urge"[Mesh]) OR Urge Incontinence\*[tw]) OR Overactive Bladder\*[tw])) OR "Urinary Bladder, Overactive"[Mesh])) AND (("Postmenopause"[Mesh]) OR Postmenopaus\*[tw])) AND (((((((("Estrogens"[Mesh]) OR "Estrogens"[Pharmacological Action]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR vagifem[tw]) OR Estrogen\*[tw]) OR oestrogen\*[tw])

#### Embase

urge incontinence/ OR Urge Incontinence\*.mp. OR overactive bladder/ OR overactive bladder\*.mp. AND postmenopause/ OR Postmenopaus\*.mp. AND exp estrogen/ OR Estrogen\*.mp. OR oEstrogen\*.mp.

**PICO 3: Har vaginal østrogenbehandling sammenlignet med ingen behandling effekt på recidiverende cystitter hos postmenopausale kvinder.**

PUBMED og EMBASE. Sidste søgning 16. Januar 2019.

Pubmed:

Search: (((((((("Estrogens"[Mesh]) OR "Estrogens" [Pharmacological Action]) OR Estrogen\*[tw])) AND (("Urinary Tract Infections"[Mesh]) OR Urinary Tract Infection\*[tw])))) NOT



(((((((((("Estrogens"[Mesh]) OR "Estrogens" [Pharmacological Action]) OR Estrogen\*[tw])) AND ("Vagina"[Mesh]) OR Vagina\*[tw]))) OR local estrogen\*[tw])) AND (("Urinary Tract Infections"[Mesh]) OR Urinary Tract Infection\*[tw])) Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish

149 artikler fundet. Relevante artikler gennemlæst og yderligere artikler fundet ved gennemlæsning af referencelister.

#### **PICO 4: Er vaginal østrogen behandling med Vagittorier/tabletter bedre end anden vaginal østrogen behandling (ring eller creme) til behandling af postmenopausale kvinders vaginale gener?**

##### **Søgestrategi:**

Der er søgt på Pubmed og Embase. Desuden er følgende guidelines er skimmet: NICE, ACOG, RANZCOG x 2 (under revision) samt SOGC.

Søgning fra Pubmed og Embase gav samlet 616 resultater efter publikationer var trukket fra. For søgestreng se appendix. Begrænsninger blev sat til artikler efter år 2000, kun studier på mennesker og kun engelske artikler.

Ved screening af titel og abstract fandtes et stort Cochrane review fra april 2016 af Lethaby et al. som sammenligner de forskellige vaginale østrogenbehandlingsmetoder. Vi har vurderet, at relevante artikler før april 2016 er inkluderet i ovenstående Cochrane review og artikler før denne dato er derfor ikke screenet.

##### **Søgestreng:**

(((((((((menopause[MeSH Terms]) OR post menopause[MeSH Terms]) OR post menopausal period[MeSH Terms]) OR post menopauses[MeSH Terms]) OR postmenopausal) OR post menopausal)) AND (((((((((((("local vaginal therapy") OR "local vaginal treatment") OR "vaginal drug") OR "vaginal estr\*") OR "local estr\*") OR estrin) OR vagifem) OR ovestin) OR "estro\* vaginal") OR "estra\* vaginal")) OR (((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "Estradiol"[Mesh]) OR "Estrogens"[Mesh]) OR ("Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh])) OR ("Vaginal Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Vaginal Diseases/therapy"[Mesh]))) AND (((((((((((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR ("Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh])) OR local hormonal treatment) OR local hormonal treatment) OR "Vaginal estrogen") OR Estrin\*) OR estrin) OR ovestin) OR vagifem) OR "vaginal hormone treatment")) AND (((((vaginal dryness) OR vaginal atrophy) OR dyspareunia) OR female sexual dysfunction)) OR sexual activity) AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2019/03/10"[PDAT]) AND Humans[Mesh])

#### **PICO 5: Har vaginal østrogen behandling sammenlignet med ingen behandling effekt på seksuelle gener hos postmenopausale kvinder?**

##### **Søgestrategi:**

Litteratursøgning afsluttet: 24 april 2019

Databaser: PubMed og Cochrane



#### Resultat af litteratursøgning i Cochrane Database:

1. Titel: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review), opdateret i august 2016.

#### Resultat af litteratursøgning i PubMed:

Filtre: Tidsperiode: fra 1 jan 2006 – 24 april 2019

Sprog: Engelsk

Søgestreng: Search (((((((("Middle Aged"[Mesh]) OR "Menopause"[Mesh]) OR "Postmenopause"[Mesh]) OR "Climacteric"[Mesh])) AND (((((((("Estradiol"[Mesh]) OR "Estrogens"[Mesh])) OR ovestin) OR vagifem) OR esting) OR estro\*)) AND (((((((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh]) OR "Vaginal Diseases/drug therapy"[Mesh])) OR local vaginal treatment) OR local vaginal therapy)) AND (((((((("Sexual Dysfunctions, Psychological"[Mesh]) OR "Sexual Dysfunction, Physiological"[Mesh]) OR "Sexual Health"[Mesh]) OR "Dyspareunia"[Mesh]) OR "Libido"[Mesh])) OR sexual desire) OR lust) OR sexuality) Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2019/04/24

Resulterede i 135 artikler.

Ved gennemgang af referencer blev 14 artikler tilføjet litteraturlisten.

Grundet opdatering af Cochrane reviewet i 2016, blev søgestrengen i PubMed inkl. de 14 publikation fundet ved gennemgang af referencer, yderligere afgrænset til artikler publiceret efter 01.01.2016. Søgningen resulterede således i 52 artikler. Af disse krævede 11 gennemgang af hele artiklen. 5 af de 11 artikler omhandlede en ny type lavdosis lokal østrogen-geltablet som endnu ikke findes i Danmark og derfor ikke er inkluderet. Ét studie sammenlignede lokal østrogen behandling med laser og blev derfor ekskluderet. Ét RCT og et interventionsstudie uden kontrolgruppe blev ekskluderet pga. non-vaginal administration (hhv. per oral og vulva vestibulum). I alt er 2 RCT-studier og en case-kontrol undersøgelse inkluderet, foruden Cochrane reviewet.

#### **PICO 6: Kan vaginal hormonbehandling benyttes til kvinder, der har haft østrogenreceptor positiv mamma cancer, som er i behandling med Tamoxifen eller aromatasehæmmer (AI)?**

##### **Søgestrategi:**

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.02.2019

Databaser der er søgt i: PubMed, samt søgt i guidelines fra ACOG, RANZOG, NICE og Cochrane.

Søgetermer: Se Appendix.

Tidssøgeperiode: 01.01.2000 – 01.02.2019

Sprogområde: Engelsk, Dansk

Antal artikler fundet for Tamoxifen 196 og for aromataseinhibitorer 152. Efter gennemlæsning af overskrifter hhv. 12 og 16 relevante, som blev fremskaffet og læst. Desuden fundet relevante artikler fra referencelister.



## **PICO 7: Kan vaginal østrogenbehandling benyttes til kvinder, der har haft DVT, lungeemboli, myocardiinfarkt eller apoplexi?**

### **Søgestrategi**

Litteratursøgning afsluttet dato: 10.februar 2019

Databaser der er søgt i: Pubmed

Søgestreng:

((("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR "Stroke"[Mesh]) AND (((((((("local vaginal therapy") OR "local vaginal treatment") OR "vaginal drug") OR "vaginal estr\*") OR "local estr\*") OR estring) OR vagifem) OR ovestin) OR "estro\* vaginal") OR "estra\* vaginal")) OR (((("Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "Estradiol"[Mesh])))

Søgningen resulterede i 866 antal artikler, hvoraf 6 var relevante. Herudover har jeg via referencer og similar articles i PubMed fundet yderligere 17 antal artikler, således i alt inkluderet 23 artikler.

Tidsperiode: Intervallet 10.februar 2014-10.februar 2019

Sprogområde: Engelsk

Filter: Fuld tekst, mennesker, kvinder

## **PICO 8: Er vaginal laserbehandling bedre end vaginal østrogen behandling til behandling af postmenopausale kvinder med vaginale gener?**

Søgestreng:

(((((menopause[MeSH Terms]) OR post menopause[MeSH Terms]) OR post menopausal period[MeSH Terms]) OR post menopauses[MeSH Terms]) OR postmenopausal) OR post menopausal) AND (((((((((((((((("Vaginal Diseases/drug therapy"[Mesh] OR "Vaginal Diseases/therapy"[Mesh] ))) OR "Estrogens"[Mesh]) OR (( "Estrogens/administration and dosage"[Mesh] OR "Estrogens/adverse effects"[Mesh] OR "Estrogens/blood"[Mesh] OR "Estrogens/therapeutic use"[Mesh] OR "Estrogens/therapy"[Mesh] ))) OR ("Vaginal Creams, Foams, and Jellies"[Mesh])) OR "Vaginal Absorption"[Mesh]) OR (( "Estradiol/administration and dosage"[Mesh] OR "Estradiol/adverse effects"[Mesh] OR "Estradiol/blood"[Mesh] OR "Estradiol/therapeutic use"[Mesh] OR "Estradiol/therapy"[Mesh] ))) OR "Administration, Intravaginal"[Mesh]) OR "estr\* vaginal\*") OR "estro\* vaginal\*") OR Ovestin) OR Vagifem) OR estring) OR "local estrogen") OR "vaginal\* estro\*") OR "vaginal drug") OR "local vaginal treatment") OR "local vaginal therapy") OR "local therapy") AND ('Vaginal laser therapy' OR 'Vaginal laser')