

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

for forandringer i blødningsepisoder afhængig af regelmæssighed/uregelmæssighed af cyklus og af IUD.

Der er ikke almen enighed om definitionen på pletblødninger [4, 6, 10]. Der har ikke tidligere været publiceret data om hyppigheden af pletblødninger hos præ- og perimenopausale kvinder.

### Konklusion

Blødningsmønsteret hos kvinder i slutningen af den fertile periode er karakteriseret ved uregelmæssig cyklus med øget inter- og intraindividuel variation i blødningsstyrken og blødningslængden inkl. forøget hyppighed af pletblødninger og langvarige blødninger. Dysfunktionelle blødningsforstyrrelser (DUB) er en meget hyppigt anvendt betegnelse for blødningsforstyrrelser i slutningen af den fertile periode. Vi anbefaler en langt mere restriktiv brug af denne betegnelse. I kliniske vejledninger om behandling af blødningsforstyrrelser bør man være opmærksom på de normale ændringer i blødningsmønsteret hos perimenopausale kvinder.

Korrespondance: Karen Astrup, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Panum Institutet, Københavns Universitet, DK-2200 København N.  
E-mail: k.astrup@dadlnet.dk

Antaget: 14. maj 2004

Acknowledgments: We thank *Lise Bergsøe* and *Martin Eeg* for technical support, and The Danish Research Foundation for General Practice for funding.

This article is based on a study first reported in the *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:197-202.

### Litteratur

1. Vollmann RF. The menstrual cycle. Philadelphia: WB Saunders, 1977.
2. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the premenopause. *Maturitas* 1981;3:249-64.
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1992;4:37-46.
4. Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002;9:32-40.
5. Chimbira TH, Anderson ABM, Turnbull AC. 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;87:603-9.
6. Johannes CB, Crawford SL, Longcope C et al. Bleeding patterns and changes in the perimenopause: a longitudinal characterization of menstrual cycles. *Clin Consult Obst Gyn* 1996;8:9-20.
7. Belsey EM, Pinol AP. Menstrual bleeding patterns in untreated women. Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. *Contraception* 1997;55:57-65.
8. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertility* 1967;12:77-126.
9. Münster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in menstrual cycle – a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:422-9.
10. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34:253-60.

## Hyppigheden af postmenopausale blødninger – sekundærpublikation

Alment praktiserende læge Karen Astrup & forskningslektor Niels de Fine Olivarius

Københavns Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis i København

### Resumé

**Introduktion:** Formålet med studiet var at undersøge hyppigheden af spontant forekommende postmenopausale blødninger i befolkningen, idet hyppigheden heraf ikke er kendt.

**Materiale og metoder:** I alt 2.000 tilfældigt udvalgte 45-54-årige kvinder i Danmark fik tilsendt et spørgeskema, som 1.616 kvinder besvarede. Af disse kunne 1.059 kvinder med naturlige gynækologiske forhold indgå i et prospektivt studie, hvor kvinderne dagligt registrerede deres blødningsforhold gennem et år. I alt 951 (89,8%) kvinder gennemførte et års blødningsregistrering. Heraf var 271 kvinder postmenopausale.

**Resultater:** Af de 271 postmenopausale kvinder havde 29 kvinder (10,7%, konfidensinterval (CI) 7,3-15,0) én eller flere spontant opståede postmenopausale blødninger. Incidensen af kvinder med blødning var stærkt korreleret til tiden fra menopause

( $p = 0,0001$ ), med en incidens på 409 pr. 1.000 kvindeår (218 pr. 1.000-771 pr. 1.000) umiddelbart efter de første 12 måneders amenoré efter menopause faldende til 42 pr. 1.000 (17 pr. 1.000-102 pr. 1.000) mere end tre år efter menopause.

**Diskussion:** Undersøgelsens resultater viser, at fornyet blødning er uhyre almindeligt i tiden efter de 12 måneders amenoré, som i øjeblikket definerer, at menopause er indtrådt. Blødningshyppigheden falder til lave værdier mere end tre år efter menopause. Det foreslås, at den nuværende grænse for malignitetsudredning i alle tilfælde af postmenopausal blødning ændres fra 12 måneders amenoré til 24 måneders amenoré.

Menopause betyder det endelige ophør af menstruationsblødninger. Den finder sted på tidspunktet for den sidste menstruation, som defineres retrospektivt efter 12 måneders amenoré [1]. Blødning, som optræder efter mere end 12 måneders amenoré, defineres som postmenopausal blødning (PMB) [1]. En grundig undersøgelse anbefales i alle tilfælde af PMB for at udelukke malignitet [1-3].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Den nuværende definition af tidspunktet for menopausen er fastsat pr. konvention og ikke på baggrund af blødningsdata. Pålidelige data om hyppigheden af fornyet blødning efter 12 måneders amenoré, defineret som PMB, har endnu ikke været publiceret.

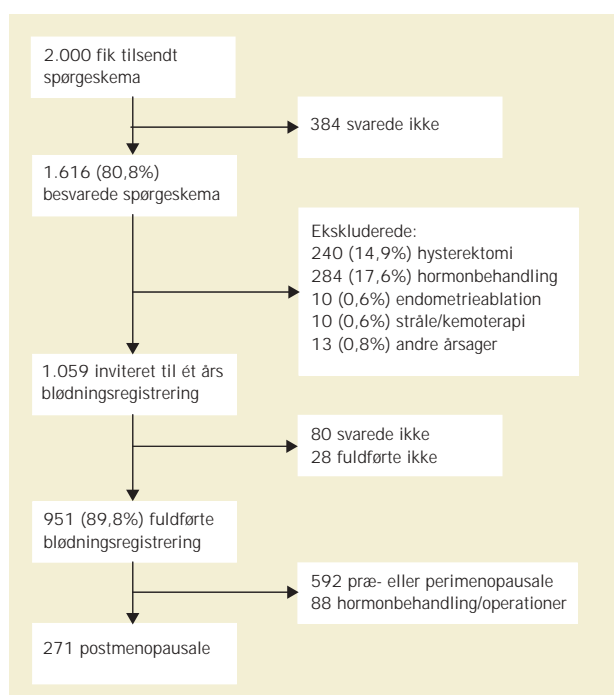
I denne undersøgelse vises incidensen af PMB hos en tilfældig udvalgt gruppe af 45-54-årige kvinder i Danmark.

### Materiale og metoder

I alt 2.000 kvinder, der var født i Danmark, og som den 1. januar 1996 var i alderen 45-54 år, blev tilfældigt udvalgt via Det Centrale Personregister. De modtog i november 1995 et spørgeskema mhp. deltagelse i et års daglig registrering af blødningsdata det følgende år (1996) (Figur 1). De blev spurgt om gynækologisk anamnese inkl. tidspunktet for seneste blødning, medicinsk behandling, rygning, højde, vægt og selv-vurderet helbred.

Kvinderne kunne ikke deltage i blødningsregistreringen, hvis de ikke havde naturlige gynækologiske forhold (Figur 1). I alt 1.059 kvinder blev inviteret til at deltage, af disse gennemførte 951 et års registrering af blødningsdata. De modtog en kalenderdagbog hver tredje måned, hvori de daglig skulle registrere deres blødninger på følgende måde: 0: ingen blødning; x: brunt udfåd/pletblødning; xx: let blødning; xxx: middel blødning; xxxx: kraftig blødning; xxxxx: voldsom blødning. Eventuel indtagelse af p-piller eller hormonbehandling skulle indføres i kalenderen tillige med dato og årsag til lægebesøg »angående underlivet«.

Af de 951 kvinder, som deltog i blødningsregistreringen,



Figur 1. Flowskema.

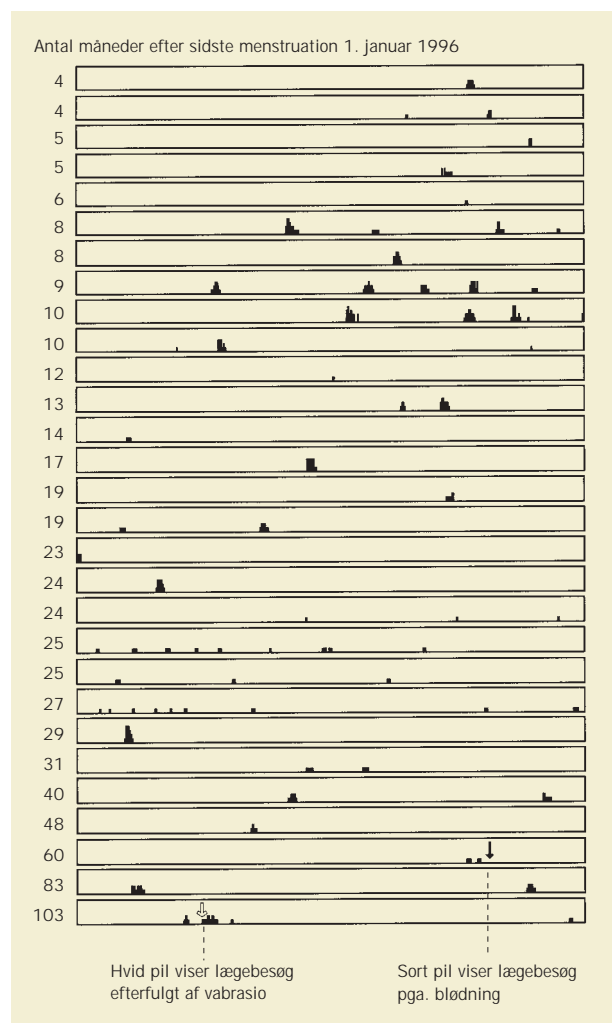
blev 88 ekskluderet pga. hormonbehandling eller gynækologiske operationer i løbet af registreringsåret. I alt 592 kvinder var endnu ikke postmenopausale (der blev registreret spontan blødning inden for 12 måneder efter deres sidste blødning oplyst på det initiale spørgeskema). Antallet af registrerende postmenopausale kvinder blev således 271.

### Etiske Regler

Undersøgelsen er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner, og forsøgsprotokollen var i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen.

### Statistik

Alle positive registreringer, fra et til fem krydser, blev betragtet som blødning. To blødningsepisoder blev arbitrært defineret som uafhængige, hvis de var adskilt af mindst tre dage uden blødning. Kvinderne blev stratificeret efter tiden fra



Figur 2. Blødningsmønstre hos 29 kvinder med postmenopausal blødning i registreringsåret 1996. Registreringsåret begynder den 1. januar ved boksens venstre side og slutter den 31. december ved boksens højre side. Dage med blødning er illustreret med vertikale linjer, hvis højde svarer til blødningsstyrken.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

deres sidste blødning til den 1. januar 1996 ( $\leq 12$  måneder,  $>12-24$  måneder,  $>24-36$  måneder,  $>36$  måneder). En multiplikativ Poisson-model blev brugt til at beskrive effekten af fem kovariater på incidensen af PMB: fødselsår, tid siden menopausen, *body mass index* (BMI), selv vurderet helbred og rygning. Incidensen af PMB blev beregnet i en Poisson-model ud fra antallet af kvinder med mindst en PMB i 1996 og den samlede observationstid fra den 1. januar 1996 til den første blødning eller til den 31. december 1996. For kvinder, som havde deres sidste menstruation i 1995, blev observationstiden ikke beregnet fra den 1. januar 1996, men først fra udløbet af de 12 måneders amenoré efter sidste menstruation.

### Resultater

Gennemsnitsalderen på de 271 postmenopausale kvinder var 52,5 år (standarddeviation (SD) 2,2) den 1. januar 1996, og medianalderen for menopausen var 49 år.

Niogtyve (10,7%) kvinder registrerede i alt 71 blødnings-episoder med en medianlængde på tre dage (1-10 dage) (Figur 2). Seksten kvinder havde mere end en blødnings-episode. Den beregnede incidens af kvinder med PMB var 134 pr. 1.000 kvindeår. Hos 15 af de 29 kvinder fandt den første blødning sted i året umiddelbart efter de første 12 måneders amenoré efter menopausen.

Incidensen af kvinder med PMB falder med tiden siden menopausen ( $p = 0,0001$ ) (Tabel 1), og blødningsepisoderne synes at blive mindre med tiden fra menopausen (Figur 2).

Der var ikke statistisk signifikant sammenhæng imellem incidensen af PMB og kvindens alder ( $p = 0,06$ ), BMI ( $p = 0,76$ ), rygning ( $p = 0,49$ ) eller selv vurderet helbred ( $p = 0,13$ ). Kun to af kvinderne med PMB kontaktede deres læge i løbet af registreringsåret. Blødningerne indtraf henholdsvis fem og otte år efter menopausen (Figur 2). Der blev ikke diagnosticeret malignitet hos nogen af dem (den ene oplyste, at hun fik foretaget vabratio, den anden anførte, at blødningen skyldtes atrofisk vaginalslimhinde). Vi har ingen oplysninger om, hvorvidt der senere er blevet diagnosticeret malignitet hos nogen af de 29 med PMB.

### Diskussion

Mens det er indlysende, hvornår menarchen indtræder, nem-

lig med den første menstruationsblødning i en kvindes liv, er tidspunktet for menopausen langt vanskeligere at fastslå. De fleste kvinder vil opleve en periode på 4-6 år før menopausen, hvor der optræder uregelmæssig cyklus med kortere og specielt længere intervaller [4]), men hverken kliniske tegn eller biokemiske markører kan anvendes til at fastslå, hvorvidt en given blødning er den sidste, eller der måtte komme flere. Derfor defineres menopausetidspunktet retrospektivt efter en vis periode med amenoré, og blødninger, der måtte opstå herefter, defineres følgelig som PMB. Mens nogle forfattere [5-8] har anvendt perioder på kun 3-6 måneders amenoré, er anvendelsen af 12 måneders amenoré den mest udbredte, ligesom denne grænse anvendes af WHO [1]. Imidlertid er denne tidsgrænse vedtaget uden kendskab til data om den »normale« forekomst af fornyet blødning efter perioder med amenoré hos perimenopausale kvinder.

I denne undersøgelse vises det, at den spontane forekomst af fornyet blødning er hyppig, specielt i det første år efter de 12 måneders amenoré.

### Styrker og begrænsninger

En prospektiv registrering af vaginale blødningsepisoder, hvor kvinderne daglig registrerer deres blødningsforhold ved hjælp af en kalenderdagbog, som det er brugt i denne undersøgelse, giver formentlig det mest nøjagtige grundlag for vurdering af kvinders blødning. Deltagerne var tilfældigt udvalgt og den initiale svarprocent var høj (80,8%). Af de kvinder, der kunne indgå i blødningsregistreringen, fuldførte 89,8% et års daglig registrering af blødningsdata.

Undersøgelsen har også begrænsninger. Tidspunktet for menopausen var baseret på kvindernes egne oplysninger om tidspunktet for sidste menstruation før starten af registreringsåret. Imidlertid plejer danske kvinder at føre regnskab med deres blødninger, ikke mindst i denne aldersgruppe, hvor uregelmæssigheder er almindelige. Den anførte sidste menstruation kan i sig selv have været en PMB. Dette ville i så fald underestimere incidensen af PMB.

### Resultater i forhold til andre studier

Den samlede årlige incidens af PMB var 134 pr. 1.000 kvindeår for kvinder i alderen 45-54 år. Dette er ca. ti gange højere end

Tabel 1. Incidens af kvinder med postmenopausale blødninger i 1996.

| Menopausen indtrådt, årstal | Antal kvinder med blødning | Antal kvinder i alt | Total observationstid, år | Årlig incidens af kvinder med blødning, n pr. 1.000 personår <sup>a</sup> |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|---|
| 1995                        | 10                         | 56                  | 25,8                      | 409 (218-771)   |
| 1994                        | 7                          | 42                  | 37,5                      | 192 (90-408)  |
| 1993                        | 7                          | 42                  | 36,3                      | 198 (93-422)  |
| 1992 eller før              | 5                          | 126                 | 122,7                     | 42 (17-102)   |
| Uoplyst                     | 0                          | 5                   | 5                         | 0   |
| I alt                       | 29                         | 271                 | 227,3                     | 134 (93-195)  |

a) Data er antal med 95% konfidensinterval i parentes.

den indirekte beregnede incidens af PMB i et svensk studie, hvor den årlige incidens af PMB var 14,6 pr. 1.000 for kvinder under 50 år og 12,7 pr. 1.000 for kvinder i alderen 50-54 år [9]. Dette er ikke overraskende, da incidenserne i det pågældende studie var beregnet ud fra en stærkt selekteret gruppe kvinder, nemlig antallet af kvinder med PMB undersøgt på den pågældende landsdels gynækologiske klinik i forhold til et estimeret antal af postmenopausale kvinder i landsdelen i de respektive aldersgrupper.

I *Treloars* studie [4] registrerede 5-10% af kvinderne yderligere blødning efter 360 dages amenoré, uden at dette tilsyneladende var forbundet med sygdom [10]. Undersøgelsen gav imidlertid ikke pålidelige estimater af disse blødningsepisoder i befolkningen.

Eftersom ophøret med blødninger i slutningen af den fertile periode er en proces, som strækker sig over flere år med stor variabilitet i cykluslængderne [4], er det sandsynligt, at den høje incidens af PMB lige efter de første 12 måneders amenoré, der blev fundet i denne undersøgelse (409 pr. 1.000), faldende med tiden efter menopausen (til 42 pr. 1.000 mere end tre år efter menopausen) er et udtryk for en normal fysiologisk proces. Selv om konfidensintervallerne i de beregnede incidenser er store, tyder resultaterne på, at fornyet blødning er meget mere almindelig end hidtil antaget specielt i året efter de første 12 måneders amenoré, som i øjeblikket anvendes som definition på, at menopausen er indtrådt.

### Postmenopausal blødning og malignitet

Den altovervejende grund til fokusering på PMB i gældende retningslinjer er den høje forekomst af malignitet i tilfælde af PMB, der er fundet i de fleste studier. I de seneste større studier varierer forekomsten fra 8% til 17,5% [2, 6, 9, 11, 12]. Langt hyppigst drejede det sig om endometrie-cancer. Cervixcancer fandtes i 0,8-4,4% af tilfældene [2, 9, 11]. Disse høje tal er imidlertid stærkt påvirket af selektionsbias, idet patientmaterialet hovedsagelig bestod af ældre kvinder, der var henvist til hospitalsklinikker pga. PMB.

Incidensen af endometriecancer stiger med alderen, og den er meget lav før menopausen. Incidensen varierer globalt med de højeste incidenser i Nordamerika og Europa [13]. I Danmark forekom den højeste incidens i 1996 i aldersgruppen 70-74 år (1,06 pr. 1.000) [14, 15]. Incidenserne i aldersgrupperne 45-49 år og 50-54 år var hhv. 0,12 pr. 1.000 og 0,29 pr. 1.000.

Når man sammenligner den høje årlige incidens af PMB i det første år efter de første 12 måneders amenoré, som er fundet i denne undersøgelse, med den meget lave incidens af corpuscancer i Danmark i aldersgruppen 45-54 år, er den statistiske sandsynlighed for, at en af disse episoder af tidlig PMB skyldes corpuscancer, ekstremt lav. I retningslinjer bør der tages hensyn til sandsynligheden for malignitet i den vanskelige balance mellem risikoen for at overse alvorlig sygdom og konsekvenserne af anbefalingerne for befolkningen. Selv i et land

som Danmark med relativ høj incidens af corpuscancer, synes det at være for vidtrækkende med de nuværende anbefalinger, hvor alle kvinder med fornyet blødning efter mere end 12 måneders amenoré i slutningen af den fertile periode skal udredes for malignitet. En skæringslinje på 24 måneders amenoré ville være mere passende, således at ikke alle kvinder med blødning før dette tidspunkt skulle undersøges for malignitet, men at det i stedet beroede på et individuelt klinisk skøn, sådan som det er tilfældet i øjeblikket ved blødning før den nuværende skæringslinje på 12 måneder.

Korrespondence: *Karen Astrup*, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Panum Institutet, Københavns Universitet, DK-2200 København N. E-mail: k.astrup@dadlnet.dk

Antaget: 14. maj 2004

Acknowledgments: We thank *Susanne Møller* og *Adam Gottschau* for statistical advice, and *Willy Karlslund*, *Martin Eeg*, *Lise Bergsøe* and *Charlotte Bækdah* for technical support.

This article is based on a study first reported in the *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83:203-7.

### Litteratur

- World Health Organisation. Research on the menopause in the 1990s. World Health Organization Technical Report Series 866. Geneva: World Health Organization, 1996.
- Gerber B, Krause A, Kuelz T et al. Vaginisonographie in der Abklärung von postmenopauseblutungen. *Zentralblatt Gynäkologie* 1999;121:143-8.
- Wagman H. Post-menopausal bleeding. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988;2:355-62.
- Treloar AE. Menstrual cyclicity and the premenopause. *Maturitas* 1981;3:249-64.
- Stanford JL, Hartge P, Brinton LA et al. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chron Dis* 1987;11:995-1002.
- Ferrazzi E, Torri V, Trio D et al. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:315-21.
- Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1271-6.
- Bengtsson C, Lindquist O, Redvall L. Menstrual status and menopausal age of middle-aged Swedish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:269-75.
- Gredmark T, Kvint S, Havel G et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:133-6.
- Wallace RB, Sherman BM, Bean JA et al. Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1021-4.
- Karlsson B, Granberg S, Wikland M et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.
- Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G et al. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;24:157.
- Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications, (Lyon) 1992;120:45-173.
- Cancer incidence in Denmark. 5. udg. 1995. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
- Statistisk Årbog. København: Danmarks Statistik, 1997.