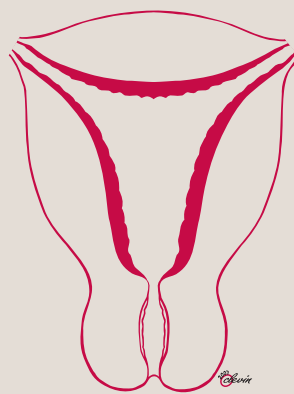


Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis



Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis

Vejledningen er udarbejdet af

Karen Astrup, praktiserende læge i København (formand og sekretær)

Lene Holm Andersen, praktiserende læge i Allinge

Pernille Bjerrum, praktiserende læge i Svendborg

Bente Eckert, praktiserende læge i Gørding

Jytte Rothmann Johansen, praktiserende læge i Birkerød

Kirsten Kristensen, praktiserende læge i Gørlev

Lisbeth Nilas, institutleder, overlæge, dr.med., Hvidovre Hospital

Sekretariatsbistand

Projektkoordinator, sekretær Anette Lindblad

Lægelig konsulent, lektor, ph.d. Lars Bjerrum

Udgivet af Dansk Selskab for Almen Medicin i samarbejde med

Fonden for Tidsskrift for Praktisk Lægegerning

Tegning: Lotte Clevin

Sats og grafisk tilrettelæggelse: Lægeforeningens forlag

Tryk: Scanprint, Viby J

Oplag: 6.000

ISBN: 978-87-91244-09-4

1. udgave

1. oplag

© 2007

Vejledningen kan ses og bestilles hos www.dsam.dk eller hos

Månedsskrift for Praktisk Lægegerning, www.mpl.dk, tlf. 3526 6785.

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| Forord | 5, 6 |
| Indledning | 7 |
| Menstruationernes fysiologi og hormonelle styring – kort fortalt | 10 |
| De normale forandringer i blødningsmønstreret fra menarken til menopausen | 13 |
| Amenore | 16 |
| Primær amenore | 16 |
| Sekundær amenore | 17 |
| Oligomenore | 21 |
| Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) | 23 |
| Menoragi | 26 |
| Metroragi | 30 |
| Metroragi hos teenagere | 31 |
| Metroragi hos kvinder i fertil alder | 32 |
| Metroragi i perimenopausen | 33 |
| Pletblødning og kontaktblødning | 34 |
| Postmenopausal blødning | 36 |
| Blødningsforstyrrelser under kontraception og hormonbehandling | 40 |
| Blødningsforstyrrelser som følge af kontraception | 40 |
| Blødningsforstyrrelser som følge af p-pillebehandling, p-ring og p-plastre | 40 |
| Blødningsforstyrrelser i relation til gestagenholdig kontraception | 42 |
| Blødningsforstyrrelser i forbindelse med spiral | 43 |
| Blødningsforstyrrelser i forbindelse med hormonterapi (HT) | 45 |
| Blødningsforstyrrelser under sekvensbehandling med østrogen/gestagen | 45 |
| Blødningsforstyrrelser under kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen/gestagen | 46 |
| Blødningsforstyrrelser i forbindelse med tamoxifen-behandling .. | 48 |

| | |
|--|----|
| Bilag | |
| 1. Hormonanalyser i relation til blødningsforstyrrelser | 49 |
| 2. Wetsmear | 51 |
| 3. Cervixcytologisk smear. | 51 |
| 4. Human papillomavirus (HPV) | 52 |
| 5. Metoder til udredning af blødningsforstyrrelser hos gynækologisk speciallæge | 52 |
| Referenceliste | 55 |

Forord

Har praktiserende læger behov for en klinisk vejledning om blødningsforstyrrelser? Hjælper vi ikke patienterne tilstrækkelig godt med vores basale viden fra uddannelsen suppleret med vores efteruddannelse? Og er vores henvisningspraksis for de patienter, vi ikke kan færdigbehandle i almen praksis, ikke rationel og optimal?

Åbenbart ikke! – For da DSAM i 2003 lavede en enquete over behovet for emner til kommende vejledninger, kom blødningsforstyrrelser ind på en klar førsteplads.

Arbejdet med vejledningen gik i gang i 2004, og forfattergruppen har siden stædigt trodset de mange problemer, der i løbet af de tre år dukkede op. Der har været de faglige udfordringer, der er kommet nye behandlingsmuligheder og nye guidelines – tænk blot på, at indikationerne for hormonterapi på meget kort tid blev ændret radikalt – og der har været de udfordringer, udviklingen inden for DSAM's vejledninger har medført, som fx indførelse af evidensniveauer.

Nu foreligger der så en klinisk vejledning, der er opbygget som en evidensbaseret opslagsbog, hvorved den medvirker til at styrke grundlaget for valg af korrekt behandling i almen praksis og sikker visitationsprocedure for de patienter, der skal viderevisiteres.

Vejledningen kan også læses som en lærebog, der pædagogisk sikrer en opdateret viden på et område, som fylder meget i almen praksis.

En stor tak til skrivegruppen for stædigt at have overvundet alle problemerne!

November 2007

Roar Maagaard, formand for DSAM

Peter Torsten Sørensen, direktør for DSAM

Forord

Blødningsforstyrrelser rammer kvinder i alle aldre. Det er vigtigt, at disse kvinder undersøges, behandles og informeres korrekt. En stor del af dem henvender sig til den alment praktiserende læge. Udredning, behandling og information om blødningsforstyrrelser kan oftest foregå i almen praksis, og kun en mindre del af kvinderne skal viderevisiteres til praktiserende gynækolog eller en gynækologisk specialafdeling. Det er derfor vigtigt, at det flotte stykke arbejde, som de alment praktiserende speciallæger udfører, understøttes af evidensbaserede guidelines.

Denne vejledning er blevet til i samarbejde mellem speciallæger i almen medicin og gynækologi/obstetrik. Den er utrolig flot, ambitiøs og gennemarbejdet. Stor ros til initiativtagere og arbejdsgruppe. Vejledningen kan anvendes, når man søger baggrundsviden om blødningsforstyrrelser. I det daglige arbejde, hvor tiden ikke tillader denne fordybelse, lettes adgangen til information ved det anvendelige flow-chart.

I Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik forgår der et kontinuerligt arbejde med guidelines. Nye guidelines kommer til og gamle revideres eller forkastes. Følg med på www.DSOG.dk/guidelines.

November 2007
Helle Meinertz
Formand for DSOG

Indledning

Blødningsforstyrrelser kan ses hos kvinder i alle aldre, og årsagerne er mangfoldige. Hos størstedelen af kvinderne skyldes symptomet kortere- eller længerevarende ubalance i den hormonelle styring eller problemer i relation til kontraception. Ofte kan problemet løses i almen praksis. Hos en lille del skyldes symptomet en organisk forandring eller infektion, og i meget sjældne tilfælde er det et tegn på en malign lidelse.

Det er den praktiserende læge, som først ser kvinder med blødningsforstyrrelser og som afgør, hvem der skal sendes videre til udredning hos gynækolog.

Mange kvinder, der henvender sig med blødningsforstyrrelser, er bekymrede for at fejle noget i underlivet. Yngre kvinder gør sig især tanker om, hvorvidt det har indflydelse på evnen til at blive gravid, og hos ældre kvinder kan der være frygt for noget ondartet. Det er den praktiserende læges opgave at identificere de patienter, der har en behandlingskrævende lidelse.

Det er vigtigt, at visitationsproceduren er effektiv og sikker, således at den lille gruppe af kvinder, hos hvem der er mistanke om en alvorlig underliggende årsag, visiteres videre, mens det store flertal af kvinder uden alvorlig ætiologi undersøges og færdigbehandles i almen praksis.

Målgruppe

Vejledningens målgruppe er praktiserende læger og læger, der stiler mod almen praksis. Praktiserende lægers uddannelse i gynækologi er først og fremmest præget af det sygdomsmønster, der ses på gynækologiske afdelinger. Som bekendt er sygdomsmønstret i almen praksis meget forskelligt fra det på sygehuset, og årsagerne til blødningsforstyrrelser blandt patienter på en gynækologisk afdeling eller i et gynækologisk ambulatorium er meget forskellige fra årsagerne i almen praksis. I den diagnostiske udredning er det af fundamental betydning, at den praktiserende læge tager udgangspunkt i de problemstillinger, som forekommer i almen praksis.

Litteratur

Der blev foretaget en søgning på Medline af artikler fra 1970 til 2006 med søgeordene metrorrhagia, menorrhagia, vaginal bleeding. Søgningen blev begrænset til reviews, metaanalyser og randomiserede klinisk kontrollerede forsøg. Titler og abstracts blev gennemgået, og fuldtekstartikler blev indhentet på relevante arbejder. Desuden blev der suppleret med materiale fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis hjemmeside samt konsensusrapporten om blødningsforstyrrelser fra Dansk Sygehus Institut 1993.

Målsætning og evidenskrITERIER

Det er arbejdsgruppens mål at give evidensbaserede anbefalinger i forbindelse med diagnostik og behandling af kvinder med blødningsforstyrrelser i almen praksis. Evidensen er graderet på baggrund af den videnskabelige tyngde af de tilgrundliggende studier i henhold til DSAM's protokollat for kliniske vejledninger.

Vi har anvendt følgende evidenskrITERIER:

- Ia** Evidens fra metaanalyse af kontrollerede, randomiserede undersøgelser
- Ib** Evidens fra mindst en kontrolleret, randomiseret undersøgelse
- Ila** Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering
- Ilb** Evidens fra anden kvasi-kontrolleret undersøgelse
- III** Evidens fra observationelle undersøgelser, fx casekontrolundersøgelser
- IV** Evidens fra eksperter, velestimerede autoriteter, kasuistikker etc.

Anbefalingerne i vejledningen er graderet fra A til D:

- A** Evidens baseret på Ia og Ib
- B** Evidens baseret på Ila eller Ilb
- C** Evidens baseret på III
- D** Evidens baseret på IV
- ✓ Gruppens anbefaling

Læsevejledning

Vejledningen er opbygget således, at den kan bruges som opslagsbog i den daglige klinik. Hver type blødningsforstyrrelse er beskrevet i et kapitel for sig, så det vil være let at slå op, hvis man fx vil se, hvordan man håndterer sekundær amenore, postmenopausal blødning m.m. Hvert kapitel indledes med skrivegruppens statements og rekommandationer vedrørende den enkelte blødningsforstyrrelse og afsluttes med, hvornår gruppen anbefaler henvisning til gynækolog i forbindelse med den pågældende blødningsforstyrrelse.

Vejledningen indledes med en kort gennemgang af menstruationernes normale fysiologi og hormonelle styring samt en beskrivelse af de normale forandringer i blødningsmønstret fra menarke til menopause.

Som bilag findes en beskrivelse af relevante hormonanalyser og andre diagnostiske metoder, som bruges i almen praksis i forbindelse med blødningsforstyrrelser. Desuden findes en oversigt over udvalgte diagnostiske metoder, som benyttes af gynækologiske speciallæger i forbindelse med undersøgelse og behandling af blødningsforstyrrelser.

Herudover har gruppen udarbejdet et ultrakort resume (vedlagt som plastkort) om årsager, udredning og behandling af de forskellige typer blødningsforstyrrelser.

Arbejdsgruppens sammensætning og tilhørsforhold

Karen Astrup, formand og sekretær
Speciallæge i almen medicin
Praktiserende læge i København

Lene Holm Andersen
Speciallæge i almen medicin
Praktiserende læge i Allinge

Pernille Bjerrum
Speciallæge i almen medicin
Praktiserende læge i Svendborg

Bente Eckert
Speciallæge i almen medicin og gynækologi
Praktiserende læge i Gørding

Jytte Rothmann Johansen
Speciallæge i almen medicin
Praktiserende læge i Birkerød

Kirsten Kristensen
Speciallæge i almen medicin
Praktiserende læge i Gørlev

Lisbeth Nilas
Institutleder, overlæge, dr.med.
Gynækologisk/Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital

Menstruationernes fysiologi og hormonelle styring – kort fortalt

Menstruationsblødning opstår ved afstødning af endometrieslimhinden. Når pigen i puberteten begynder at producere østrogen, vil østrogenet få endometrieslimhinden til at proliferere. På et tidspunkt vil den blive så tyk, at den bliver ustabil og brister, så der opstår en blødning, menarken.

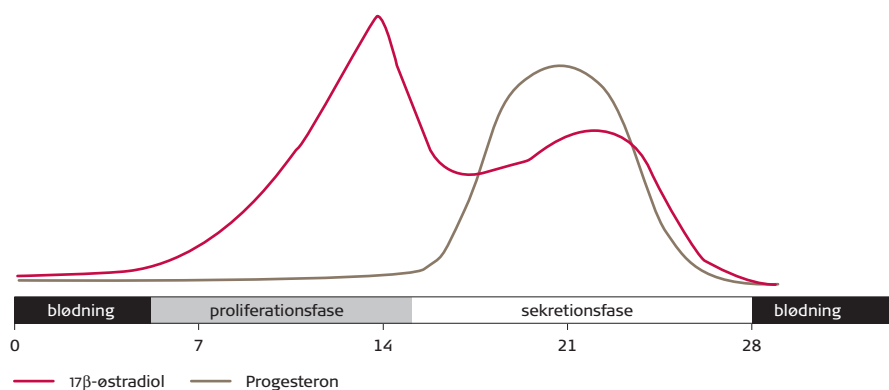
Østrogen dannes i ovarierne i stimulerede primordiale follikler. En kvinde fødes med ca. 2 mio. primordiale follikler. Ved puberteten er antallet faldet til ca. 400.000, og ved menopausen er der kun få primordiale follikler tilbage.

Follikelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysen vil i starten af menstruationscyklus stimulere nogle af primordiale folliklerne til vækst. I disse stimulerede follikler dannes østrogen, som får endometrieslimhinden til at vokse (proliferationsfasen). Der dannes en dominant follikel, hvorfra ovulationen foregår, og hvorfra corpus luteum efterfølgende dannes. Ovulationen initieres af luteiniserende hormon (LH), som også dannes i hypofysen, med en peak to dage før ovulationen. Efter ovulationen tilbagedannes de stimulerede follikler, således at produktionen af østrogen falder (se Figur 1).

I corpus luteum dannes progesteron, som bringer endometrieslimhinden i sekretionsfase. Progesteronproduktionen er maksimal en uge før den efterfølgende menstruation. Hvis der ikke indtræder graviditet, vil også corpus luteum gå til grunde, og produktionen af progesteron vil ophøre. Faldet i såvel østrogen- som progesteronproduktionen medfører en afstødning af hele endometrieslimhinden i form af menstruationen.

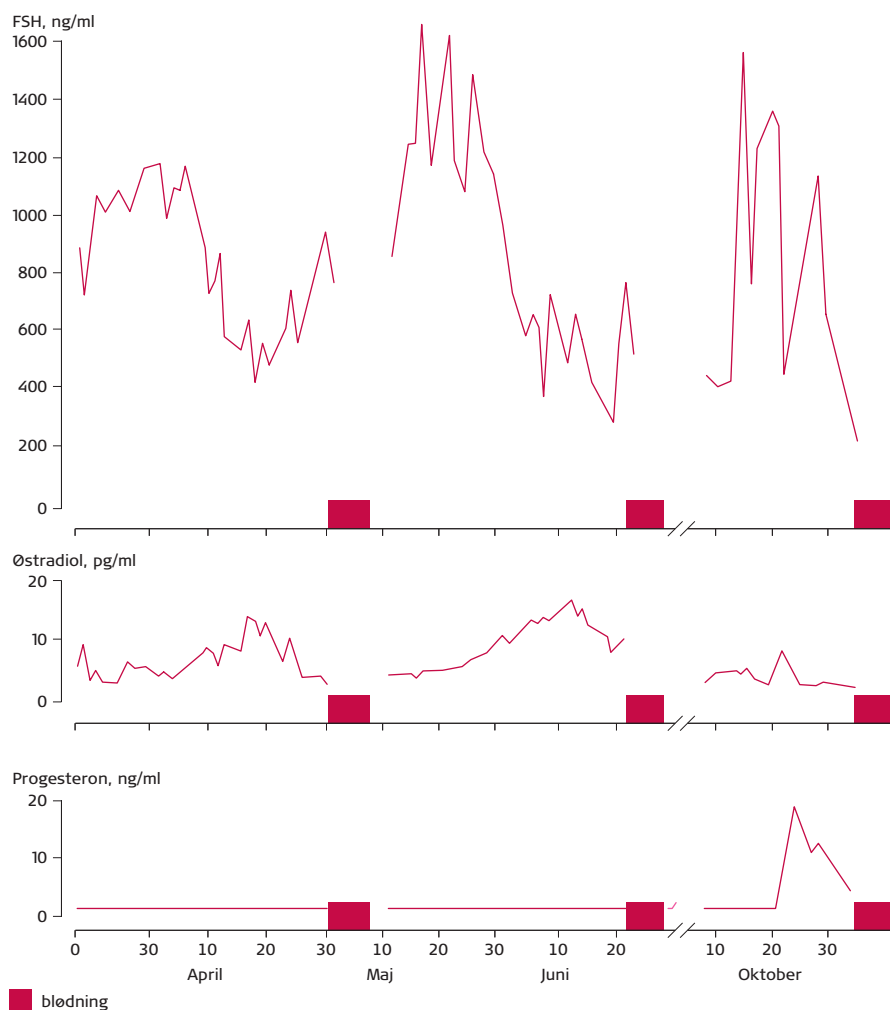
I hypothalamus dannes Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), som påvirker hypofysen til produktion af FSH og LH. Svingningerne i FSH- og LH-produktionen i menstruationscyklus styres via feedback-mekanismer mellem ovarier og hypofyse/hypothalamus.

I starten og i slutningen af den fertile periode er anovulatoriske blødninger hyppige. De er karakteriserede ved at være uregelmæssige og af vekslende styrke.



Figur 1. Produktionen af østrogen og gestagen i forhold til menstruationscyklus.

Efter menarken skyldes de manglende ovulationer umodenhed i den hormonelle styring. Hypofysen begynder at producere stigende mængder FSH, primordialfolliklerne stimuleres og danner østrogen med proliferation af endometrieslimhinden til følge. På grund af umodenhed i den hormonelle styring udvikles ikke altid ovulation og dermed ikke cykliske svingninger i østrogen. På tilfældige tidspunkter vil dele af slimhinden afstødes, enten fordi den er blevet så tyk, at den brister, eller pga. tilfældige fald i østrogenproduktionen. En fuldstændig afstødning af endometrieslimhinden vil kun ske, hvis den forinden har været påvirket af progesteron. Først når der på et tidspunkt indtræder ægløsning – og dermed produktion af progesteron – vil der ske en fuldstændig afstødning af hele den fortykkede slimhinde. Anovulatoriske blødninger kan veksle med ovulatoriske blødninger.



Figur 2. Daglige koncentrationer af FSH, østradiol og progesteron gennem otte måneder hos en perimenopausal kvinde med uregelmæssig cyklus (2). De to første blødninger er anovulatoriske og skyldes formentlig spontant fald i østradiolkoncentrationen. Den sidste blødning er ovulatorisk.

ger. 3-5 år efter menarken vil de fleste have fået moden ovariel funktion med regelmæssige ovulationer/menstruationer. Nogle piger har formentlig regelmæssige ovulationer lige fra starten.

I slutningen af den fertile periode vil der igen optræde anovulatoriske blødninger med uregelmæssige intervaller. De uregelmæssige blødninger starter i gennemsnit 4-6 år før menopausen. De tilbageværende primordialfollikler vil blive stimuleret og vokse, således at der vil dannes rigeligt med østrogen, men pga. degenerative forandringer vil der ofte ikke ske ovulation. Perioder med regelmæssige (ovulatoriske) blødninger kan da veksle med perioder med uregelmæssige (anovulatoriske) blødninger, se Figur 2, side 11. Såvel styrken som varigheden af de enkelte blødninger kan variere meget.

Når østrogenproduktionen efterhånden falder pga. mangel på primordialfollikler, bliver der typisk langt mellem blødningerne, indtil de helt hører op. Menopausen er tidspunktet for den sidste blødning og fastsættes retrospektivt efter 12 måneders amenore, jf. side 36.

Såvel produktionen af østrogen som af FSH kan være meget svingende i perimenopausen. FSH stiger til høje værdier efter menopausen. Der kan ske vækst af follikler, og dermed østrogenproduktion, i op til tre år efter menopausen, hvilket formentlig er forklaringen på, at mange kvinder oplever fornyet blødning de første år efter menopausen (1).

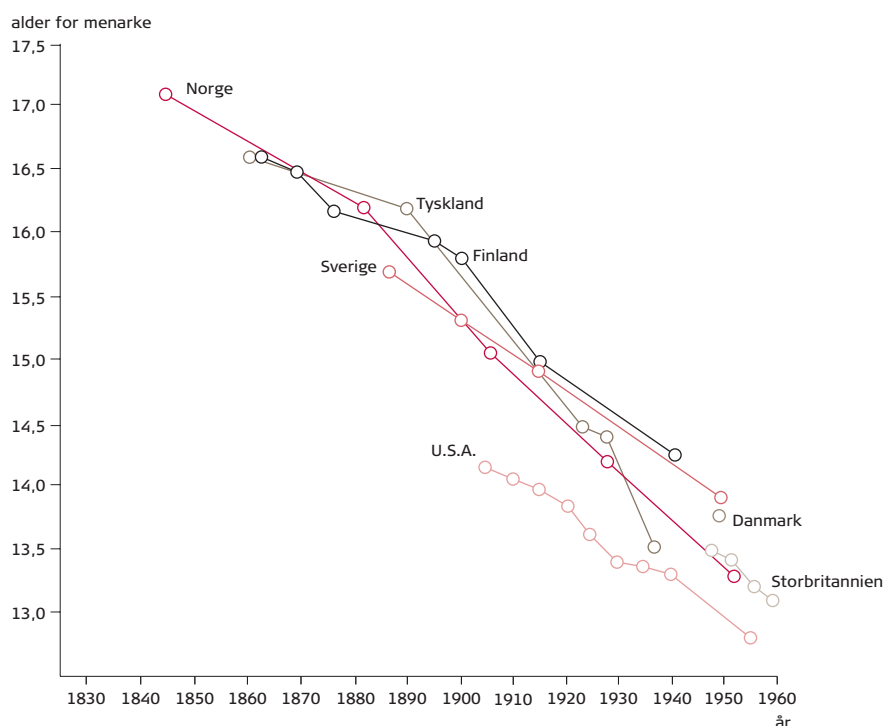
De normale forandringer i blødningsmønstret fra menarken til menopausen

Statements

- Uregelmæssig cyklus (med blødninger af vekslende styrke og varighed) er almindeligt de første 3-5 år efter menarken og de sidste 4-6 år før menopausen.
- Den gennemsnitlige cykluslængde aftager ca. tre dage med alderen, mens den gennemsnitlige blødningsvarighed øges ca. to dage.
- Det gennemsnitlige blødningstab per cyklus øges ca. 50% i slutningen af den fertile periode.
- Forbigående uregelmæssigheder i en ellers regelmæssig cyklus er almindeligt hos yngre kvinder.

I den vestlige verden er den gennemsnitlige alder for menarkens indtræden faldet fra 17 år til 12 år siden 1800-tallet, se Figur 3. Den lavere alder for menarken skyldes formodentlig bedre livsbetingelser, og et tilsvarende fald er ikke set i lande med dårlige sociale forhold (3-5).

Menopausen indtræder i gennemsnit i 51-års alderen. Det gennemsnitlige menopausetidspunkt har ikke ændret sig gennem årene og er ens i hele verden (6;7), men der er store individuelle variationer.



Figur 3. Alderen for menarkens indtræden i forskellige vestlige lande gennem ca. 120 år.

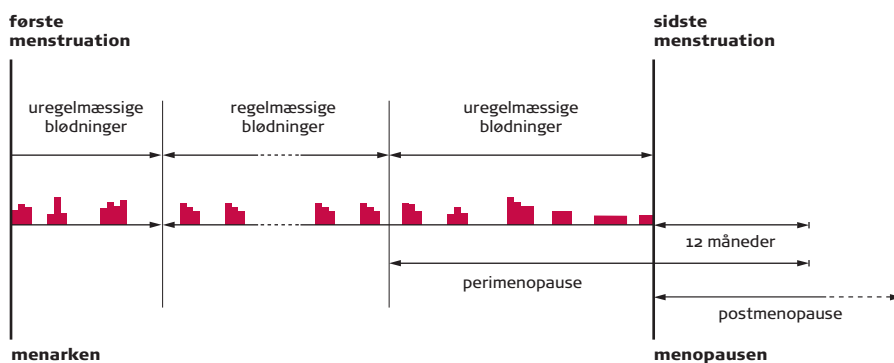
Cykluslængde

Cykluslængden beregnes fra menstruationens første dag til næste menstruations første dag. I op til fem år efter menarken er blødningerne ofte uregelmæssige (7) pga. intermitterende anovulation (Figur 4).

Den gennemsnitlige cykluslængde hos kvinder i 20-års alderen er 29-30 dage (7;8). Cykluslængder på 21-35 dage regnes for normalt. I løbet af den fertile periode falder den gennemsnitlige cykluslængde til 26-27 dage (7;9). En regelmæssig cyklus er sædvanligvis et udtryk for ovulation. De mest regelmæssige cykli findes hos kvinder i 25-35-års alderen.

Periodevise forstyrrelser i den normale cyklus er hyppige hos yngre kvinder. Inden for et år vil 10-30% af raske kvinder opleve, at en menstruation pludselig kommer en uge for tidligt eller 1-2 uger for sent (10;11).

4-6 år før menopausen begynder menstruationerne igen at blive uregelmæssige (7) pga. degenerative forandringer i ovarierne, som medfører corpus luteum-insufficiens, anovulation og til sidst også ophørende østrogenproduktion. Blødninger kan komme med helt uforudsigelige intervaller, korte såvel som lange. Oftest bliver intervallerne gradvist længere og længere, indtil menopausen indtræder. En evt. fornyet blødning efter et interval på mere end et år defineres som postmenopausal blødning (12). Mange kvinder oplever fornyet blødning de første 2-3 år efter menopausen (13).



Figur 4. Blødningsforhold og definitioner i relation til kvindens fertile periode (12).

Blødningsvarighed

Den gennemsnitlige varighed af menstruationerne hos regelmæssigt menstruerende yngre kvinder er 4-5 dage (14). Varigheden øges med alderen og er 6-7 dage hos kvinder over 45 år (9).

Anovulatoriske blødninger er ofte af vekslende styrke og længde (15) og kan være både kraftige, langvarige, korte og sparsomme. Anovulation findes især hos perimenopausale kvinder. I løbet af et år oplever næsten 50% af perimenopausale kvinder en eller flere blødninger på ti dage eller mere. I samme periode er pletblødninger hyppige (9). Anovulatoriske blødninger er typisk smertefri i modsætning til ovulatoriske blødninger, som i de fleste tilfælde er ledsaget af en vis grad af smerter eller ubehag.

Blødningsstyrke

Mens cykluslængde og blødningslængde er let at objektivere ved hjælp af blødningskalendere, er det langt vanskeligere at få et mål for blødningsstyrken, idet det objektive blodtab kun kan måles under eksperimentelle omstændigheder. Undersøgelser har vist, at der er meget dårlig korrelation mellem kvinders subjektivt oplevede blodtab og det objektivt registrerbare (16).

Hos yngre kvinder er det gennemsnitlige blodtab per menstruation ca. 40 ml (17;18). Menstruationen består ud over blod af varierende mængder endometrievæv og transsudat (50-60%) (19). Omkring 90% af blodtabet finder sted på de første tre blødningsdage (14;20).

Det gennemsnitlige blodtab stiger med alderen til 60 ml hos 50-årige (17). Hver fjerde danske kvinde over 45 år angiver at have én eller flere voldsomme blødninger i løbet af et år (9).

Amenore

Man skelner mellem primær og sekundær amenore.

Primær amenore

Statements

- Primær amenore er sjælden.

Rekommandationer

- Udredning og behandling af primær amenore bør foregå hos gynækologisk speciallæge.
- Ved manglende udvikling af sekundære køns karakterer eller ved lav højdevækst skal pigen henvises allerede fra 14-års alderen (√).

Definition

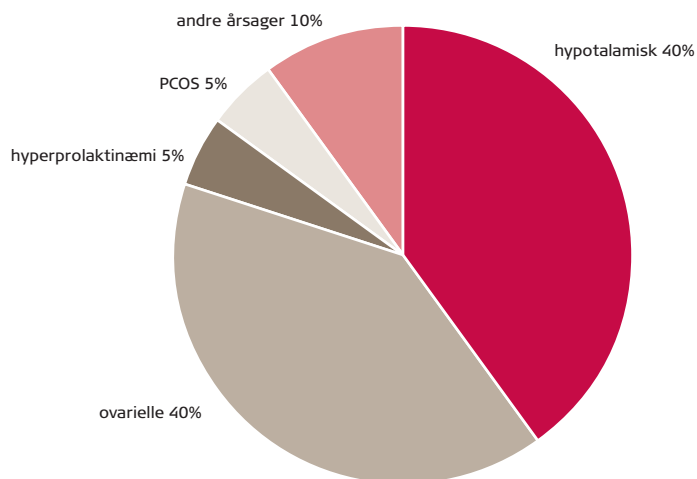
Man taler om primær amenore, hvis menstruationen ikke er indtrådt, når kvinden er fyldt 16 år. Ved lav højdevækst eller manglende udvikling af de sekundære køns karakterer sættes grænsen for primær amenore ved 14 år.

Hyppighed

I Danmark er primær amenore en sjælden tilstand. Den nøjagtige hyppighed kendes ikke.

Årsager

En del tilfælde af primær amenore skyldes manglende hormonaktivitet i hypothalamus og hypofyse. Disse tilstande er karakteriseret ved lavt FSH og LH og benævnes idiopatisk pubertas tarda, en fysiologisk variant med sen pubertet. Ses ofte familiært. Tilstanden kan dog også ses sekundært til overdreven fysisk aktivitet (idrætsamenore), anoreksi, vægttab eller svær somatisk sygdom.



Figur 5. Årsager til primær amenore.

Primær amenore kan skyldes defekter i ovariet sekundært til udviklings- og kromosomanomalier, fx Turners syndrom (XO) og Morrisons syndrom (testosteron-receptor-defekt). Piger med Turners syndrom kan have et karakteristisk udseende (lav højde, brede skuldre, tøndeformet brystkasse, lateralt beliggende papillae mammae), mens piger med Morrisons syndrom er fænotypisk normale.

Hyperprolaktinæmi og polycystisk ovariesyndrom (PCOS) debuterer sjældent som primær amenore.

Andre årsager kan være hymen imperforatus eller andre sjældnere genitale misdannelser.

Undersøgelser

Anamnese: Fokus på højdevækst, udvikling af sekundære køns karakterer og tilfælde af sen menarke i familien. Der udspørges om anoreksi, vægttab, fysisk hårde sportsgrene, kroniske lidelser, cykliske smerter. Graviditet skal udelukkes.

Objektivt: Højde, vægt, BMI, udvikling af sekundære køns karakterer.

Hvornår henvise til gynækolog

Udredning og behandling bør foregå hos gynækologisk speciallæge.

Hvis pigen som 16-årig er normalt udviklet, og der er sen menarke i familien, kan man afvente yderligere 6-12 måneder før henvisning.

Sekundær amenore

Statements

- De fleste tilfælde af sekundær amenore er hypotalamisk betingede (sekundært til fx vægttab, anoreksi, hård fysisk træning, rejser etc.).
- I de fleste tilfælde vender menstruationen tilbage inden for de følgende seks måneder.

Rekommandationer

- Ved amenore af over ét års varighed bør substitution med p-piller overvejes på grund af risikoen for osteoporoseudvikling (D).

Definition

Udebleven menstruation i mere end seks måneder, som ikke skyldes graviditet.

Årsager

Hypotalamiske

Sekundært til vægttab, anoreksi, hård fysisk træning, rejser og kronisk sygdom kan der opstå forstyrrelser i den hypotalamiske styring af cyklus. Dette bevirker en nedsat frigørelse af GnRH, resulterende i nedsat FSH-

sekretion fra hypofysen og dermed nedsat produktion af østrogen på grund af manglende stimulation af ovarierne (populært kaldet en »dvale-tilstand«).

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

Ved PCOS ses hyppigst oligomenore, men amenore kan også optræde. Der er ofte andre tegn på PCOS (hirsutisme, overvægt etc., se side 23).

Hyperprolaktinæmi

Forhøjet prolaktin hæmmer GnRH, hvilket medfører nedsatte værdier af FSH og LH. Ovarierne bliver ikke stimuleret, østrogenproduktionen falder, og der optræder anovulation og evt. amenore. Tilstanden ledsages hos en tredjedel af galaktore.

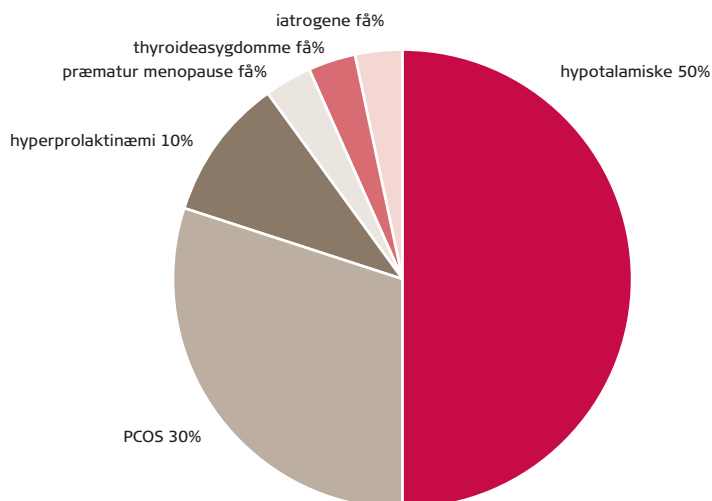
Årsager til forhøjet prolaktin:

- fysiologisk under amning
- adenomer i hypofysen
- behandling med visse psykofarmaka, især antipsykotika
- hypothyroidisme

Præmatur menopause

Der findes flere årsager til præmatur menopause, dvs. menopause før 40-års alderen:

- idiopatisk
- associeret med autoimmune sygdomme som fx: mb. Addison, diabetes, Hashimotos thyroiditis
- kromosommosaikker. Kombinationen 46XX/45XO er den hyppigste
- iatrogen: bilateral ooforektomi eller sekundært til kemo- og strålebehandling.



Figur 6. Årsager til sekundær amenore.

Thyroideasygdomme

Såvel hyper- som hypothyroidisme kan give amenore.

Iatrogene årsager

Gestagenbehandling.

Efter operative indgreb (hysterektomi, synekkier i uterus, bilateral ooforektomi) eller sekundært til kemo- og strålebehandling (21). Mistanke om synekkier i uterus eller cervikalkanalen (Ashermans syndrom) opstår ved pludselig amenore og evt. cykliske underlivssmerter efter intrauterine indgreb som fx abortus provocatus.

Hyppighed

Hyppigheden af sekundær amenore varierer med alderen og er lavest midt i den fertile periode og hyppig i årene efter menarken og før menopausen. I en undersøgelse af danske kvinder havde 1% af 25-34-årige oplevet sekundær amenore inden for et år, mens det for de 20-25-årige og de 35-40-årige var 2% (22).

Undersøgelser

Anamnese: Vægt/vægtændringer, fysisk hårde sportsgrene, stress, kroniske lidelser, kontraception, medicin, ledsagesymptomer (fx hede/svedetur, hirsutisme, galaktore).

Objektivt: GU, BMI, FSH, prolaktin, graviditetstest, TSH. Evt. androgenstatus ved mistanke om PCOS (se side 23).

Behandling

Ved normale undersøgelsesresultater

Findes der intet abnormt ved ovenstående undersøgelser (FSH er normal/lav), tyder det på en hypotalamisk årsag. Man kan i første omgang søge at korrigere livsstilsfaktorer (vægt, fysisk belastning, stress) og derudover afvente. Hos hovedparten af især de yngre kvinder vender menstruationen tilbage inden for et år (22). Ved mere end et års amenore overvejes behandling med p-piller. Ved p-pillebehandling tilføres østrogen (forebygger osteoporose), og der kommer regelmæssige blødninger.

Ved forhøjet FSH

Forhøjet FSH tyder på menopause. Ved mistanke om præmatur menopause (<40 år) bør diagnosen bekræftes ved fornyet måling af FSH efter tre måneder, og hormonsubstitution anbefales.

Ved forhøjet prolaktin

Let prolaktinforhøjelse kan være forbigående og skal kunne genfindes ved fornyet måling, før yderligere udredning og evt. behandling startes.

Ved moderat eller svært forhøjet prolaktin skal kvinden udredes med skanning (CT/MR) med henblik på hypofysetumor.

I de fleste tilfælde drejer det sig om prolaktinproducerende mikroadenomer (<1 cm) i hypofysen. Mikroadenomer er stationære og fører sjældent til tryk på synsnerven. Prolaktinforhøjelsen kan være op til fem gange øvre referenceværdi.

Findes prolaktin svært forhøjet, dvs. i størrelsesordenen 5-10 gange øverste værdi i referenceområdet, tyder det på et makroadenom (>1 cm), og der er risiko for tryk på synsnerven. Kvinden skal henvises til specialafdeling (23;24).

Er prolaktin forhøjet sekundært til medikamentel behandling, må indikationen for behandling med fx psykofarmaka sættes i relation til generne ved forhøjet prolaktin, evt. kan præparatskift forsøges.

Behandlingen af hyperprolaktinæmi foregår som hovedregel i gynækologisk/endokrinologisk speciallægeregi efter følgende retningslinjer:

Findes der mikroadenomer og let til moderat prolaktinforhøjelse, behandles med bromokriptin eller cabergolin, som hæmmer GnRH-frigørelsen. Dosis optrappes under monitorering af prolaktinniveauet. Behandlingen medfører, at adenomet skrumper, S-prolaktin normaliseres og menstruationscyklus genetableres. Behandlingen seponeres, hvis der konstateres graviditet. Bromokriptin tåles ikke af ca. 10% pga. bivirkninger. Cabergolin har færre bivirkninger, men der er begrænset erfaring under graviditet.

Hvornår henvise til gynækolog

Ved aktuelt graviditetsønske, præmatur menopause, forhøjet prolaktin eller ved mistanke om synekkier henvises til gynækolog/endokrinolog.

Oligomenore

Statements

- De fleste kvinder med oligomenore har PCOS.
- Spontan graviditet kan forekomme hos kvinder med oligomenore.

Rekommandationer

- Ved mistanke om PCOS bør kvinden udredes og behandles (D).
- Ved uhonoreret graviditetsønske hos en kvinde med oligomenore henvises til fertilitetsbehandling (A).

Definition

»Oligo« betyder »ringe« og skal forstås som sjælden blødning. Almindeligvis betragtes cykluslængder >35 dage og $<1/2$ år som oligomenore. Ved primær oligomenore har tilstanden bestået siden menarken. Ved sekundær oligomenore har kvinden tidligere haft normale menstruationsintervaller.

Årsag

Den hyppigste årsag til vedvarende oligomenore er polycystisk ovarie-syndrom (PCOS) (25), men ydre årsager som vægttab, ekstremsport eller psykiske belastninger kan også medføre oligomenore. Alle disse tilstande kan også give sekundær amenore. Desuden findes det idiopatisk samt sekundært til thyroidealidelser og hyperprolaktinæmi.

Hypighed

Prævalensen af vedvarende oligomenore gennem et år er i et enkelt studie fundet til 0,9% af 15-44-årige kvinder, hvorimod 29,5% af kvinderne oplevede én (eller flere) cykluslængder >35 dage i løbet af et år (10). I et andet studie oplevede ca. 10% af 18-44-årige kvinder én eller flere cykluslængder >35 dage i løbet af et år (11).

Symptomer

Blødningerne kommer typisk uregelmæssigt med intervaller over 35 dage og kan være svage eller kraftige afhængigt af kvindens østrogenproduktion. Afhængigt af årsagen kan der være ledsagesymptomer i form af hirsutisme og/eller akne, abdominal fedme og infertilitet (PCOS), vægttab, galaktore eller symptomer på hyper- eller hypothyroidisme.

Undersøgelser

Anamnese: Blødningsmønster.

Objektivt: Graviditetstest, evt. blødningsskema.

Hvis der er mistanke om PCOS, bør kvinden undersøges herfor (se afsnit om PCOS side 23). Ellers anbefales de samme undersøgelser som ved sekundær amenore (se side 19).

Behandling

Har kvinden PCOS, følges retningslinjer for behandling heraf (se side 24).
Har kvinden ikke PCOS, behøver raske kvinder med oligomenore ingen behandling. P-piller kan benyttes på lige fod med andre former for kontraception.

Hvornår henvise til gynækolog

Ved uhonoreret graviditetsønske.

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

Statements

- De fleste kvinder med oligomenore har PCOS.
- Kvinden kan have polycystiske ovarier, uden at der foreligger PCOS, og omvendt have PCOS uden at have polycystiske ovarier.
- Der er ikke enighed om definition, undersøgelser og behandling af kvinder med PCOS.

Rekommandationer

- Kvinder med hirsutisme og/eller vedvarende akne bør undersøges for PCOS (D).
- Overvægtige kvinder med PCOS bør have målt BT, vægt, lipidstatus og undersøges for type 2-diabetes (D).
- Overvægtige kvinder med PCOS anbefales vægttab (A).
- Kvinder med PCOS bør behandles med p-piller (C).

Definition

Tidligere kaldtes PCOS for Stein-Leventhals syndrom. Det er en tilstand præget af anovulation med oligomenore/amenore, hyperandrogenisme, adipositas og infertilitet. Internationalt er der ikke enighed om definitionen af PCOS.

Ved en europæisk konsensuskonference i 2003 foreslog man nedenstående definition (26):

To af følgende tre kriterier skal være opfyldt:

1. Oligo- eller amenore
2. Kliniske og/eller biokemiske tegn på hyperandrogenisme
3. Polycystiske ovarier (>10-12 randstillede follikler («cyster») samt øget ovariestroma ved ultralydskanning).

Andre årsager til hyperandrogenisme skal være udelukket (androgenproducerende tumorer, kongenit binyrebark-hyperplasi, Cushing-syndrom).

Årsager

PCOS er et heterogent syndrom, hvor såvel genetiske forhold som miljø spiller ind.

Man kender ikke den basale patofysiologiske defekt. Der er formentlig ikke tale om en primær ovariel lidelse, men om en endokrin forstyrrelse med insulinresistens og hyperinsulinæmi, hyperandrogenisme med forhøjet frit testosteron samt anovulation, idet folliklerne standses i deres normale udvikling gennem cyklus (27;28).

Hyppighed

3-10% af kvinder i den fertile alder har PCOS afhængig af race og diagnostiske kriterier, mens der hos 17-33% af alle kvinder ses polycystiske ovarier ved ultralydskanning (25). Der er 5-6 gange øget hyppighed af PCOS hos 1.-grads kvindelige slægtninge til kvinder med PCOS (25).

Symptomer

De symptomer, som fører kvinden til læge, er hyppigst oligomenore eller amenore, infertilitet eller symptomer på hyperandrogenisme, især hirsutisme og akne, men evt. også androgen alopeci. Oligomenore har ofte bestået siden menarken. Mange kvinder med PCOS vil desuden være overvægtige med abdominal fedtfordeling. Nogle kvinder kan dog være normalvægtige. Der er som regel insulinresistens og hyperinsulinisme med øget risiko for udvikling af type 2-diabetes. Der er desuden tendens til udvikling af dyslipidæmi og hypertension, således at der udvikles et decideret metabolisk syndrom (28).

Undersøgelser

Anamnese inkl. blødningsmønster.

Objektivt: BMI/taljemål (æblefacon). Klinisk undersøgelse mhp. hirsutisme/akne/androgen alopeci. Androgenstatus (PCOS er karakteriseret ved forhøjet frit testosteron og lav Sexualhormonbindende globulin (SHBG), se bilag 1 om hormonanalyser side 49.

Evt. vaginal ultralydskanning af ovarier.

Adipøse kvinder med PCOS bør have målt BT, faste-glukose og lipidstatus for at fastslå, om de har udviklet metabolisk syndrom.

Behandling

Der findes ikke nogen kausal behandling. Den mest effektive behandling af adipøse kvinder med PCOS er vægttab. Ved blot 5-10% vægttab vil hormonprofilen bedres, og halvdelen af kvinderne begynder at ovulere, hvorved menstruationerne normaliseres og fertiliteten øges (25).

Medikamentel behandling vil afhænge af, om der foreligger et aktuelt graviditetsønske eller ikke.

Ved graviditetsønske, og hvis vægttab ikke fører til graviditet, henvises til gynækolog mhp. stimulationsbehandling (evt. i kombination med metformin) (29). Kvinder med PCOS har øget risiko for spontan abort, gestationel diabetes og præeklamsi.

Hvis der ikke er graviditetsønske, anbefales behandling med p-piller (30). Det vil regulere blødningsmønstret og mindske evt. symptomer på hyperandrogenisme. P-piller hæmmer androgenproduktionen i ovarierne. Desuden øges mængden af SHBG, hvorved mængden af frit testosteron falder. Akne, og i mindre grad hirsutisme, vil kunne bedres betydeligt i løbet af ½-1 år. Alle p-piller har effekt. Ved mere udtalt hirsutisme og akne foretrækker nogle p-piller med størst antiandrogen-effekt (p-piller med cyproteronacetat) (25).

Ved p-pillebehandling vil endometriet samtidigt blive regelmæssigt afstødt og dermed formentlig modvirke den øgede risiko for senere udvikling af corpuscancer (hos kvinder med PCOS er endometriet kun påvirket af

østrogen, hvilket ad åre kan medføre hyperplasi og malignitetsudvikling).
Cyklisk gestagen kan også anvendes.

Ved fortsat hirsutisme kan p-pillebehandling kombineres med spironolaktone 50-100 mg × 2, idet dette også virker antiandrogen (30).

Metformin har hidtil mest været anvendt i forbindelse med fertilitetsbehandling, idet det øger ovulationsraten hos størsteparten af kvinder med PCOS (29). Hvorvidt metformin skal indgå i behandlingen af kvinder med PCOS uden aktuelt graviditetsønske er ikke afklaret.

Der er endnu kun få resultater fra prospektive undersøgelser af kvinder med PCOS. Om medikamentel behandling kan modvirke den øgede risiko for diabetes, kardiovaskulære lidelser og corpuscancer, vides ikke.

Hvornår henvise til gynækolog

Når det er nødvendigt for at stille diagnosen jf. diagnostiske kriterier (mhp. påvisning af polycystiske ovarier ved vaginal ultralydskanning).

Ved uhonoreret graviditetsønske.

Menoragi

Statements

- Mange kvinder ønsker behandling for kraftige blødninger, selvom der ikke foreligger et patologisk blødningstab.
- Menoragi er den hyppigste årsag til jernmangelanæmi hos kvinder i fertil alder.
- Menoragi kan i vid udstrækning behandles i almen praksis.

Rekommandationer

- Kvinder med klager over menoragi skal have målt Hgb (√).
- Ved normal GU bør menoragi primært behandles medicinsk (A).

Definition

Ved menoragi forstås kraftige menstruationer (>80 ml blod/cyklus) med et regelmæssigt cyklusmønster (17).

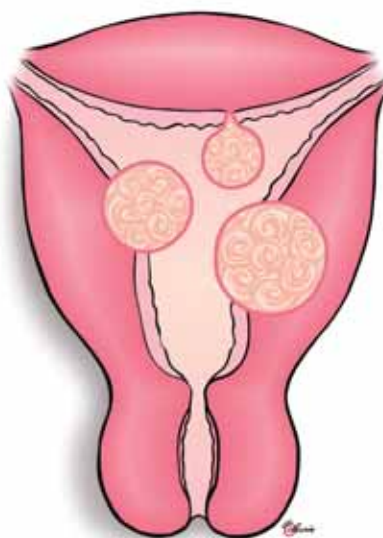
Årsager

I de fleste tilfælde af menoragi findes ingen kendte organiske årsager (idiopatisk menoragi). I nogle tilfælde foreligger der en øget fibrinolyse eller en øget prostaglandinproduktion lokalt i endometriet, som forårsager øget blødning.

En hyppig årsag til menoragi er submukøse fibromer (Figur 7). De sidder på indersiden af uterus og buler ind i uterinkaviteten. Endometriet får dermed en større overflade, som delvist kan forklare den øgede blødning. Subserøse fibromer (som sidder på ydersiden af uterus), og som ofte kan palperes ved den gynækologiske undersøgelse, giver ikke anledning til menoragi.

I sjældne tilfælde kan menoragi skyldes koagulopatier (fx von Willebrands sygdom = faktor VIII-mangel) samt hypothyroidisme.

Iatrogene årsager: Spiraler (eksklusive gestagenspiral) og AK-behandling.



Figur 7. Submukøse fibromer.

Ved regelmæssig cyklus uden intermenstruelle blødninger er der i praksis aldrig cancermistanke (31).

Hyppighed

Der findes ingen undersøgelser over hyppigheden af (ægte) menoragi, men kraftige blødninger er en meget hyppig henvendelsesårsag i almen praksis og er samtidig den hyppigste årsag til hysterektomi. Menoragi bliver formentlig hyppigere med alderen, men der er kun få undersøgelser heraf. Mere end 60% af kvinder, der klager over meget kraftige blødninger, har et normalt blødningstab (32).

Symptomer

Det er de kraftige og evt. langvarige blødninger, som fører kvinden til læge. En tilfældigt opdaget blødningsanæmi hos en kvinde i fertil alder vil ofte skyldes menoragi, selvom kvinden ikke selv betragter sine blødninger som unormalt kraftige. Der er meget dårlig korrelation mellem kvindens egen opfattelse af blødningernes styrke og det objektive blodtab (33).

Vedvarende kraftig blødning over mange dage, hyppige skift af bind, gennemblødning, afgang af store koagler og anæmisymptomer tyder på menoragi.

Undersøgelser

Anamnese

Objektivt: GU, hæmoglobin. Ved anæmi udredning for anæmi type. TSH. Trombocytal og koagulationsparametre ved generelt øget blødningstendens.

Til daglig klinisk brug findes der desværre ingen metoder til måling af blødningstabets størrelse. Piktogrammer, hvor kvinderne tæller forbrug af bind og måler blodpletternes størrelse på de enkelte bind, har vist rimelig god korrelation med blodtabets størrelse (34), men har ikke vundet udbredelse i praksis, da det er besværligt og kræver standardiserede bind.

I dagligdagen er man overladt til anamnese, gynækologisk undersøgelse og måling af hæmoglobin.

Behandling

Hvis der ved den initiale undersøgelse foreligger blødningsanæmi, eller hvis kvinden udvikler anæmi, er der indikation for behandling. Kvinden kan også være så generet af sine blødninger, at hun ønsker behandling, også selvom der ikke foreligger anæmi. Menoragi pga. von Willebrands sygdom behandles på samme måde som ved andre årsager (dog ikke med NSAID).

Medicinsk behandling:

Jerntilskud

Hvis der foreligger jernmangelanæmi eller lavt S-ferritin, bør jernbehandling institueres.

Fibrinolysehæmmeren tranexamsyre

Reducerer blødningsmængden med 30-50%, hvis det tages i doser på 1-1½ g × 3-4 dgl. fra blødningsstart og i så mange dage, som den kraftige blødning normalt varer, sædvanligvis 3-4 dage.

Prostaglandinsyntesehæmmere (NSAID)

Ud over at virke på dysmenore reducerer NSAID blødningsmængden med 20-50%. Skal også tages fra første blødningsdag og i så mange dage, som kvinden plejer at have kraftige blødninger. NSAID skal gives i antiinflammatoriske doser.

P-piller

Reducerer blødningsmængden med ca. 40%.

Cyklisk gestagen

Har ingen effekt på menoragi.

Gestagenspiral

Reducerer blødningsmængden med ca. 97% efter et års behandling og er det mest effektive alternativ til kirurgisk behandling. Kvinden skal informeres om, at der det første halve år kan forventes mange pletblødninger. Er også anvendelig, selvom kvinden måtte have fibromer, men der er mindre effekt og større risiko for blødningsforstyrrelser.

En additiv effekt ved kombination af de medicinske behandlinger ville teoretisk være forventelig, da virkningsmekanismerne er forskellige, men der foreligger ingen systematiske studier heraf.

Table 1. Effekt af medicinske behandlinger på menoragi. (35-38)

| Præparat | Reduktion af månedligt blodtab |
|----------------|--|
| Tranexamsyre | 33-55% |
| NSAID | 20-50% |
| P-piller | 43% |
| Gestagenspiral | 82-94% efter tre mdr.; 97% efter et år |

Kirurgisk behandling

Hvis medicinsk behandling ikke har effekt eller ikke tåles/ønskes, kan kvinden henvises til kirurgisk intervention. Submukøse fibromer vil kunne verifi-

ceres ved vandskanning (se side 53) og kan fjernes hysteroskopisk. Destruktion af endometriet (resektion, koagulation, laser etc.) har vundet stigende indpas som alternativ til hysterektomi, dog bliver ca. 20% hysterektomeret inden for de første år efter indgrebet, især pga. fortsatte blødningsforstyrrelser eller dysmenore (38).

Hvornår henvise til gynækolog

Ved utilstrækkelig effekt af primærbehandling efter 3-6 måneder.

Ved abnorme fund ved den gynækologiske undersøgelse. Fund af fibromatøst forstørret uterus hos kvinder i slutningen af den fertile periode indicerer i sig selv ikke henvisning til gynækolog, medmindre der er tale om en meget stor uterus med mekaniske gener som fx tyngdefornemmelse, eller hvis man er i tvivl om palpationsfundet (ovarietumorer).

Desuden henvises til gynækolog, hvis der er indikation for kirurgisk intervention.

Metroragi

Statements

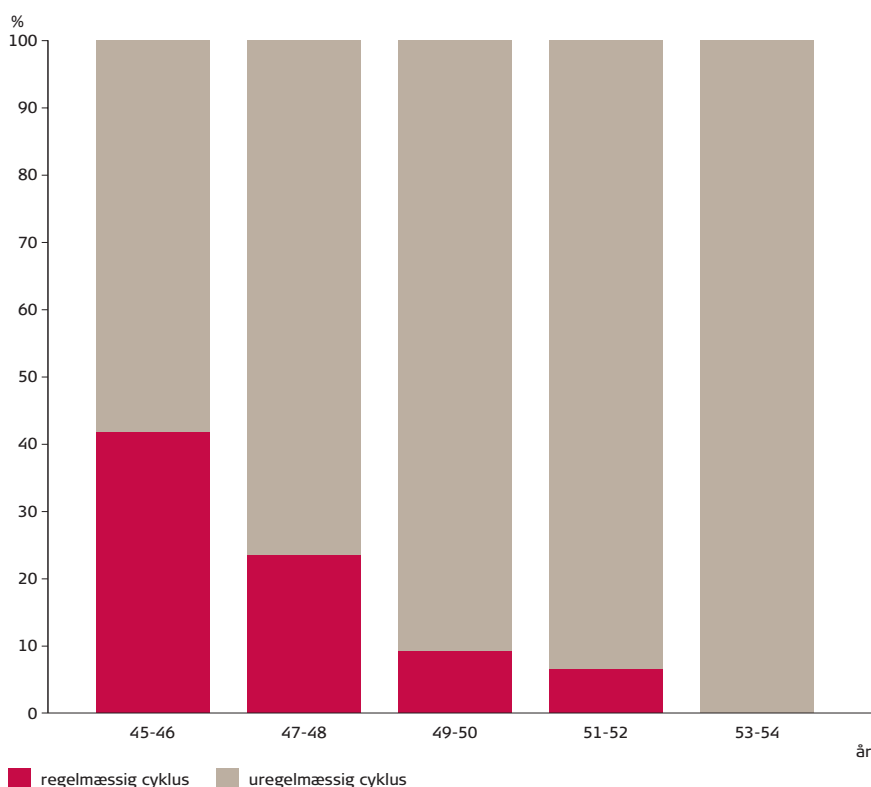
- Metroragi er normalt i starten og i slutningen af den fertile periode.
- Halvdelen af i øvrigt regelmæssigt menstruerende kvinder vil inden for et år opleve mindst én cyklus, der er meget afvigende.
- 60% af kvinder over 45 år har uregelmæssige menstruationer.
- Metroragi er meget sjældent et symptom på endometrie-cancer før menopause.

Rekommandationer

- Teenagere med metroragi skal undersøges for graviditet og infektion. Videre udredning er ikke nødvendig.
- Ved metroragi hos perimenopausale kvinder med risikofaktorer for endometrie-cancer bør der foretages endometriebiopsi.

Definition

Uregelmæssigt blødningsmønster med blødninger af varierende styrke og varighed. Der findes ikke en internationalt vedtaget definition på metroragi.



Figur 8. Fordeling af kvinder med regelmæssig/uregelmæssig cyklus i præ/perimenopausen.

Hypighed

En undersøgelse af menstruationscyklus baseret på mere end 25.000 personers blødningskalendere konkluderer: Komplet regelmæssighed er en

myte, variation er reglen. Enkelte kvinder menstruerer helt regelmæssigt i kortere perioder (7).

Menstruationerne er meget ofte uregelmæssige de første fem år efter menarken og de sidste 5-10 år før menopausen. Selv hos kvinder i alderen 25-35 år, hvor cyklus er mest stabil, vil cykluslængden variere mere end syv dage i løbet af et år hos 10% (7;10).

Hos menstruerende kvinder stiger andelen af kvinder, der menstruerer uregelmæssigt, fra 58% i 45-års alderen til 100% i 53-års alderen (9) (Figur 8).

Metroragi hos teenagere

Årsager

Uregelmæssige menstruationer på grund af anovulation er fysiologisk de første år efter menarken.

Almindeligvis går der 3-5 år efter menarken, før der opnås moden ovariel funktion med regelmæssige ovulationer (7).

Andre årsager til metroragi er kontraception og efter seksuel debut tillige graviditet og infektioner.

PCOS kan debutere med metroragi fra menarken.

Undersøgelser

Anamnese med blødningsskema/kalender.

Objektivt: Hæmoglobin, vægt, hirsutisme/akne.

Før seksuel debut er der ikke grund til GU.

Ved henvendelse efter seksuel debut skal der foretages GU, podning for klamydia og graviditetstest.

Pelvic inflammatory disease (PID) = øvre genitalinfektion overvejes ved ømhed, udfyldninger, feber eller forhøjet CRP.

Der er sjældent grund til hormonundersøgelser. Ved mistanke om PCOS, se side 24.

Behandling

Er der tale om metroragi som følge af umoden ovariel funktion, vil det ofte være tilstrækkeligt at forklare, at dette er normalt de første år efter menarken.

Generende metroragi hos unge kan behandles med p-piller, alternativt cyklisk gestagen (se side 33) (39).

Hvornår henvise til gynækolog

Sjældent indiceret.

Metroragi hos kvinder i fertil alder

Årsager

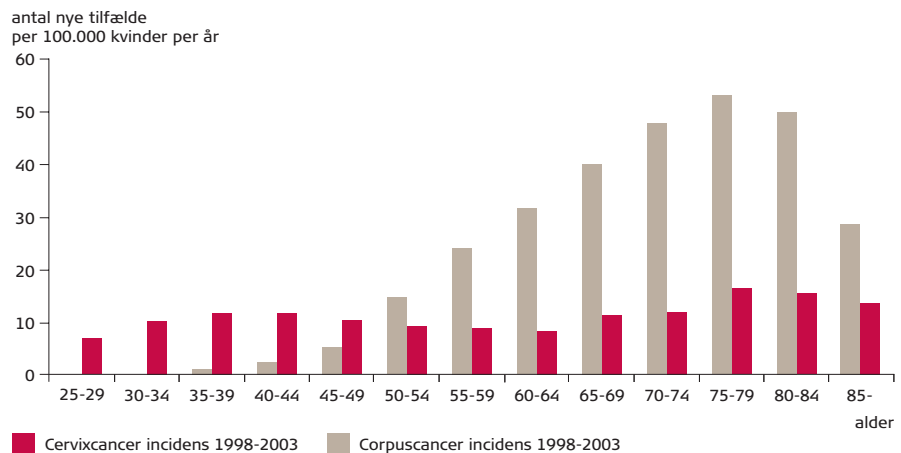
Uerkendt graviditet.

Infektioner (PID).

Hormonelle forstyrrelser som følge af PCOS, overvægt eller andre endokrine lidelser.

Intrauterine fibromer og polypper.

Cancer i cervix eller corpus uteri. (Aldersspecificerede incidenser se Figur 9).



Figur 9. Gennemsnitlige årlige incidens af cervix/corpuscancer i Danmark 1998-2003 (40).

Undersøgelser

Anamnese med oplysning om kontraception, galaktore.

Objektivt: BMI, hirsutisme, akne, GU, graviditetstest.

Hos yngre podning for klamydia, evt. wetsmear, hæmoglobin, androgenstatus ved hirsutisme/akne/abdominal fedtfordeling, TSH, S-prolaktin.

Behandling

Rettes mod årsag.

Hvis alle undersøgelser er normale og der er generende metroragi, anbefales behandling med p-piller, gestagenspiral eller cyklisk gestagen (41).

Vedr. PCOS – se side 24.

Hvornår henvise til gynækolog

Ved patologisk gynækologisk undersøgelse.

Hvis behandling ikke har effekt efter tre måneder.

Metroragi i perimenopausen

Årsager

Fysiologisk.

Samme årsager som i den fertile aldersgruppe.

Undersøgelser

Anamnese inkl. evt. ledsagesymptomer. Er der disponerende faktorer til endometriecancer? (se boks med risikofaktorer for endometriecancer side 37.

Objektivt: GU, evt. hæmoglobin, graviditetstest, TSH. Måling af FSH, LH, østrogen og progesteron er ikke indiceret.

Endometriebiopsi ved disponerende faktorer til endometriecancer (42).

Behandling

Forklaring om, at uregelmæssige blødninger er normale i denne periode, vil ofte være tilstrækkeligt.

Ved behandlingsbehov kan blødningerne reguleres med cyklisk gestagen eller p-piller eller mindskes ved oplægning af gestagenspiral.

Cyklisk gestagen: Medroxyprogesteronacetat 5-10 mg dgl. i 12 dage hver måned. Behandlingen kan startes på et vilkårligt tidspunkt.

En langvarig kraftig blødning kan afbrydes med gestagen- eller p-pil-lekur (hormonal abrasio: tabl. medroxyprogesteron 5-10 mg dgl. i ti dage eller p-piller med 30 mikrogram etinyløstradiol, 3 tabl. dgl. i syv dage) (43). Blødningen stopper som regel inden for det første døgn. Efter kuren kan man fortsætte behandlingen med cyklisk gestagen eller p-piller i normal dosering.

Uanset behandling anbefales kontrol efter tre måneder.

Hvornår henvise til gynækolog

Hvis der ud over metroragi er pletblødninger eller smerter.

Patologiske fund ved GU (ømhed eller udfyldninger).

Hvis der ikke opnås blødningsregulering ved tre måneders behandling.

Hvis der er risikofaktorer for endometriecancer, og praktiserende læge ikke udfører endometriebiopsi.

Pletblødning og kontaktblødning

Statements

- Plet- og kontaktblødning i yngre aldersgrupper skyldes hyppigst infektion, eller ses sekundært til kontrception.
- Normal smear udelukker ikke cervixcancer.

Rekommandationer

- Tænk altid på klamydiainfektion hos unge med pletblødning (D).
- Tænk altid på cervixcancer ved kontaktblødning (D).

Definition

Pletblødninger er små kortvarige blødninger uden for menstruationstidspunktet. Kan opstå spontant eller ved coitus (kontaktblødning) (44).

Årsager

- Ovulationsblødning (fysiologisk)
- Infektioner (vaginit, cervicit, endometrit, salpingit)
- Benigne organiske forandringer på cervix (polypper, uspecifik cervicit/erosion)
- Kontrception og hormonbehandling
- Pletblødning i forbindelse med andre blødningsforstyrrelser
- Graviditet
- Postmenopausal atrofi af vaginal- og endometrieslimhinde
- Cervixcancer, (aldersspecificerede incidenser: se Figur 9, side 32).
- Corpuscancer, (aldersspecificerede incidenser: se Figur 9, side 32).

Hos yngre kvinder ses pletblødninger ofte ved cervicit (klamydia) (44), ovulation eller ved brug af kontrceptionsmidler (se side 40) samt tidligt i graviditeten.

Hos lidt ældre kvinder er de hyppigste årsager cervix- eller corpuspolypper, uspecifik cervicit/erosion eller pletblødning sekundært til andre blødningsforstyrrelser (metroragi) (9).

Pletblødninger hos den postmenopausale kvinde: se afsnit om postmenopausal blødning side 36.

Hyppighed

I en undersøgelse af 18-54-årige kvinder oplevede 17% pletblødninger i løbet af et år (11). I en anden undersøgelse havde 10% af menstruerende kvinder over 45 år én eller flere pletblødninger i løbet af et år (9).

Undersøgelser

Anamnese med fokus på ledsagesymptomer: kløe, svie, udflåd, dyspareuni, smerter, feber, væggtab, kontrception, blødningsmønster. Kommer pletblødningerne tilfældigt, efter coitus eller kommer de regelmæssigt på samme tidspunkt i cyklus som ved ovulationsblødning? Har kvinden fulgt det cervixcytologiske screeningsprogram?

Objektivt: GU med fokus på vaginalslimhinde, fluor (wetsmear), udseende og vulnerabilitet af cervix, ømhed, udfyldninger, uterus' størrelse og evt. graviditetstegn.

Hos unge kvinder podes for klamydia.

Ved mistanke om endometrit/salpingit tages leukocytter + differentialtælling og CRP.

Ved den kliniske undersøgelse er der ofte forandringer på cervix, som kan være vanskelige at bedømme. Erytroplakier (røde områder) er oftest benigne fysiologiske forandringer, hvor portio i stedet for pladeepitel helt eller delvist er beklædt af det tynde cylinderepitel fra cervikalkanalen. Ovula Nabothi ses hyppigt og kan have meget forskelligt udseende. Ved cervicit ses oftest purulent flåd fra cervix og letblødende slimhinde. Erosioner kan skyldes cervicit, men kan også være en cervixcancer. Malignitets-suspekterede forandringer sidder typisk asymmetrisk omkring orificium med puklet udseende, øget kartegning eller hvidlige fortykkede områder, og de er ofte letblødende (44).

Normalt er der ikke synlige makroskopiske forandringer ved dysplasi.

Behandling

Infektioner behandles efter gældende retningslinjer.

Cervixpolypper fjernes – evt. ved gynækolog.

Pletblødning i forbindelse med kontraception: se side 40.

Pletblødning i forbindelse med hormonterapi: se side 45.

Postmenopausal pletblødning: se side 36.

Cervixcancer og forstadier behandles af gynækolog.

Hvornår henvise til gynækolog

Kvinder med gentagne pletblødninger trods normale undersøgelser.

Kvinder med postkoital blødning.

Suspekterede forandringer på cervix eller andre suspekterede fund.

Postmenopausal pletblødning (se afsnit om postmenopausal blødning side 36 (32)).

Postmenopausal blødning

Statements

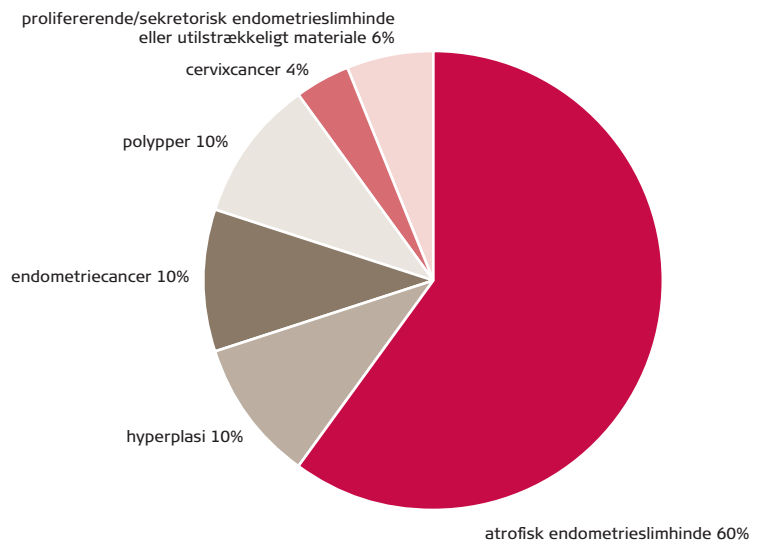
- Blødninger i de første år efter menopause er hyppige og har oftest benign årsag.
- Atrofisk endometrieslimhinde er det hyppigste histologiske fund ved postmenopausal blødning.
- Endometriecancer ses først og fremmest hos kvinder over 50 år, og risikoen stiger med alderen.
- Hos kvinder henvist til gynækologisk afdeling for postmenopausal blødning findes endometriecancer hos ca. 10% og cervixcancer hos op til 4%.

Rekommandationer

- En enkelt blødning, som optræder inden for de første to år efter menopause hos en kvinde uden risikofaktorer og med normal GU kan ses an (✓).
- Alle øvrige tilfælde af postmenopausal blødning bør udredes for at udelukke cancer (✓).

Definition

En postmenopausal blødning defineres som en vaginalblødning, der optræder mere end et år efter den sidste menstruation. Menopausetidspunktet fastsættes retrospektivt efter 12 måneders amenore. Menopause er defineret af WHO som det permanente ophør af menstruation på grund af ophør af ovariernes follikelaktivitet (12). Hvis kvinden er i behandling med hormoner i overgangsalderen, kan det naturlige menopausetidspunkt ikke fastsættes.



Figur 10. Histologiske fund hos ikke-hormonbehandlede kvinder henvist til gynækologisk ambulatorium for postmenopausal blødning.(13).

Årsager

De fleste tilfælde af postmenopausal blødning har benigne årsager, se Figur 10.

I de første år efter menopause findes ofte fortsat follikelaktivitet med

produktion af østrogen, som kan medføre vækst af endometriet og blødning. Flere år efter menopausen er den hyppigste blødningsårsag atrofiske og vulnerable slimhinder i vagina og endometrie pga. den aftagende østrogenproduktion. Atrofi som blødningsårsag findes hos 50-68% af kvinder, der får foretaget histologisk undersøgelse på grund af postmenopausal blødning (45-50).

Blødning kan endvidere skyldes hyperplasi af endometriet pga. østrogenpåvirkning. Dette kan bl.a. stamme fra østrogen dannet i fedtvævet hos fede kvinder. Polypper i uterinkaviteten eller cervikalkanal er andre årsager.

Endometriecancer er den hyppigste maligne årsag til postmenopausal blødning, efterfulgt af cervixcancer.

Endometriecancer findes hos ca. 10% af kvinder, der henvises til gynækologisk afdeling på grund af postmenopausal blødning, mens ca. 10% har hyperplasi, og op til 4% har cervixcancer (45). Der findes årligt ca. 600 nye tilfælde af endometriecancer i Danmark. Risikoen for endometriecancer er stærkt aldersafhængig, idet kun få kvinder under 50 år har endometriecancer. Den højeste incidens findes hos kvinder mellem 75 og 79 år (se Figur 9 s. 32). Der findes desuden øget risiko for endometriecancer – se boks nedenfor – hos kvinder, som har haft længerevarende, forøget eller ensidig østrogenpåvirkning af endometriet, enten eksogent eller endogent tilført. Dette ses ved ren østrogenbehandling, men også ved sekvensbehandling, samt ved adipositas, PCOS, tidlig menarke eller sen menopause. Nulliparitet, diabetes og hypertension er også forbundet med forøget risiko. I enkelte familier findes en øget hyppighed af colon-, endometrie- og mammacancer. Endvidere er det kendt, at behandling med tamoxifen øger risikoen for endometriecancer (47;51-54).

Risikofaktorer for endometriecancer

1. Stigende alder
2. Længerevarende, forøget eller ensidig østrogenpåvirkning (eksogent/endogent) som ved:
 - tidlig menarke
 - sen menopause
 - PCOS
 - adipositas
 - hormonbehandling, enten ren østrogenbehandling eller sekvensbehandling
 - tamoxifenbehandling
3. Nulliparitet
4. Diabetes og hypertension
5. I enkelte familier findes øget forekomst af både colon-, mamma- og endometriecancer.

Hyppigheden af cervixcancer i Danmark har været faldende siden 1960'erne, formentlig pga. cervikal screening. Der findes ca. 400 tilfælde årligt (Cancerregisteret 1998-2003). For denne cancertype findes en mere jævn aldersmæssig spredning, med størst incidens hos kvinder over 75 år (se Figur 9 s. 32).

Meget sjældent kan blødningen skyldes andre gynækologiske cancere. Ovariecancer debuterer almindeligvis ikke med vaginal blødning.

Vaginalblødning kan også skyldes medikamentel behandling, herunder hormon- og antikoagulationsbehandling. Differentialdiagnostisk må blødning fra urinveje eller tarmkanal overvejes (49).

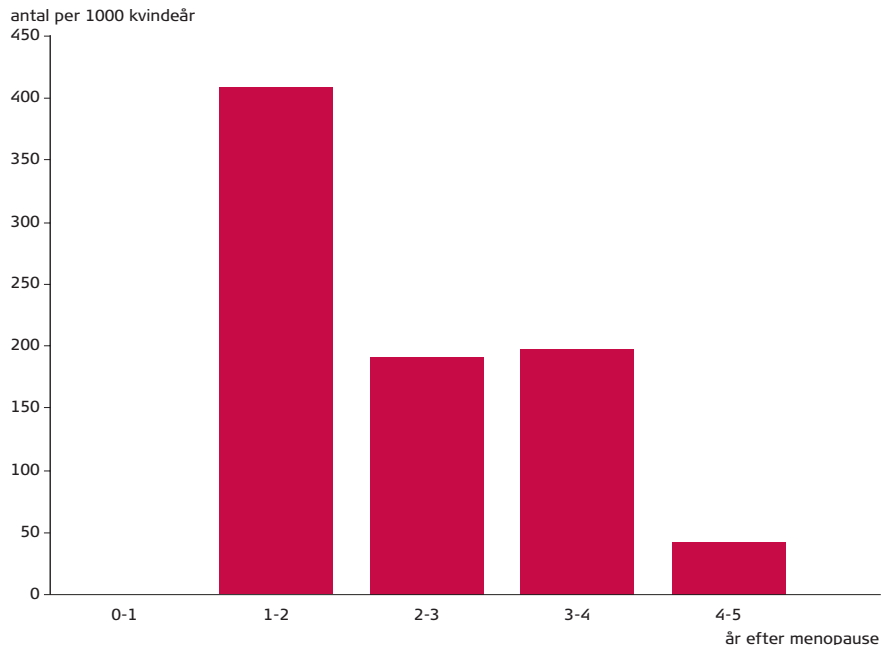


Fig. 11. Incidens af postmenopausal blødning. Antal per 1000 kvindeår (13).

Hyppighed

Blødningsepisoder i de første 2-3 år efter menopausen er hyppigt forekommende med en incidens på 41 per 100 kvindeår i de første 12-24 måneder efter menopausen, men de fleste kvinder søger ikke læge i den anledning (13). Hyppigheden af blødninger aftager herefter til fire per 100 kvindeår mere end tre år efter menopausen (13). (Se Figur 11). Der foreligger ingen undersøgelser til belysning af hyppigheden af postmenopausale blødninger hos kvinder >55 år.

Undersøgelser

Alle kvinder, der henvender sig til læge med postmenopausal blødning, skal udredes.

Ved anamnesen lægges vægt på menopausens tidspunkt, adipositas, familieanamnese, tidligere blødningsmønster, evt. hormonbehandling, evt. andre risikofaktorer samt anden medicinsk behandling. Endvidere kontrolleres tidligere smearsvar.

Ved GU inspiceres perigenitale område, vulva, vaginalslimhinder og cervix mhp. evt. blødningskilde. Endometriecancer kan sædvanligvis ikke palperes ved GU.

Alle kvinder med postmenopausal blødning af uafklaret årsag, som opstår mere end to år efter menopausen, skal enten have foretaget histologisk undersøgelse af endometriet eller en ultralydskanning.

Endometriesugebiopsi, som kan foretages af den praktiserende læge, er en velegnet metode til at afklare, om der er tegn på endometriecancer eller hyperplasi, hvis der opnås tilstrækkeligt materiale (42;55).

Hvis man ikke er fortrolig med denne metode, eller hvis der er utilstrækkeligt materiale til en histologisk undersøgelse eller gentagne blødninger trods normalt histologisk svar på sugebiopsien, skal kvinden viderehenvises til gynækologisk specialist med henblik på yderligere udredning inklusive vaginal ultralydskanning mhp. endometrietykkelse (48;50;56;57).

Kvinder, der får vaginalblødning under tamoxifenbehandling, skal have foretaget hysteroskopi.

Behandling

Uterine blødninger, hvor der ikke er fundet malignitet, kan ses an. Endometriehyperplasi uden atypi anses for godartet, men hvis der opstår fornyet blødning, behandles med cyklisk gestagen i tre måneder. Ved denne behandling gives medroxyprogesteron 5-10 mg dagligt i 10-14 dage månedligt. Der skal herefter tages en ny sugebiopsi.

Blødning fra atrofisk vaginalslimhinde kan behandles med lokal østrogen eller evt. systemisk hormonbehandling i en kortere periode.

Cervikale polypper er oftest benigne og fjernes, men sendes altid til histologisk undersøgelse.

Ved endometriecancer og endometriehyperplasi med atypi samt ved cervixcancer henvises til hospitalsafdeling mhp. hysterektomi og fjernelse af begge ovarier og salpinges.

Hvornår henvise til gynækolog

Kvinder med uafklaret postmenopausal blødning, der er opstået mere end to år efter menopausen.

Kvinder med fornyet postmenopausal blødning, selvom der tidligere er fundet benignt svar på endometriesugebiopsi.

Kvinder med postmenopausal blødning, som både har høj alder samt flere andre risikofaktorer, bør henvises direkte til gynækologisk specialafdeling.

Blødningsforstyrrelser under kontraception og hormonbehandling

Blødningsforstyrrelser som følge af kontraception

En hyppig henvendelsesårsag i almen praksis er blødningsforstyrrelser i forbindelse med hormonel kontrakonception og spiral.

Statements

- Det er mængden af ethinyløstradiol i p-piller, der er afgørende for forskellen i blødningsbivirkninger mellem de forskellige p-pillepræparater.
- Behandling med rene gestagene midler giver hyppige pletblødninger i begyndelsen, men afløses ofte af oligomenore/amenore.
- Det er almindeligt, at kobberspiraler giver blødningsforstyrrelser, men på trods af dette er der stor tilfredshed med metoden.
- Gestagenspiralen nedsætter blødningsmængden med ca. 97% efter et år.
- Manglende bortfaldsblødning i p-pillepausen er uden betydning.

Rekommandationer

- Hav tålmodighed i mindst 3-6 måneder ved blødningsforstyrrelser på p-piller (A).
- Skift til p-piller med højere ethinyløstradiolindhold ved blødningsbivirkninger (A).
- Anvend gestagenspiral ved ønske om sikker kontraception i kombination med ønske om svag menstruation (A).
- Anvend evt. p-ring, p-plastre, gestagenstav eller gestagenspiral ved dårlig komplians (v).

Blødningsforstyrrelser som følge af p-pillebehandling, p-ring og p-plastre

Definition

Vaginalblødning uden for p-pillepausen.

Manglende blødning i p-pillepausen.

Post p-pille-amenore.

Årsager

Alle p-piller på det danske marked indeholder ethinyløstradiol (EE), og det er mængden af dette, der er afgørende for forskellen mht. blødningsbivirkninger mellem de forskellige præparater. Således er lavt EE-indhold forbundet med øget blødningsrisiko (58). De fleste undersøgelser, hvor man har sammenlignet p-piller indeholdende forskellige gestagener (gestoden 75 mg eller desogestrel 150 mg), har ikke vist signifikant forskel i frekvens af pletblødning og gennembrudsblødning (59-63). Et enkelt studie har dog vist en bedre cykluskontrol ved brug af gestodenholdige p-piller (64). Heller ikke sammenligninger af monofasiske, difasiske og trifasiske p-piller har vist nogen signifikant forskel i forekomst af blødningsforstyrrelser (65).

Længere tids behandling med p-piller medfører udvikling af et atrofisk endometrium, sparsomme blødninger og eventuelt manglende blødning i p-pillepausen. Der er ikke sikker forskel på hyppigheden af amenore ved de forskellige typer p-piller (62).

Hyppighed

Blødning under tabletindtagelse forekommer hos op til 50% af alle p-pillebrugere de første måneder, hvorefter det gradvist falder til 5-10% efter seks måneders behandling. Der er en øget forekomst af blødningsforstyrrelser ved p-pillebrug hos rygere (64). Den hyppigste årsag til blødningsproblemer ved p-piller er glemte tabletter.

Manglende blødning i tabletpausen opstår hos 2-3% og tiltager med varigheden af p-pilleanvendelsen. Tilstanden er uden kendt medicinsk betydning, men kan give bekymring for graviditet.

Amenore efter ophør med p-piller forekommer ikke hyppigere end sekundær amenore hos kvinder, der ikke tidligere har anvendt p-piller, og ligger på knap 1% et år efter ophør med tabletterne.

Undersøgelser

Anamnese med henblik på kompliance, evt. opkastning og diarré, tobaksforbrug samt anden medicinindtagelse.

Objektivt: GU for at udelukke infektion (klamydia) (66), cervixpolypper eller andre oplagte årsager.

Graviditetstest.

Der er ingen indikation for hormonanalyser.

Tjek om kvinden har fulgt cervixcytologisk screeningsprogram.

Behandling

Det anbefales i alle tilfælde at have tålmodighed i mindst 3-6 måneder med hensyn til blødningsforstyrrelser i forbindelse med opstart af hormonal kontraktion, idet frekvensen af blødning uden for p-pillepausen aftager betydeligt inden for de første måneder (62).

Der findes ikke kliniske undersøgelser, der har sammenlignet forskellige behandlingsregimer til afhjælpning af generne. Ved fortsatte problemer kan følgende forsøges (35):

- Tilråd rygeophør
- Ved dårlig compliance skift evt. til p-ring eller p-plaster
- Skift til præparat med et højere indhold af EE
- Evt. skift til præparat med andet gestagenindhold
- Evt. skift til flerfasisk præparat

Ved gennembrudsblødning på samme tidspunkt i hver cyklus kan gives tilskud af østradiol 2 mg daglig i syv dage, startende umiddelbart før blødningen forventes.

Ved manglende blødning i tabletpausen kan man evt. skifte til præparat med højere EE-indhold eller supplere med østradiol 2 mg daglig i hele p-pilleperioden, hvis kvinden ønsker blødning.

Blødningsforstyrrelser under behandling med p-ring forekommer i mindre grad end ved p-pillebehandling i de første seks måneder, herefter er forekomsten den samme (67;68). Dette tilskrives en mere konstant absorption af hormonerne og bedre komplians.

Ved anvendelse af p-plaster er der øget forekomst af blødningsforstyrrelser i de første to cykli, herefter er hyppigheden som ved p-piller (69).

Blødningsforstyrrelser i relation til gestagenholdig kontraception

Definition

Blødningsforstyrrelser, opstået i forbindelse med brug af kontraceptionsmetoder, som udelukkende består af gestagen (mini-piller, gestagenstav, gestageninjektion).

Årsag

Gestagen forårsager forskellig grad af ovulationshæmning. Blødningsmønsteret er derfor variabelt og uforudsigeligt. Endvidere kan der opstå lokale ændringer af endometriets blodkar, hvorfra der kan opstå blødning. Over tid bliver der færre langvarige blødningsepisoder og flere tilfælde med oligomenore/amenore (70).

Hyppighed

Peroral gestagenbehandling

Blødningsuregelmæssigheder er hyppige, og kun ca. 50% af kvinderne vil have menstruationscyklus af normal længde. 5-10% vil have amenore på de »gamle« mini-piller (70), og op til 50% på desogestrel mini-pillen.

Gestagenstav og gestageninjektion

Under behandling med gestagenstav udvikler ca. 20% amenore, ca. 25% oligomenore, mens ca. 20% oplever hyppige eller langvarige blødningsepisoder (71). Blødningsforstyrrelser er den hyppigste årsag til ophør med metoden, og ca. ¼ af kvinderne ønsker staven fjernet inden for to år.

Intramuskulær injektion af gestagen er en lige så effektiv kontraceptionsmetode som gestagenstaven, men er behæftet med større bivirkningsfrekvens, og op til 67% af de behandlede kvinder vil udvikle amenore i løbet af to år (70).

Komplians i forbindelse med gestagenmetoder som kontraception er afhængig af information om disse bivirkninger forud for ordinationen af de forskellige præparater.

Undersøgelser

Som ved blødningsforstyrrelser under p-pillebehandling

Behandling

Se an.

Skift til p-piller eller anden form for kontraception.

Blødningsforstyrrelser i forbindelse med spiral

Kobberspiral

Årsager og hyppighed

Blødningsforstyrrelser under anvendelse af spiral forekommer meget hyppigt.

En nyere undersøgelse foretaget i almen praksis i Danmark viser, at 43-48% angiver længerevarende og kraftig menstruation. Omkring 20% angiver uregelmæssige menstruationer, og 10-15% angiver menstruations smerter og smerter mellem menstruationerne. Trods dette viser undersøgelsen en meget stor tilfredshed med anvendelse af spiral (72). Hyppigheden af pletblødninger er ligeledes øget under anvendelse af IUD (9).

Relativt sjældent kan blødningsforstyrrelser skyldes dislokation/udstødelse af spiralen, og sjældnere skyldes de infektion eller graviditet/ekstrauterin graviditet eller andre gynækologiske lidelser.

Undersøgelser

Objektivt: GU for at udelukke infektion, polypper, tegn på udstødning af spiralen eller maligne forandringer.

Evt. graviditetstest.

Evt. hæmoglobin.

Evt. CRP, leukocytter + differentialtælling.

Er smear taget regelmæssigt?

Evt. henvisning til ultralydskanning med henblik på spiralens beliggenhed.

Behandling

Ved menoragi: NSAID i antiinflammatoriske doser fra start af menstruationen.

Tranexamsyre 1-1½ g × 3-4 p.o.

Jerntilskud ved evt. anæmi.

Skift til gestagenspiral.

Fjernelse af spiral/skift til anden kontraceptionsmetode.

Ved pletblødninger/intermenstruel blødning: Se an.

Gestagenspiral

Gestagenspiralen anvendes dels som meget sikker kontraception, og dels som behandling af menoragi og i mindre grad metroragi.

Årsager

Pletblødninger og evt. oligomenore/amenore optræder på grund af udviklingen af atrofisk endometrium og den varierende grad af ovulation/anovulation, der kan opstå som følge af den konstante påvirkning af gestagen.

Dislokation/udstødning af spiralen kan forekomme i sjældne tilfælde og kan dermed være årsag til blødningsforstyrrelse. Graviditet og infektion forekommer meget sjældent ved brug af gestagenspiral.

Hyppighed

Blødningsforstyrrelser i forbindelse med gestagenspiral forekommer hyppigt i de første 3-6 måneder, hvor der opstår pletblødninger og uregelmæssige blødninger hos op til 50%. Herefter aftager hyppigheden gradvist, og menstruationerne bliver svagere i styrke. Således mindskes blødningsmængden under anvendelse af gestagenspiral med op til 97% (73;74). Amenore optræder hos 20-25% efter det første år (75). Blødningsmønstret efter det første års anvendelse domineres af oligomenore/amenore, som er den hyppigste årsag til seponering af spiralen, især hos yngre kvinder. I Danmark ses tendens til, at færre kvinder får fjernet gestagenspiralen pga. komplikationer sammenlignet med kobberspiralen (72).

Undersøgelser

Som ved kobberspiral.

Behandling

Ved uregelmæssige blødninger og pletblødninger ses primært an. Ved fortsatte gener fjernes spiralen. Amenore indikerer i sig selv ikke fjernelse af spiralen.

Hvornår henvise til gynækolog

Ved manglende spiralsnor med henblik på skanning eller ved tegn på anden gynækologisk lidelse.

Blødningsforstyrrelser i forbindelse med hormonterapi (HT)

Statements

- Manglende bortfaldsblødning ved sekvens-HT er uden betydning.
- Kontinuerlig behandling med østrogen/gestagen er især i begyndelsen af behandlingen forbundet med hyppig plet- og gennembrudsblødning.

Rekommandationer

- Kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen/gestagen som HT tilrådes først 1-2 år efter menopausen (B).
- Kontinuerlig østrogenbehandling bør alene ordineres til hysterektomerede kvinder (A).

Hormonterapi i og efter klimakteriet er i varierende grad kompliceret af blødningsforstyrrelser i form af pletblødninger, gennembrudsblødning, menoragi og amenore.

Der skelnes mellem følgende behandlinger:

- sekvensbehandling med østrogen/gestagen
- kontinuerlig kombination af østrogen/gestagen
- kontinuerlig østrogen.

Behandling udelukkende med østrogen øger risikoen for udvikling af endometriehyperplasi og endometriecancer. Denne risiko nedsættes ved tilførsel af cyklisk eller kontinuerlig gestagen. Ved kontinuerlig behandling med østrogen og gestagen er risikoen lavere end hos ubehandlede kvinder (76).

Blødningsforstyrrelser under sekvensbehandling med østrogen/gestagen

Årsager og hyppighed

Gennembrudsblødning ses især hos perimenopausale kvinder, idet disse har en vis endogen østrogenproduktion.

Der tilstræbes en bortfaldsblødning efter ophør med gestagenpåvirkningen. Denne blødning er ofte svagere end en normal menstruation og aftager i styrke med kvindens alder (76). 10-15% af de kvinder, der tager sekvensbehandling, har ingen bortfaldsblødning. Der foreligger ikke undersøgelser, der tyder på, at fravær af bortfaldsblødning er skadelig, hvorfor udredning ikke er nødvendig.

Undersøgelser

Anamnese med henblik på komplians, nedsat intestinal eller dermal absorption, evt. skift af HT-regime og medicininteraktion.

Objektivt: GU for at udelukke cervikale polypper, maligne forandringer eller andre oplagte årsager.

Behandling

Ved gennembrudsblødning kan følgende behandling forsøges:

Hos perimenopausale kvinder, som ofte har fortsat endogen østrogenproduktion, kan der skiftes til behandling med lavdosis kombinationspille.

Hos postmenopausale kvinder bør gennembrudsblødning efter de første 2-3 cykli udredes hos gynækolog.

Starter blødningen for tidligt i tabletperioden, eller er blødningsmønster af menoragitypen, kan man hos både peri- og postmenopausale kvinder forsøge at (35;70):

- seponere behandlingen
- øge gestagendosis og/eller
- reducere østrogendosis og/eller
- skifte til andet gestagen.

Hvis kvinden er storryger, eller der er mistanke om nedsat intestinal absorption, kan der forsøges med parenteral administration (plastre, dråber, næsespray m.m.) (35).

Fortsætter blødningsforstyrrelsen, bør kvinden udredes med henblik på endometriehistologi for at udelukke malignitet, enten hos egen læge, hvis denne mestrer anvendelsen af sugebiopsi, eller ved gynækolog.

Blødningsforstyrrelser under kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen/gestagen

Årsager

Ved kontinuerlig behandling med østrogen og gestagen induceres inaktivitet og atrofi af endometrieslimhinden, hvorved risikoen for hyperplasi og blødning mindskes. Endometriet bliver atrofisk pga. den konstante påvirkning af gestagen og/eller fordi østrogendosis er utilstrækkelig til at fremkalde vækst af endometriet.

Årsag til plet- og gennembrudsblødning i perioden tæt på menopause skyldes formentlig endogen produktion af østrogen, især hvis komplians er i orden. Det tilrådes derfor først at anvende denne form for HT 1-2 år efter menopause (77).

Hyppighed

Behandlingen er især i begyndelsen forbundet med hyppig plet- og gennembrudsblødning (78). Således optræder blødningsepisoder hos 40-60% i de første seks måneder og hos 10-20% efter et års behandling. Blødningstendensen aftager herefter gradvist for næsten at forsvinde for de fleste (>90%) (79).

Undersøgelser og behandling

Anamnese: som ovenfor under sekvensbehandling.

Objektivt: GU for at udelukke oplagt årsag (se ovenfor).

Ved blødningstendens ud over seks måneder eller hvis der opstår blødning på et senere tidspunkt under behandlingen, bør kvinden udredes med endometriehistologi for at udelukke malignitet, enten i praksis med sugebiopsi eller ved gynækolog.

Der bør anvendes mindst mulig østrogen for at undgå blødningsforstyrrelser, ofte er 1 mg tilstrækkeligt. Endvidere er der tendens til mindre blødningsepisoder med stigende gestagendoser (80).

Findes der ingen forklaring på blødningsforstyrrelsen, kan kvinden i stedet behandles med sekvenspræparat eller intrauterint gestagen i kombination med systemisk østrogen (35).

Behandling med østrogen alene

Kontinuerlig behandling med østrogen alene bør kun ordineres til hysterektomerede kvinder.

Hvornår henvise til gynækolog

Sekvensbehandling

Blødningsforstyrrelser, som er uden for den planlagte bortfaldsblødningsperiode og som ikke forsvinder i løbet af tre cykli.

Blødningsforstyrrelser der ikke forsvinder, efter at hormonbehandlingen er seponeret.

Patologiske fund ved GU.

Kontinuerlig behandling (blødningsfri behandling)

Blødning ud over de første seks måneders behandling eller forekomst af blødning efter periode med amenore.

Patologiske fund ved GU.

Østrogenbehandling

Blødning opstået hos kvinder med bevaret uterus, og som er i ren østrogenbehandling.

Blødning hos supravaginalt hysterektomerede kvinder (rest af endometrie-væv i collum uteri). Patologiske fund ved GU.

Blødningsforstyrrelser i forbindelse med tamoxifen-behandling

Tamoxifen anvendes til behandling af mammacancer, men øger den relative risiko for endometriecancer op til ni gange hos postmenopausale kvinder, afhængig af behandlingstiden (58).

Årsager og hyppighed

Hos postmenopausale kvinder kan behandlingen medføre øget vækst af endometrieslimhinden, øget risiko for hyperplasi og endometriecancer. Endvidere inducerer tamoxifen fokale forandringer i uterus, især polypdannelse, som findes hos op mod 50% efter 2-3 års behandling.

De fleste tilfælde med blødning hos postmenopausale kvinder i tamoxifenbehandling skyldes imidlertid blødning fra et atrofisk og ustabilt endometrie og er ikke et udtryk for maligne forandringer.

Hyppigheden af vaginalblødning ved tamoxifenbehandling efter menopausen er omkring 5%.

Undersøgelser

GU.

Behandling

Kvinder, der udvikler vaginalblødning i forbindelse med tamoxifenbehandling, skal alle henvises til gynækolog med henblik på yderligere udredning og behandling.

1. Hormonanalyser i relation til blødningsforstyrrelser

S-østradiol

Har ingen plads i udredningen af blødningsforstyrrelser og er stort set aldrig indiceret.

S-progesteron

Er kun indiceret som led i fertilitetsudredning for at se, om der har været ovulation. Kan kun anvendes hos kvinder med regelmæssig cyklus. Prøven skal tages en uge før forventet menstruation, hvor værdien normalt er maksimal.

Follikelstimulerende hormon (FSH)

Er indiceret hos kvinder under 40 år med sekundær amenore eller langvarig oligomenore for at udelukke præmatur menopause, hvor FSH i så fald vil være kraftigt forhøjet. Måling af FSH er sjældent indiceret i perimenopausen, da værdierne på dette tidspunkt er meget svingende.

Luteiniserende hormon (LH)

Isoleret er der ikke indikation for at måle LH i almen praksis. Kvinder, der ønsker at blive gravide, anvender ofte denne test som hjemmetest på urinen for at fastslå tidspunktet for forestående ovulation, som finder sted to dage efter peak-værdien. Ved oligomenore/amenore kan LH måles sammen med FSH mhp. LH/FSH-ratio (se nedenfor).

LH/FSH-ratio

Mange anvender denne ratio (man måler LH og FSH og regner selv ratio ud) ved mistanke om PCOS. Ratio $>2-3$ tyder på PCOS. Forhøjet LH/FSH-ratio indgår ikke i de seneste kriterier for PCOS.

Androgenstatus

Anvendes ved oligomenore eller amenore samt ved klinisk mistanke om hyperandrogenisme (akne, hirsutisme, abdominal fedtfordeling) mhp. PCOS (polycystisk ovariesyndrom). Ved PCOS vil frit testosteron og dihydrotestosteron typisk være forhøjede samtidigt med, at Sexualhormonbindende globulin (SHBG) er lav, og dihydroandrostendion-sulfat (DHAS-S) er normal. Hvis DHAS-S er væsentligt forhøjet, tyder det på adrenal hyperplasi eller androgenproducerende tumor.

Androgenstatus bør tages i starten af cyklus, da midtcykliske værdier kan være 1,5-2 gange højere end i starten af cyklus. Hvis cyklus er uregelmæssig, tages prøven på et vilkårligt tidspunkt.

P-piller påvirker androgenstatus, idet de reducerer mængden af frit testosteron bl.a. ved øgning af SHBG. De skal seponeres i 2-4 uger, før androgenstatus kan vurderes.

Prolaktin

Prolaktinbestemmelse er indiceret ved udredning af sekundær amenore og oligomenore for at udelukke prolaktinproducerende adenomer i hypofysen, hvor der i så fald vil være kraftigt forhøjede værdier (>5-10 gange øvre normalgrænse). Prøven bør tidligst tages to timer efter, at kvinden er vågnet, da der er døgnvariation med øgede værdier i morgentimerne. Prolaktinniveauet øges ved stress, hvorfor prøven bør gentages ved fund af forhøjede værdier.

Antipsykotiske midler, antidepressiva og hypothyroidisme kan ligeledes give forhøjede værdier.

Humant chorion-gonadotropin (HCG) i urin – 'Graviditetstest'

Uerkendt graviditet kan være årsag til næsten alle former for blødningsforstyrrelser, typisk menostasi/amenore, metroragi og pletblødninger. Graviditetstest bør tages på vide indikationer. Er også indiceret ved pludselige smertetilstande, uden at der har været registreret menostasi.

Testen har høj sensitivitet og bliver positiv ca. to uger efter konceptionen, typisk svarende til forventet menstruationstidspunkt. Testen kan blive falsk negativ efter ca. 16. graviditetsuge.

Urin-HCG kan være positiv i flere uger efter spontan og provokeret abort.

Humant chorion-gonadotropin (HCG) i serum

Ved blødninger eller smerter tidligt i graviditeten kan man måle serum-HCG med to dages mellemrum for at vurdere graviditeten. Normalt vil værdierne fordobles på to dage.

Serielle målinger af serum-HCG kan også benyttes i efterkontrollen af en konservativt behandlet spontan abort.

Thyroideastimulerende hormon (TSH)

Blødningsforstyrrelser (menoragi/metroragi/oligomenore) kan skyldes hypo- eller hypertyroidisme, hvorfor TSH bør måles ved klinisk mistanke herom.

2. Wetsmear

Wetsmear er en mikroskopisk undersøgelse af vaginal- eller cervixsekret. Præparatet laves af et par dråber saltvand tilblandet sekretet, hvorefter det mikroskoperes i fasekontrastmikroskop ved 400 × forstørrelse. Præparatet undersøges for leukocytter med henblik på vurdering af evt. infektion. Cervikalsekretet er normalt meget cellefattigt, og ved mere end fem leukocytter per synsfelt er der tegn til cervicit. I vaginalsekret er der mange flere celler, især epitelceller. Flere leukocytter end epitelceller per synsfelt er tegn til vaginitis.

3. Cervixcytologisk smear

Cervixcytologisk smear er en screeningsmetode til påvisning af forstadier (celleforandringer) til cervixcancer. Undersøgelsen har en sensitivitet over for dysplasi på ca. 90% (falsk negativ rate ca. 10%) og en specificitet på ca. 95% (falsk positiv rate ca. 5%) (81-85). Der foreligger god evidens for at anvende smear til screening af asymptomatiske kvinder, og i de lande, hvor man har indført systematiske smearundersøgelser, er incidensen af cervixcancer reduceret markant. Smear tages efter Sundhedsstyrelsens retningslinjer hvert tredje år fra 23 år til 59 år. Perioden fra de tidligste celleforandringer til invasiv cancer er i gennemsnit ti år, og en kvinde, der følger screeningsprogrammet (undersøgelse hvert tredje år) vil have stor mulighed for, at evt. forstadier til kræft opdages.

Værdien af cervixcytologisk smear som led i den diagnostiske udredning af kvinder med blødningsforstyrrelser er dårligt belyst. De hollandske guidelines for almen praksis anbefaler, at der ved udredningen af kvinder med plet- eller kontaktblødning tages en cervikal smear (86). Også i Danmark har smear været anvendt som diagnostisk undersøgelse hos patienter med blødningsforstyrrelser. Der er imidlertid store geografiske variationer. På Fyn anvendes cervixcytologisk undersøgelse kun til screening af asymptomatiske kvinder, mens den i andre dele af landet også anvendes som led i den diagnostiske udredning (diagnostisk smear) af kvinder med symptomer.

Al diagnostik i almen praksis handler om at forvalte sandsynligheder, og den diagnostiske strategi er altid:

- Enten at henvise patienten til videre udredning, hvis sygdomsmistanken efter den initiale undersøgelse fortsat er høj
- Eller at opnå en tilstrækkelig lav aposteriorisk sandsynlighed for sygdom og derpå instruere patienten omhyggeligt i opfølgning og ny kontakt ved fortsatte symptomer.

Cervixcytologisk undersøgelse kan indgå som et af de diagnostiske værktøjer, der anvendes i den samlede diagnostik af patienter med blødnings-

forstyrrelser. Et negativt svar udelukker imidlertid ikke cancer. Et positivt svar vil sikre, at kvinderne bliver henvist hurtigt til behandling.

Det er vigtigt at slå fast, at et cervixcytologisk smear aldrig kan stå alene som diagnostisk undersøgelse til at udelukke cancer.

4. Human papillomavirus (HPV)

Cervixdysplasi og cervixcancer skyldes HPV-virus. Der findes mange HPV-typer, men de hyppigste onkogene HPV-typer 16 og 18 er ansvarlige for 70% af alle tilfælde af cervixcancer. HPV-virus kan forbigående påvises hos mange unge kvinder. Nogle af disse udvikler forbigående dysplasi, men kun hos en mindre del progredierer forandringerne til svær dysplasi eller cancer. HPV-bestemmelse kan være indiceret ved fund af atypi i smear hos kvinder over 30 år og foretages i så fald af det patologiske laboratorium. Der foreligger endnu ikke nationale retningslinjer for HPV-testning.

5. Metoder til udredning af blødningsforstyrrelser hos gynækologisk speciallæge

Ultralydskanning

Gynækologisk ultralydskanning bør ikke anvendes som screeningsmetode, men kun foretages på indikation. Obstetrisk ultralydskanning anvendes både ved screening (fx screening for misdannelser, placentalkalisation) og på indikation (fx tilvækst af fosteret).

Gynækologisk ultralydskanning kan foretages vaginalt eller abdominalt. Ved vaginal ultralydskanning kommer skannerhovedet tættere på uterus og ovarier, og der kan ses flere detaljer. De vigtigste indikationer for gynækologisk ultralydsundersøgelse er:

1. Mistanke om gynækologisk udfyldning.
Differentialdiagnoserne: fibromatøst forstørret uterus /ovarietumor/ ovariecyste.
Ved uterine fibromer vurdering af størrelse, antal og lokalisation af fibromer – især hvis der planlægges fx myomektomi
2. Vurdere malignitetsrisiko ved ovarietumorer.
Tumors størrelse, om den er uni- eller bilateral, antal kamre, ekkotæthed, ekskrescenser, om der er ascites.
3. Måling af endometrietykkelsen.
Endometrietykkelsen måles i midtsagittal-planet og angives som tykkelsen af begge endometrielag (dobbeltag).
4. Ved mistanke om absces som komplikation til underlivsinfektion eller efter operation.

Ultralydskanning ved blødningsforstyrrelser

Ved postmenopausale blødninger er måling af endometrietykkelsen ved ultralydskanning vejledende for den fortsatte udredning (87).

- Endometrietykkelse under 5 mm: Sandsynlighed for malignitet er ringe – der skal normalt ikke foretages yderligere undersøgelser. Ved fornyet blødning tages endometriebiopsi.
- Ved endometrietykkelse over 5 mm er risikoen for endometrie-cancer ca. 20%, og der skal altid tages en histologisk prøve.
- Ved endometrietykkelse over 8-10 mm har mere end 20% endometrie-cancer og 70-80% en fokal proces (enten polyp eller fibrom).
- En endometrietykkelse på over 5 mm findes hos ca. 5% af asymptomatiske postmenopausale kvinder.

Præmenopausalt kan ultralydskanning anvendes til diagnosticering af fibromer og bestemmelse af deres størrelse og lokalisation. I fertil alder har isoleret bestemmelse af endometrietykkelsen ringe diagnostisk betydning, da tykkelsen og udseendet af endometriet ændrer sig gennem cyklus.

Ved metroragi kan endometrietykkelse dog være en hjælp ved udredning af årsagen til blødningen. Fx vil endometriet være breddeøget ved anovulation med høje østrogenkoncentrationer, mens det vil være smalt og atrofisk ved fx pletblødninger under p-pillebehandling.

Vandskanning

Anvendes til at skelne en intrauterin fokal proces fra en ensartet fortykkelse af endometriet. Vandskanning foretages ved at sprøjte sterilt saltvand ind i uterinhulen via et kateter gennem cervikalkanalen og samtidig foretage vaginal ultralydskanning. En fokal proces vil fremstå lys (ekkorrig) omgivet af vandet. Undersøgelsen kan ikke gennemføres hos ca. 20% af postmenopausale kvinder på grund af smerter eller stenose af cervikalkanalen.

Hysteroskopi

Kikkertundersøgelse af uterinkaviteten foretages ofte i universel anæstesi, men små fiberhysteroskoper kan anvendes uden bedøvelse eller i paracervikal blokade, især hos præmenopausale kvinder. Kan suppleres med målrettet biopsi fra suspekterede områder – eller fjernelse af fokale processer.

Metoder til endometriehistologi

Histologisk prøve af endometriet foretages for at udelukke endometrie-cancer eller atypisk hyperplasi af endometriet.

Endometriebiopsi: Via et lille plastickateter gennem cervikalkanalen skabes undertryk, enten ved hjælp af en sprøjte eller et stempel, og der udtages blind biopsi af endometriet. Hos præmenopausale kvinder kan

undersøgelsen i langt de fleste tilfælde foretages uden væsentligt ubehag for patienten, men den kan ikke gennemføres hos 20-30% af postmenopausale kvinder.

Fraktioneret abrasio: Blind »udskrabning« af slimhinden i cervix og corpus uteri udføres traditionelt i fuld anæstesi. Metoden anvendes fortsat til diagnostik af endometriecancer – specielt hvis endometriebiopsi ikke kan gennemføres. Bør i de fleste tilfælde suppleres med hysteroskopi for at udelukke polyp eller fibrom.

Ved endometriecancer er sensitiviteten af fraktioneret abrasio tæt ved 100% (2-6% falsk negative) (55). Endometriebiopsi har næsten den samme sensitivitet som abrasio hos postmenopausale, men måske lidt ringere (91%) hos præmenopausale kvinder. Ved hyperplasi med atypi er den diagnostiske præcision antagelig lidt ringere ved endometriebiopsi (postmenopausal sensitivitet 82%, specificitet 98%) end ved fraktioneret abrasio (42;55;88).

Kolposkopi, biopsi og cervixabrasio (KBC)

Kikkertundersøgelse af livmoderhalsen, cervixskrab (udskrabning af cervikalkanalen med en lille skarp curette) og cervixbiopsi foretages ved atypiske eller suspekterede celler i smear og ved klinisk mistanke om cervixcancer.

Referenceliste

1. Shaw R, Soutter W, Stanton S. *Gynaecology*. Second Edition. Churchill Livingstone; 1997.
2. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 Apr;42(4):629-36.
3. Edmonds DK. Menstrual changes in adolescence. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989 Jun;3(2):329-39.
4. Roche AF. Secular trends in human growth, maturation, and development. *Monogr Soc Res Child Dev* 1979;44(3-4):1-120.
5. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature* 1973 May 11;243(5402):95-6.
6. Mckinley S, Jeffery S, Thompson B. An investigation of the age at menopause. *J Biosoc Sci* 1972;4:161-73.
7. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967 Jan;12(1 Pt 2):77-126.
8. Vollman RF. The menstrual cycle. *Major Probl Obstet Gynecol* 1977;7:1-193.
9. Astrup K, Olivarius NF, Moller S, Gottschau A, Karlsund W. Menstrual bleeding patterns in pre- and perimenopausal women: a population-based prospective diary study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Feb;83(2):197-202.
10. Munster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle – a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 May;99(5):422-9.
11. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004 May;54(502):359-63.
12. Research on the Menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific group. Geneva: World Health Organization; 1996. Report No.: 866.
13. Astrup K, Olivarius NF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Feb;83(2):203-7.
14. Matsumoto S et al. Statistical studies of menstruation: a criticism of the definition of the normal menstruation. *Gumma Journal of Medical Science* 1962;11:294-318.
15. Harlow SD, Ephross SA. Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health. *Epidemiol Rev* 1995;17(2):265-86.
16. Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. *Br J Obstet Gynaecol* 1980 Jul;87(7):603-9.
17. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45(3):320-51.
18. Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM. Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971 Oct;78(10):933-9.
19. Fraser IS, McCarron G, Markham R, Resta T. Blood and total fluid content of menstrual discharge. *Obstet Gynecol* 1985 Feb;65(2):194-8.
20. Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB, Turnbull AC. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1977 Oct;84(10):763-8.
21. Crosignani PG, Vegetti W. A practical guide to the diagnosis and management of amenorrhoea. *Drugs* 1996 Nov;52(5):671-81.
22. Munster K, Helm P, Schmidt L. Secondary amenorrhoea: prevalence and medical contact--a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 May;99(5):430-3.
23. UpToDate. Putting Clinical Information Into Practice. www.uptodate.com 2007.
24. O'Brien S, Cameron L, Maclean A. *Disorders of the Menstrual Cycle*. London: RCOG; 2000. p. 346-67.

25. Balen A, Conway G, Homburg R, Legro R. Polycystic Ovary Syndrome - A Guide to Clinical Management. Taylor & Francis; 2005.
26. ESHRE Workshop Group. HRU 2003;9:263-74.
27. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004 Jan;103(1):181-93.
28. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Madsbad S. Polycystisk ovariesyndrom. Nyere patofysiologiske iagttagelser--behandlingsmæssige konsekvenser. *Ugeskr Laeger* 2005 Aug 22;167(34):3147-51.
29. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
30. DSOG-guidelines. Polycystisk ovariesyndrom. Første udkast. Sept. 2004. http://www.dsog.dk/files/PCOS/PCOS_guidelineudkast_150804.pdf. 2004.
31. Allen DG, Correy JF, Marsden DE. Abnormal uterine bleeding and cancer of the genital tract. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990 Feb;30(1):81-3.
32. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Aug 1;149(7):788-93.
33. Rees MC, Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Menstrual blood loss: Measurement and clinical correlates. *Research and Clinical Forums* 4, 69-80. 1989.
34. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995 Jun;85(6):977-82.
35. DSOG-guideline. Blødningsforstyrrelser. 2003: [http://www.dsog.dk/blødningsforstyr/guidelineMenorrhagia150603\(w\).htm](http://www.dsog.dk/blødningsforstyr/guidelineMenorrhagia150603(w).htm) 2007.
36. Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding. The National Health Committee (New Zealand): http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?&GuidelineID=32 2007.
37. Prodigy Guidance - Menorrhagia (1998-2005): <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Menorrhagia> 2007.
38. National Evidence-Based Clinical Guidelines (RCOG).1998. The initial Management of Menorrhagia: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=698> 2007.
39. DSOG-guideline.www.dsog.dk/blødningsforstyr/gestagenspiralen150603w.htm 2003.
40. Nye kræfttilfælde. Sundhedsstatistik. http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik/Kraeft/Kraeft_2.aspx?lang=da Sundhedsstyrelsen 2007.
41. DSOG-guideline.: www.dsog.dk/blødningsforstyr/Metrorrhagiguide17juniw.htm 2003.
42. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000 Oct 15;89(8):1765-72.
43. Schacke E, Nilas L. Blødningsforstyrrelser i fertil alder. *Rationel Farmakoterapi*. 4-4-2002. Institut for Rationel Farmakoterapi.
44. Damsbo N, Bjerrum P, Bro F, Poulsen E, Wilken-Jensen C. *Gynækologi i almen praksis*. København: Munksgaard; 2005.
45. DSOG-guideline. Postmenopausal blødning uden HRT: www.dsog.dk/blødningsforstyr/Guidelinepostmenopausal%20uden%20HRT150603w.htm - 58k 2007.
46. DSOG-guideline. 2003.Postmenopausal blødning hos kvinder uden hormonbehandling: <http://www.dsog.dk/blødningsforstyr/baggrundpostmenopausalblødning1506.03.htm-33k> 2007.
47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of Post-Menopausal Bleeding. 2002: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/61/index.html> 2007.
48. Granberg S, Ylostalo P, Wikland M, Karlsson B. Endometrial sonographic and histologic findings in women with and without hormonal replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1997 May;27(1):35-40.

49. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 Feb;102(2):133-6.
50. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1488-94.
51. DSOG-guidelines. Risiko for hyperplasi eller endometriecarcinom ved blødningsforstyrrelser. 2003: <http://www.dsog.dk/bloedningsforstyr/Guideline%20-%20Hyperplasi%2015.juni%202003%20Fw.htm> 2007.
52. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraad J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000 Sep 9;356(9233):881-7.
53. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995 Mar;56(3):376-81.
54. Parazzini F, La VC, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991 Apr;41(1):1-16.
55. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002 Mar;109(3):313-21.
56. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 May;7(5):315-21.
57. Gull B, Carlsson S, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000 Mar;182(3):509-15.
58. Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 Sep;100(9):832-8.
59. Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997 Mar;55(3):131-7.
60. Endrikat J, Dusterberg B, Ruebig A, Gerlinger C, Strowitzki T. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low-dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. *Contraception* 1999 Nov;60(5):269-74.
61. Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, Lemgruber M, de Andrade RP, et al. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998 Sep;3(3):113-20.
62. Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol and either 150 micrograms desogestrel or 75 micrograms gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998 Dec;3(4):179-89.
63. Zichella L, Sbrignadello C, Tomassini A, Di LA, Montoneri C, Zarbo G, et al. Comparative study on the acceptability of two modern monophasic oral contraceptive preparations: 30 microgram ethinyl estradiol combined with 150 microgram desogestrel or 75 microgram gestodene. *Adv Contracept* 1999;15(3):191-200.

64. Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of desogestrel, gestodene, and other factors on spotting and bleeding. *Contraception* 1996 Feb;53(2):85-90.
65. Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002032.
66. Krettek JE, Arkin SI, Chaisilwattana P, Monif GR. Chlamydia trachomatis in patients who used oral contraceptives and had intermenstrual spotting. *Obstet Gynecol* 1993 May;81(5 (Pt 1)):728-31.
67. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):389-95.
68. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002 Sep;100(3):585-93.
69. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2347-54.
70. Porter C, Rees MC. Bleeding problems and progestogen-only contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002 Oct;28(4):178-81.
71. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998 Dec;58(6 Suppl):99S-107S.
72. Johansen JR, Andersen JS, Dupont M, Hindsberger C, Obel EB. Gener og komplikationer efter spiraloplaegning foretaget i almen praksis. *Ugeskr Laeger* 2004 Sep 6;166(37):3190-4.
73. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 Aug;97(8):690-4.
74. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994 Jan;61(1):70-7.
75. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 May;104(5):614-6.
76. Gambrell RD, Jr., Bagnell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Jul 15;146(6):696-707.
77. Perry W, Wiseman RA, Cullen NM. Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over three years in postmenopausal women. 1. Clinical aspects and endometrial histology. *Gynecol Endocrinol* 1998 Apr;12(2):109-22.
78. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Menopause Study Group. Obstet Gynecol* 1994 May;83(5 Pt 1):686-92.
79. Nand SL, Webster MA, Baber R, O'Connor V. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *The Ogen/Provera Study Group. Obstet Gynecol* 1998 May;91(5 Pt 1):678-84.
80. Magos AL, Brincat M, Studd JW, Wardle P, Schlesinger P, O'Dowd T. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progesterone therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985 Apr;65(4):496-9.
81. Coleman DV, Poznansky JJ. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings and medicolegal implications. *Cytopathology* 2006 Jun;17(3):127-36.
82. Giard RW, Blok P. [Cervical smears unsuitable for exclusion of cervical carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Jan 8;144(2):86-7.
83. Giard RW. False-negative rate of cervical cytology: sense and sensitivity. *Diagn Cytopathol* 2001 Nov;25(5):275-7.

-
84. Mitchell H, Medley G, Giles G. Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *BMJ* 1990 Jun 23;300(6740):1622-6.
 85. Van den BT, Vandendael A, Wranz PA, Lombard CJ. Cervical cytology in menopausal women at high risk for endometrial disease. *Eur J Cancer Prev* 1998 Apr;7(2):149-52.
 86. Dutch College of General Practitioners. NHG Practice Guideline "Vaginal bleeding". <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/guidelines2/E28.htm>. 2004.
 87. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Feb;188(2):401-8.
 88. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an 'insufficient' Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Oct;78(9):810-2.

Egne noter
