

Menopause og overgangsalder

Inger Øverlie (overlie.inger@gmail.com) Medicus Oslo as

Ingrid Baasland (ingrid.baasland@ntnu.no) Baasland-klinikken og ISM, NTNU

Nora Johansen (nora.johansen@sshf.no) Avd. for obstetrikk og gynekologi ved SSHF Arendal

Kristin Offerdal

Åshild Bjørnerem (ashild.bjornerem@uit.no) Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning, OUS og IKM, UiT

ICD-10

N95 Forstyrrelser i klimakterium og senere

N95.1 Tilstander i forbindelse med klimakterium og menopause

N95.3 Tilstander i forbindelse med kunstig menopause

N95.8 Andre spesifiserte forstyrrelser i klimakterium og senere

N95.9 Uspesifiserte forstyrrelser i klimakterium og senere

Anbefalinger

Vi *anbefaler* individuell vurdering og behandling til kvinner med plager i overgangsalderen

Vi anbefaler transdermal fremfor peroral østrogen ved betydelig økt risiko for

tromboembolisk sykdom.

Vi *anbefaler* lavest mulig dose mhp symptomfrihet og kombinasjon østrogen/gestagen ved intakt uterus.

Vi *anbefaler* MHT til kvinner med tidlig menopause eller prematur ovarialsvikt, minst til forventet menopausealder dersom ingen kontraindikasjoner

Vi *foreslår* at risiko-nytte forholdet er fordelaktig for MHT dersom behandlingen starter mindre enn 10 år etter menopause og før 60-års alder

Vi *foreslår* at MHT har positive effekter på livskvalitet, søvn, bentetthet, brudd, hjerte- og karsykdom, samt reduserer risikoen for diabetes og total mortalitet

Vi *fraråder* MHT til kvinner med brystkreft, kjente/suspekte østrogensensitive maligne tilstander, vaginalblødning av ukjent årsak, aktuell venøs tromboembolisme (VTE) eller koronar hjertesykdom, aktiv leversykdom eller porfyria cutanea tarda

Vurdering av dokumentasjonen

- Effekt på typiske symptomer og blødningsforstyrrelser: God
- Positiv effekt på surrogatparametre for kardiovaskulær sykdom og osteoporoserisiko: God
- Sekundæreffekter (CVD, frakturer, cancer): Stort antall epidemiologiske studier med tydelige tendenser til effekt
- Sekundærprofylakse ved koronarsykdom: Ingen effekt i en enkelt randomisert studie. Overbevisende gunstig effekt i minst fem ikke-randomiserte studier

Søkestrategi

NAMS (North American Menopause Society) <https://www.menopause.org/>

EMAS (European Menopause and Andropause Society) <http://www.emas-online.org/>
NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) <https://www.nice.org.uk/>
SFOG (Svensk Förening for Obstetrik och Gynækologi) <https://www.sfog.se/start/>
DFOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) <http://www.dsog.dk/>
IMS (International Menopause Society) <https://www.imsociety.org/>
UpToDate, Cochrane, ESHRE

Definisjon menopause

Menopause defineres som opphør av menstruasjon – siste menstruasjon, bestemmes retrospektivt, etter 12 mnd. uten blødning, og skyldes ovarial svikt. Det finnes ingen blodprøve som kan predikere tidspunkt for menopause. Gjennomsnittsalder er 52-53 år.

Perimenopause er perioden hvor de første tegnene på menopause begynner å vise seg og hvor menstruasjonene er uregelmessige med eller uten plager og ender 12 måneder etter siste menstruasjon.

Perioden kaldes også overgangsalder.

Postmenopause er tiden etter siste menstruasjon med eller uten symptomer.

Tidlig menopause er menopause fra 40 til 45 år.

Prematur ovarialinsuffisiens er menopause før 40 år. Se [Prematur ovarialinsuffisiens](#)

Forekomst av plager i overgangsalderen

- Vasomotoriske plager varer i gjennomsnitt 7,4 år (1)
- Uregelmessig menstruasjon er hyppigste symptom, opptil 10 % opplever fortsatt regelmessig menstruasjon frem til menopause. 10-25 % har hetetokter premenopausal
- Ved menopause vil 80-85 % ha hetetokter, 30 % i uttalt grad. Forsvinner oftest i løpet av fem år, 10 % har hetetokter etter 10 år. Ikke holdepunkt for at MHT vil utsette menopauseplager til senere

Risikofaktorer for tidligere menopause

- Genetisk
- Røyking reduserer gjennomsnittsalder for menopause med ca 2 år
- Medikamenter (cytostatika)
- Hysterektomi, ooforektomi
- Stråleterapi
- Alkohol
- Underernæring

Diagnostikk

- Anamnesen viktigst
- Hormonell utredning sjelden nødvendig
- Prematur menopause/prematur ovarialinsuffisiens (< 40 år) bør utredes av gynekolog

Differensialdiagnoser

- Hyperthyreose
- Hypothyreose

- Carcinoid
- Leukemi
- Arytmier
- Feokromocytom
- Søvnproblemer av andre årsaker
- Medikamentbivirkninger
- Angst

Menopausal hormonbehandling (MHT)

Vi bruker begrepet MHT både om hormonbehandling som symptomlindring ved naturlig menopause og som hormonell substitusjon ved prematur menopause. Andre mye brukte begrep er HRT (hormone replacement therapy og HT (hormone therapy).

Det er kvinnens subjektive overgangsplager, og hennes opplevelse av hvordan symptomene påvirker livskvaliteten som avgjør om hun skal tilbys behandling. Ved rådgivning om MHT bør det også gis råd om helsefremmende livsstil, som røykeslutt og regelmessig fysisk aktivitet.

MHT på blå resept?

Naturlig menopause gir ikke rett til MHT på blå resept, men det kan søkes HELFO på individuelt grunnlag, paragraf 3 ved særlig uttalte plager (> 6 hetetokter/dag, hvorav minst en varer > 15 min, residiverende UVler). MHT ved menopause som følge av sentral svikt i hypothalamus eller hypofyse samt ved menopause som følge av eggstokksvikt (BSOE, kreftbehandling, POI) før naturlig menopause er forhåndsgodkjente for blå resept på paragraf 2.

Systemisk MHT

Indikasjoner

- Overgangsplager som gir redusert livskvalitet
- Hetetokter
- Blødningsforstyrrelser
- Plager som søvnforstyrrelser, hjertebank o.l.)
- Risiko for osteoporose ved menopause før 45 år
- Eget ønske – vurdere fordeler og ulemper

Kontraindikasjoner mot systemisk HT

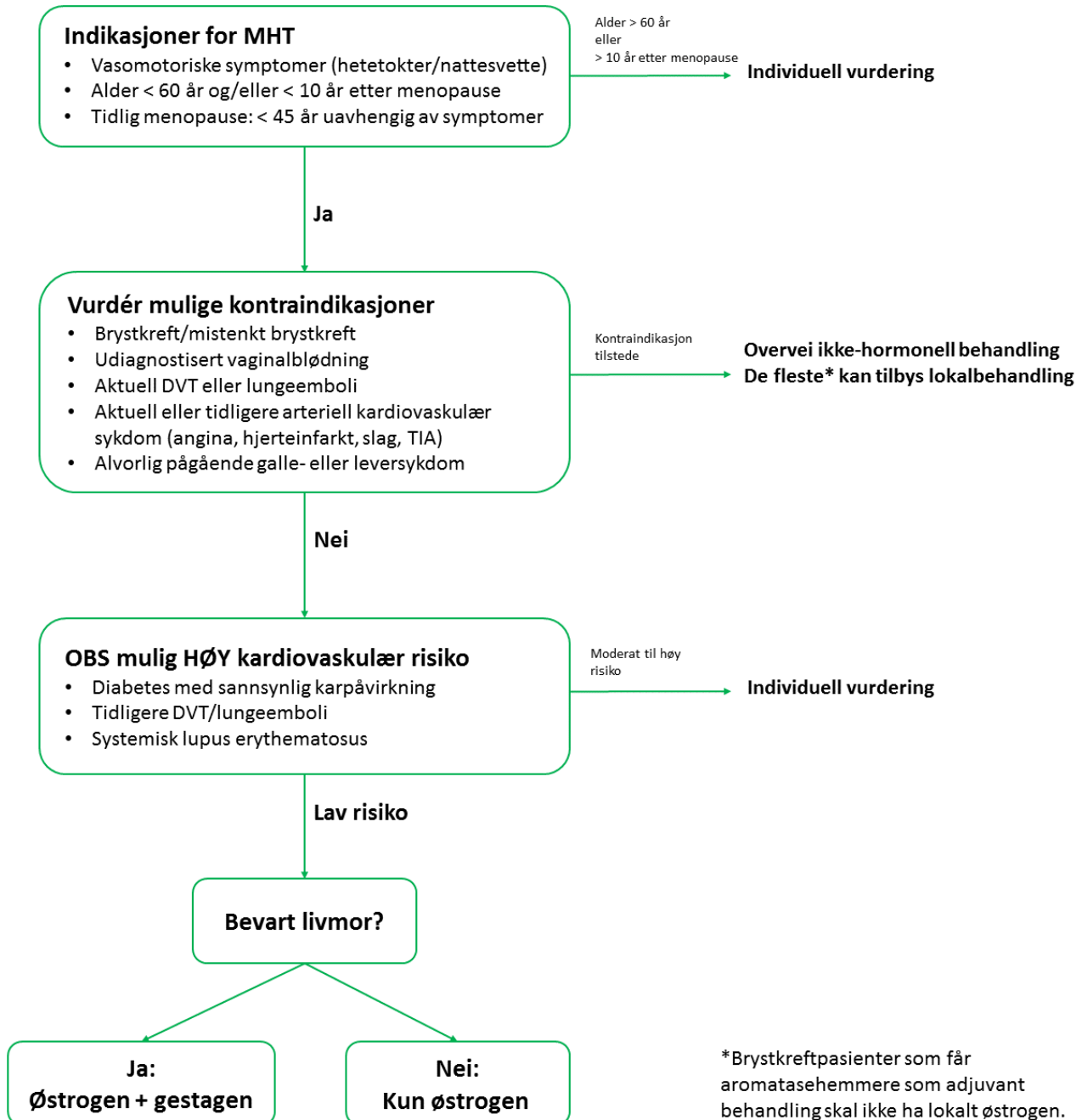
Generelt **bør ikke MHT gis** til kvinner med:

- Pågående, tidligere eller suspekt brystkreft (familiær brystkreft er ikke kontraindikasjon)
- Kjente eller suspekke østrogensensitive maligne tilstander
- Vaginalblødninger av ukjent årsak/mistenkt endometriecancer
- Aktuell venøs tromboemboli (VTE)
- Tidligere eller aktiv angina eller hjerteinfarkt
- Aktiv leversykdom
- Porfyrria cutanea tarda (absolutt kontraindikasjon)

Forsiktighet bør vises hos kvinner med:

- Diabetes med mulig karpåvirkning
- Tidligere VTE, eller økt risiko for VTE
- Galleblæresykdom
- Tidligere endometriecancer
- Visse andre tilstander (østrogenbehandling kan forverre astma, epilepsi, migrene, SLE, leverhemangiom og demens, og bør derfor brukes med forsiktighet ved disse tilstandene)

Flytskjema for systemisk MHT



Oppstart med MHT

Preparat, behandlingsregime, dosering og varighet bør individualiseres i samråd med kvinnen. Man bør ta hensyn til bivirkninger, sikkerhetsinformasjon samt kvinnens helserisiko og personlige preferanser. Tabell 1 viser alle aktuelle behandlingsalternativer i Norge.

- Kvinner med livmor skal ha gestagen som endometriebeskyttelse
- Sekvensiell behandling anbefalespremenopausal og inntil ca ett år etter sist menstruasjon
- Transdermale østrogenpreparater er fordelaktig, spesielt ved økt risiko for kardiovaskulær, metabolsk- eller leversykdom eller økt risiko for trombose
- Ved naturlig menopause start med laveste mulige effektive dose

Ved første konsultasjon

- Kartlegg indikasjoner, eventuelle kontraindikasjoner og gjør en risiko-nyttevurdering
- Spør om de er seksuelt aktive og kartlegg behov for utredning/behandling
- Ta opp livsstil, som røyk, vekt og fysisk aktivitet
- Kvinnen anbefales å følge screeningprogrammene for bryst og livmorhals
- Blodtrykkskontroll
- Gynekologisk undersøkelse ved indikasjon (anbefales ved første besøk, alternativt etter seks måneder)
- Compliance avhenger av kvaliteten på informasjonen som er gitt på første konsultasjon

Oppfølging ved MHT

- Første oppfølging etter oppstart med MHT bør skje etter tre måneder, kan gjøres på telefon. Gynekologisk undersøkelse dersom uregelmessige blødninger.
- Kontroll med risiko vs nyttevurdering med ett til to års intervaller.
- Dose, behandlingsregime og administrasjonsform justeres etter behov og ved stigende alder og endret risikoprofil hos kvinnen.
- Bytte mellom preparater kan være aktuelt

Varighet av MHT

- Det er ikke lenger restriksjoner på behandlingsvarighet, men det bør alltid være en klar indikasjon for videreføring av MHT, hvor målet er bedre livskvalitet.
- Ved alder > 60 år bør avgjørelsen om videre behandling tas individuelt etter vurdering av risiko, vedvarende symptomer, forebygging av brudd og livskvalitetsaspekter.
- Kvinner med prematur eller tidlig menopause bør fortsette MHT minst fram til alder for naturlig menopause (ca 52-53 år), og lengre ved behov.

Seponering av MHT

- Det finnes ingen evidens som tilsier at nedtrapping av MHT reduseres sjansen for tilbakefall av symptomer sammenlignet med å slutte brått
- Prøveseponering etter 3-5 år er ofte aktuelt i samråd med kvinnen

Typer MHT

Se tabell 1 for oversikt over tilgjengelige preparater

Østrogen monoterapi

- Primært for de som ikke har livmor/hysterektomerte som ikke trenger gestagen for endometriebeskyttelse
- Gis peroralt eller transdermalt
- Kan være aktuelt ved betydelig gestagene bivirkninger, da med nøye endometrieovervåking

Gestagen

- Generelt må man ha et gestagentilskudd ved intakt livmor for endometriebeskyttelse. Det gis i kombinasjon med østrogen; per os, som plaster eller hormonspiral.
- Ved metroragi kan gestagen gis syklisk i minimum 14 dager hver måned (MPA 5-10 mg, eller mikronisert progesteron eller NETA) uten samtidig østrogen fordi det kan forekomme perioder med hyperøstrogenisme.
- Gestagener/progestiner er syntetisk progesteron med ulike egenskaper mhp glukokortikoide, mineralokortikoide og androgene egenskaper
- Gestagene har derfor ulike egenskaper som kan utnyttes terapeutisk
- De fleste gestagener er testosteronderivater og har androgene egenskaper
- Det finnes kun ett MHT (Indivina®) der gestagenet er et syntetisk progesteron (medroksyprogesteronacetat)
- Naturlig progesteron (mikronisert progesteron) er sikrere mht brystkreftisiko (2). Effekten på endometriet utover 5-års bruk er dårlig dokumentert (2).
- Semisyntetisk progesteron (didydrogesteron) regnes også som et naturlig ideentisk progesteron, også med lavere brystkreftisiko
- Det finnes også et MHT der gestagenet erstattes av et SERM (selektiv østrogen reseptor modulator). Det kombineres med konjugert østrogen og har mindre påvirkning på brystvevstettheten enn andre progestiner.

Østrogen med gestagentillegg syklisk/sekvensielt

- Til pre- og perimenopausale. Gestagentillegget gis i minimum 12 dager per måned
- Til postmenopausale kan østrogen kontinuerlig gis sammen med gestagenkurer gis i 14 dager, f.eks. hver til hver tredje måned. Dokumentasjon av endometriebeskyttelse er begrenset. Foreslått for å redusere brystvevets eksposisjon for gestagener og for mindre gestagenrelaterte bivirkninger

Kontinuerlig kombinert behandling

- Tar sikte på langtidsbehandling uten blødninger
- For å unngå uregelmessige blødninger initialt, bør ikke startes før ca 6-12 måneder etter siste menstruasjon
- Østrogen med gestagenspiral (52 mg levonorgestrel) er et svært godt alternativ
- Tibolon
- Syntetisk steroid, både østrogen, gestagen og androgen effekt
- Liten stimulering av endometriet og derved mindre blødning
- Start ca 9-12 måneder etter menopausen

Testosteronbehandling

Indikasjon: Redusert sexlyst hos postmenopausale kvinner

Se [Seksuelle dysfunksjoner](#) for utfyllende informasjon om testosteronbehandling

Anbefalt fremgangsmåte og oppfølging (3;4):

1. Måle testosteronnivået (både totalt og fritt) før oppstart av behandling
2. Inntil 5 mg testosteron daglig, gitt som gel eller krem (4)
3. Kontroll av effekt på seksualfunksjonen, bivirkninger (kroppsbehåring, hårtap, stemmeforandringer, akne, klitorishypertrofi) og hormonnivå etter 6 ukers behandling
4. Oppfølging av ønsket og uønskede effekter (bivirkninger og testosteronnivå) hver 6.måned
5. Seponer behandlingen dersom manglende bedring av sexlysten etter 3-6 måneders behandling
6. Informer kvinnen om at vi har begrenset langtidsdata på uønskede effekter

Forslag til testosteronbehandling for postmenopausale kvinner (3):

Testogel (50 mg/pose): En pose bør vare i **minst** 10 dager

Tostran (10 mg/pumpetrykk): Gel fra ett pumpetrykk hver andre dag

DHEA

- Må søkes om, er på registreringsfritak
- Indikasjon: Fatigue, lite sexlyst – usikker effekt (Scheffers et al., Cochrane 2015)
- Dose: 50 mg daglig po, ikke samtidig med testosteron
- DHEA og dens aktive metabolitt DHEA-S (sulfat) er steroidhormoner, og 80% syntetiseres og utskilles fra binyrerbark, og 20 % kommer fra ovariene
- DHEA-mengden faller med alder, og kvinner har ca 40% igjen ved overgangsalder.
- DHEA er hovedkilden til androgener hos kvinner, et aldersrelatert fall medfører fall i androgennivå.
- DHEA sirkulerer som inaktivt pro-hormon. Virker intracellulært (intrakrinologi) og danner testosteron og østradiol avhengig av behov i hver enkelt celle, uten biologisk signifikant utskillelse av aktive hormoner til sirkulasjonen. Dermed unngås systemisk effekt av E2 og T
- DHEA finnes også som lokal behandling som kan gi økt kontraktilitet av muskulatur og bindevev omkring vagina, økt lubrikasjon og økt libido
- Ingen alvorlige bivirkninger er rapportert, doseavhengig, kan være økt hårvekst

Lokalbehandling

Indikasjoner

- Tørrhet, svie, kløe, irritasjon i underlivet
- Dyspareuni, manglende fuktighet ved samleie
- Overaktiv blære, dysuri og samtidig urogenital atrofi
- Residiverende urinveisinfeksjoner

Behandlingen er svært effektiv (5) og ved behov kan det gis i tillegg til systemisk MHT. Det er ikke vist økt risiko for bryst- eller endometriekreft (6) og behandlingen gir kun en minimal og forbigående systemisk opptak av østrogen (7). Det er ikke nødvendig med gestagentilskudd, og det er ikke indisert med rutinemessig kontroll av endometriet.

Kontraindikasjoner

Den eneste kontraindikasjonen mot lokal østrogenbehandling er samtidig behandling med aromatasehemmer som adjuvant behandling mot brystkreft. Brystkreft for øvrig er ikke en kontraindikasjon, men behandlingen bør gis i samråd med onkolog (8).

Preparater

Østrogenpreparater har alle god effekt sammenlignet med placebo, men effekten er doseavhengig og østradiolpreparater er mer potente enn østriolpreparater.

- Østriol (vagitorier eller krem) eller østradiol (vaginaltablett eller ring)
- Østriol kan gis peroralt, men bør ikke være førstevalg pga mulig endometriestimulering, men kan være aktuelt ved vedvarende problemer med vaginal applikasjon
- DHEA bedrer vulvovaginal atrofi, dyspareuni og smerter ved seksuell aktivitet (9)
- Lokal behandling kan være livslang

Ikke-hormonelle alternativer:

- Fuktighetsbevarende middel/glidemiddel. Vannbasert eller silikonbasert.
- Bekkenbunnsfysioterapi, vibrator, dilatator
- Lokal laserbehandling (CO₂ eller erbium YAG laser). Ikke et tilbud i det offentlige helsevesen i Norge. Bedre studier på effekt og risiko har vært etterspurt.

Spesielle forhold

Prematur ovarialinsuffisiens (POI)

POI = menopause før 40 års alder (prevalens 1%), skal utredes, se eget kapittel [Prematur ovarialinsuffisiens](#).

Migrene

- Overgangsalderen er assosiert med en økning i migrenerelaterte symptomer, som skyldes svingninger i nivået av både østrogen og progesteron og påvirkningen på det neuroendokrine systemet. I tillegg kan vasomotoriske plager som hetetokter, dårlig søvn og humørsvingninger forsterke symptomene.
- Syklisk administrasjon av progesteron synes å forverre migrene og øke migreaneanfallene. Studier har vist at mindre androgene progesteronpreparater eller mikronisert progesterone kan være bedre. Et alternativ vil være å bruke levonorgestrel-intrauterin spiral med minimal systemisk effekt.
- Studier har vist at transdermal østrogen behandling kan forbedre migrenerelaterte symptomer.
- MHT kan generelt brukes ved migrene med og uten aura, da preparater som brukes som MHT inneholder mindre potente østrogener enn de som brukes ved hormonell prevensjon (10-13).
- Østrogenholdige legemidler, inkludert MHT, unngås imidlertid vanligvis hos pasienter med migrene med aura som har en historie med hjerneslag eller har økt risiko for hjerte- og karsykdommer (12;13).

Seksualfunksjon

- Menopause kan påvirke kvinners seksualfunksjon og livskvalitet
- Husk seksualanamnese ved konsultasjon om menopauseplager
- Tilby målrettet behandling
- Lenke til Seksuell dysfunksjon: [Seksuelle dysfunksjoner](#)

Menopause kan gi seksuelle utfordringer i form av fysiske og psykiske plager (Dennerstein L, Annual Review of Sex Research, 2003). Det er mer uttalt hos de med brått innsettende menopause (etter f eks kirurgi eller kreftbehandling) (Dennerstein L, Fertil Steril, 2001), og spesielt hos de unge (14). Selv ved optimal behandling og maksimal substitusjon både systemisk og lokalt får ikke alle kvinner tilbake sin seksualfunksjon. Vanlige seksuelle problemer er smerter ved samleie på grunn av tørre og skjøre slimhinner (ca. 30%) og redusert lyst og tenning (ca.40%). Parforholdet er viktig, og derfor kan sexologisk rådgivning og parterapi være aktuelt.

Fjerning av normale eggstokker hos kvinner uten økt risiko for eggstokkreft

- Bør i hovedregel ikke gjøres hos kvinner < 53 år og/eller før menopause
- Men bør være tilbakeholden mellom 52 og 65 år, men kan være aktuelt for noen
 - Fordeler med å fjerne eggstokker er å etterkomme pasientens ønske, minimerer eggstokkreftrisiko og unngå reoperasjon
 - Fordeler ved å beholde eggstokker er å ikke forverre overgangsplager og unngå komplikasjoner ved operasjonen
- Individuell vurdering etter 65 år, ingen tydelige fordeler eller ulemper

Ved et intraabdominalt gynekologisk inngrep må operatøren ta stilling til om eggstokkene skal fjernes. Fjerning av normalt utseende eggstokker hos kvinner uten økt risiko for eggstokkreft kalles også opportunistisk eller elektiv ooforektomi. Fordelene med dette er å slippe en ny operasjon dersom det skulle oppstå patologi i eggstokkene og minimering av risiko for eggstokkreft.

Begrunnelse for råd

Eggstokker bør beholdes fram til alder for naturlig menopause (ca 52-53 år i Norge), mens anbefalingene er mer sprikende når det gjelder 52-65 år (Parker et al., Obstet Gynecol 2005; Rush et al., Obstet Gynecol 2022; Gottschau et al., Ann Inter Med 2023). Fordeler ved å fjerne eggstokkene kan være å minimere risikoen for eggstokkreft, unngå reoperasjon eller å etterkomme kvinnens eget ønske. Selv etter menopausen produserer eggstokkene testosteron og androstendion som har androgene virkninger og omdannes til østrogen. De færreste vil få plager eller forverring av plager etter postmenopausal fjerning av eggstokker. Dette bør tas med i vurderingen, og særlig hos kvinner som fortsatt har plager og hvor MHT enten ikke er effektivt eller aktuelt.

Risiko og langtidseffekter ved MHT – utfyllende informasjon

Risiko for brystkreft

- Brystkreftrisiko i 50-årene er hovedsakelig avhengig av andre faktorer enn MHT, som BMI, arv, kost, fysisk aktivitet, røyking mm
- MHT med kun østrogen er forbundet med lite eller ingen endring i brystkreftrisiko
- MHT med østrogen og gestagen kan være forbundet med økt brystkreftrisiko
- Mikronisert progesteron gir betydelig mindre risiko for brystkreft
- Brystkreftrisikoen forbundet med MHT er avhengig av behandlingsvarighet

Etter 18 års oppfølging av WHI-deltakere var det økt brystkreftrelatert mortalitet ved kombinasjonsbehandling og lavere brystkreftrelatert mortalitet ved kun østrogen (15). Tilsvarende ble funnet i en Cochrane-analyse fra 2017 (16), med brystkreftrelatert mortalitet ved kun østrogen på RR 0.38 (0.15-0.98) og ved kombinasjonsbehandling RR 1.57 (1.01-2.48), begge grupper sammenlignet med placebo. I en kritisk gjennomgang av WHI-publikasjonene hevder Bluming et al. at funnene i WHI ikke ble presentert korrekt; Dersom det var brukt korrekte statistiske metoder og riktig framstilling av funn er det følgende konklusjoner fra WHI: Kombinasjonsbehandling til kvinner som ikke tidligere har brukt MHT øker ikke brystkreftrisikoen; østrogenbehandling (uten gestagen) reduserer brystkreftrisikoen; dersom risikoen for brystkreft i gruppa med kombinasjonsbehandling er slik WHI presenterer ville det være ett tilfelle av non-fatal brystkreft pr 1000 brukere. Ref: Bluming et al., Menopause 2023

I en metaanalyse fra 2019 (Lancet) konkluderte de med at også ren østrogenbehandling øker brystkreftrisikoen (type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual .. Lancet 2019), og studien har blant annet blitt kritisert for å konkludere basert på utdaterte MHT-typer og -doser,

Oppsummert endrer ikke resultatene fra Lancet-studien veilederens tidligere anbefalinger, og det settes ingen anbefalt øvre grense på behandlingsvarighet. Dette er i overensstemmelse med NAMS og RCOG/NICE som heller ikke endrer sine retningslinjer, men understreker viktigheten av individuell vurdering av nytte og risiko ved MHT. Ved naturlig overgangsalder bør prinsippet for MHT være minste effektive dose i kortest mulig tid. Og, når det fortsatt er uenighet om sammenhengen mellom MHT og brystkreft, er det spesielt viktig med god anamnese for å kartlegge nytte vs. risiko og for at kvinnen kan ta et velinformert valg.

Hva med MHT til kvinner som har hatt brystkreft?

Tidligere gjennomgått brystkreft er en kontraindikasjon mot MHT grunnet økt risiko for tilbakefall (ref: Holmberg et al., J Natl Cancer Inst 2008; Poggio et al., Breast Cancer Research and Treatment 2021), og det gjelder i prinsippet også trippel negativ brystkreft (ER-, PR-, HER-). I en metaanalyse fra 2021 var det ikke økt risiko for tilbakefall ved HRT etter trippel negativ brystkreft (Poggio et al., Breast Cancer Research and Treatment 2021)

Vaginalt østrogen etter brystkreft: Vaginalt østrogen er ikke kontraindisert ved tidligere brystkreft, men bør i hovedregel ikke gis ved etterbehandling med aromatasehemmer. Dersom plagsom vaginal atrofi hos kvinne på aromatasehemmer etter brystkreft bør lavdose østriol velges (Gelisse, Gynoflor).

Total dødelighet

I en Cochrane oversikt fra 2015 (19 RTCer inkl WHI, 40 410 kvinner) var den totale mortaliteten redusert (RR 0.70; 95% KI 0.52-0.95) ved MHT sammenlignet med placebo dersom MHT ble startet før 60 års alder (17). I en 18-års oppfølging av deltakere i WHI-studien var det ingen signifikant reduksjon av mortaliteten i gruppa som fikk kombinasjonsbehandling, men gruppa som fikk kun østrogen hadde redusert dødelighet (HR 0.55; 95% KI 0.33-0.92) (15).

Hjerte- og karsykdom (17)

- MHT øker ikke risikoen for hjerte- og karsykdom hvis man starter før 60 år
- MHT øker ikke risikoen for å dø av hjerte- og karsykdom
- Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom (diabetes, hypertensjon, hyperkolesterolemi, høy BMI m.m.) er *ikke* en kontraindikasjon for MHT så lenge de er optimalt håndtert
- Risikoen for hjerte- og karsykdom og slag omkring menopausealder varierer fra kvinne til kvinne avhengig av hennes risikofaktorer
- MHT med kun østrogen er forbundet med ingen eller redusert risiko for koronar hjertesykdom
- MHT med østrogen og gestagen er forbundet med liten eller ingen økt risiko for koronar hjertesykdom
- Utgangsrisikoen for slag er svært lav hos kvinner under 60 år, og peroral østrogen er relatert til en liten økning i slagrisiko
- Transdermal MHT kan være forbundet med lavere risiko for slag enn peroral MHT
- Lavdose (??? Dose) MHT kan gi lavere risiko for slag (Canonico et al., Circulation 2007; Renoux et al., BMJ 2010))

Blodtrykk

Østrogener er enten nøytralt eller reduserer blodtrykket. Velregulert hypertoni ikke kontraindikasjon

Venøs tromboembolisme (VTE)

- Peroralt østrogenilskudd øker risikoen for VTE, men hos friske kvinner er risikoen lav, og peroral MHT er som regel trygt
- Transdermal MHT øker ikke risikoen for blodpropp (Scarabin et al., Climacteric 2018)
- Transdermal østrogen anbefales derfor ved økt risiko for DVT (f eks ved røyking, BMI>30kg/ m² eller arvelig trombofili) (Scarabin et al., Climacteric 2018; Vinogradova et al., BMJ 2019)
- Hematologisk utredning foreslås før man starter opp med HRT til kvinner med sterk familiehistorie på DVT.

- Risikoen for DVT er trolig lavere ved lavere dose, ved mikronisert progesteron og ved transdermal administrasjonsform. Ingen økt risiko er funnet ved vaginal østrogen (8).
- Kvinner med trombofili har økt risiko for VTE, men denne risikoen øker ikke ytterligere ved transdermal MHT (Straczek et al., Circulation 2005)

Hva med MHT til kvinner med tidligere venøs tromboembolism eller økt risiko for VTE?

- MHT frarådes til kvinner med VTE i anamnesen samtidig som hun har risikofaktorer for DVT (DVT hos førstegradsslektning, alder > 60 år, høy BMI)
- Mikronisert progesteron i kombinasjon med transdermalt østrogen er ikke vist å øke risikoen for venøs trombose (Scarabin et al., Climacteric 2018; Vinogradova et al., BMJ 2019) i motsetning til syntetisk gestagen. Kvinner med tidligere DVT uten andre risikofaktorer for DVT, kan foreskrives transdermalt østrogen (Stuenkel et al., J Clin Endocrinol Metab 2015) , eventuelt i kombinasjon med mikronisert progesteron.

Kvinner med SLE har økt risiko for VTE, og de bør derfor få transdermal MHT dersom indisert. Det er ingen holdepunkter for at SLE forverres ved MHT-behandling, men det er generalt sparsomt med studier av MHT til SLE-pasienter.

Risiko for endometriekreft

- Behandling med kun østrogen øker risikoen for endometriekreft (med 2-3 ganger), og risikoen er avhengig av dose og behandlingsvarighet (8).
- Hos kvinner med livmor og behov for MTH, men som ikke kan bruke gestagen bør endometriet kontrolleres hver 6.måned med UL og endometriebiopsi tas på indikasjon.

Hva med MHT til kvinner som er behandlet for endometriekreft?

I en cochrane gjennomgang fra 2018 fant man ingen økt risiko for tilbakefall av endometriekreft eller økt dødelighet ved bruk av HRT etter kurativ kirurgi endometriekreft stadium I (18). Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft skriver «For kvinner radikalt behandlet for endometrie cancer Stadium I med klimakterielle plager bør hormonsubstitusjonsbehandling vurderes.» Se [Kapittel 1.12 Oppfølging og kontroller etter primærbehandling av livmorkreft](#)

Risiko for annen type kreft

Livmorhalskreft – HRT øker ikke risikoen for cervixcancer (19), og gjennomgått behandling for livmorhalskreft er ikke en kontraindikasjon for HRT.

Eggstokkreft – Sammenhengen mellom HRT og eggstokkreft er enten nøytral eller svakt positiv. I en meta-analyse konkluderte Beral et al. med at 5 års MHT-bruk fra ca 50 års alder, forårsaker ett ekstra tilfelle av eggstokkreft pr 1000 HRT-brukere (20). MHT er ikke kontraindisert ved tidligere eggstokkreft (21), men frarådes ved østrogensensitive ovarialtumores grunnet manglende data.

Kolorektalkreft – MHT har enten en svakt beskyttende eller ingen effekt på risikoen for kolorektalkreft

Lungekreft – Det ansees å være en nøytral effekt av MHT på risikoen for lungekreft.

Osteoporose

Fall i østrogennivå ved menopause gir økt beintap og risiko for frakturer. Osteoporose (beinskjørhet) rammer derfor særlig postmenopausale kvinner. Etter 50 års alder vil ca. 50 % av kvinner oppleve å få en fraktur (Sambrook Lancet 2006)). Hensikten med å behandle osteoporose er å forebygge frakturer.

Diagnosen osteoporose stilles ved:

- Påvist lavenergibrudd etter fall fra egen høyde, eller
- Lav beinmineraltetthet (BMD) målt i en DXA-maskin (22)
- Høy frakturrisiko som er beregnet i en nettbasert kalkulator (23).

For kvinner under 60 år, med menopausale plager og osteoporose, uten kontraindikasjoner for MHT:

- Det anbefales individuell vurdering av personlige preferanser før østradiol behandling initieres.
- **Østradiol** kan her være et godt førstevalg fordi det hemmer beinresorpsjon på samme måte som beinspesifikk behandling; bisfosfonat (alendronat, zoledronat) og denosumab (22).
- Østradiol kan gis som osteoporoseprofylakse til kvinner med økt risiko for framtidige brudd, og som ikke tolererer andre legemidler godkjent for osteoporoseprofylakse eller der disse er kontraindisert.
- **Peroral østradiol** monoterapi og kombinasjonspreparater med østradiol og gestagen har vist redusert risiko for alle typer frakturer, hoftebrudd og kompresjonsbrudd i ryggen Rossouw et al., JAMA 2002; Zhu et al., Menopause 2016; Rozenberg et al., Osteoporos Int 2020).
- **Transdermal østradiol** har vist gunstig effekt på BMD, men data på frakturrisiko mangler (Rozenberg et al., Osteoporos Int 2020).
- Østradiol har ingen langtidseffekt, og etter seponering av østradiol til kvinner med osteoporose anbefales det derfor å bytte til annen osteoporose behandling Rozenberg et al., Osteoporos Int 2020.

For kvinner over 60 år med osteoporose

- Anbefales det ikke å starte med østradiol behandling.
- Da anbefales mer potent beinspesifikk behandling (alendronat, zoledronat eller denosumab).
- Ved alvorlig osteoporose anbefales beinanabol behandling (teriparatid eller romosozumab)(22)

For alle kvinner med osteoporose

- Det anbefales et tilstrekkelig inntak av energi, proteiner, vitamin D og kalsium (22)
- Det er viktig med fysisk aktivitet, balansetrening og vekt bærende trening for å styrke skjelettet.
- Pasientene med osteoporose trenger god informasjon og oppfølging, for å være trygg på at forebyggende behandling er nyttig. Ved bivirkninger, kan man bytte til en annen behandling.

Muskel- og leddsmerter

- Diffuse muskel- og leddsmerter er vanlig. Noen opplever bedring av MHT, men ingen effekt på reumatiske plager (24)

Alzheimer/CNS

- Studier er ikke konklusive når gjelder sammenhengen mellom menopause, MHT og demens

Psykologiske forhold

- Perimenopausalt økes risikoen for depresjon, uavhengig av tidligere sykehistorie (ref, Cohen LS et al Arch Gen psych 2006, Freeman EW et al Arch Gen Psych 2004)
- Fluktuasjoner i hormonnivå er sannsynlig årsak
- Hormonsvingninger trigger depressive symptomer hos biologisk sårbare kvinner
- Østrogenbehandling kan forsøkes

Overgangsalder øker vulnerabiliteten for depresjon og angst, muligvis via østrogensvingningers påvirkning av serotonin og GABA. Underliggende nevrotisisme og vanskelig livssituasjon er risikofaktorer for depresjon i overgangsalderen. (REF) Andre faktorer er alder, etnisitet, utdanning, familiehistorikk, post-partum depresjon, BMI, antidepressiva, stress, oophorectomi.

Kvinner med en langvarig overgangsalder har større risiko for å utvikle depresjon sammenlignet med kvinner med kortere varighet (ref Avis NE et al, Ann Epidemiol 1994, Dennerstein L et al Menopause 2004). Menopauserelaterte plager som hetetokter og nattesvette øker ytterligere risikoen for depresjon. (ref Bromberger JT et al (SWAN) J Affect Disord 2007, Woods NF et al >Menopause 2007)

Studier viser at transdermal 17- β -estradiol (50-100 μ gr) i 6-12 uker er en effektiv behandling av depresjon hos kvinner i overgangsalderen (hos 68-80 % kontra 20-22 % på placebo) (Schmidt et al. Am J Obstet Gynecol 2000, Soares et al. Arch Gen Psychiatry 2001). Resultater indikerer at transdermal østrogen og SSRI / SNRI er effektive i behandling av depresjon i overgangsalderen.

Livskvalitet

- Pga østrogenets positive effekt på hjerne, hjerte/kar, muskulatur, ledd, ben, slimhinner bedres ofte livskvalitet og kvinnens subjektive opplevelse bør tillegges stor vekt i vurdering og behandling med HT (16)

Alternativ behandling for vasomotoriske plager i overgangsalderen

- Behandling med plantederivert- og urte-medisin kan oppfattes som “naturlige” og derved tryggere end farmasøytiske produkter.
- Mange alternative behandlinger kan interagere med forskrevne medikamenter.
- Effekten er begrenset, men omvendt er bivirkningene få.
- Det er uklart om plante- og urtemedisin er trygt for brystkreftpasienter og det frarådes derfor, i hvert fall ikke under pågående brystkreftbehandling (25).

Ikke-hormonal farmakologisk behandling

- Fezolinetant mot hetetokter
- Selektive serotonin og noradrenalin reopptakshemmere (SSRI og SNRI, hhv), som escitalopram (SSRI) og venlafaxine (SNRI) kan være effektive mot vasomotoriske symptomer. I gjennomsnitt ses en reduksjon på VMS med SS/NRI på mellom 40-60 % sammenlignet med ca 30 % med placebo (24)
- Gabapentin kan også redusere vasomotoriske symptomer
- Pollenekstrakt (serelys) (Fait et al., Gynecol Endocrinol 2019), ca 50 % reduksjon av hetetokter, søvnforstyrrelser, depresjon, irritabilitet, fatigue, vaginal tørrhet 40% og 27% på muskelsmerter

Livsstilsendringer

- Evidensen for livsstilsendringer er blandet og begrenset.
- Livstil og adferdsendringer kan bedre velvære og hjelpe med å takle og tolerere symptomer, som VMS og uro.
- Vektøkning og fedme kan øke VMS, både hos brystkreftopererte og friske kvinner.
- Viktigheten av å være normalvektig bør understrekes.
- Vekttap på 10 % kan være nok til å kunne takle VMS hvis kvinnen er overvektig.
- Hvorvidt trening har effekt på VMS er usikkert, men trening har mange positive helseeffekter og kan bedre livskvaliteten (26)

Fytoøstrogener (27)

- Fytoøstrogener er et naturlig planteprodukt.
- Fytoøstrogener kan gi svak østrogenlignende effekt, primært ved å binde seg til østrogenreseptorer (ERs) α og β .
- To hovedtyper er flavonoider og lignander.
- Kort-tids (< 2 år) bruk av fytoøstrogener vurderes som trygt med hensyn til brystvev og endometriet.
- Fytoøstrogener (i soya, rødkløver, humle ekstrakt) kan være effektivt for korttidsbehandling av hetetokter, men effekt på VMS er relativt beskjedent

Black Cohosh (*Cimicifuga/Actaea racemosa*/klaseormedruer)

- Klassifisert som legemiddel av Norges legemiddelverk, og er ikke tillatt å bruke i kosttilskudd
- Mekanismen bak effekten av Black Cohosh er uklar.
- Noe tyder på at Black Cohosh, især i samband med Johannesurt (*Hypericum Perforatum*) kan mildne VMS.
- Mistanke om leversvikt er rapportert, og leverfunksjonen bør kontrolleres (28)

Urtemedisiner (27)

- Det mangler eller er begrenset evidens om furubarkekstrakt (*Pycnogenol*) rabarbra (*Rheum raphaniticum*) rødbeteekstrakt, vitamin E.
- Ingen evidens om fordeler ved vill yams krem (*Wild yams cream*), nattlysolje, ginseng, linfrø, omega-3, magnesium eller homeopati eller tradisjonell kinesisk urtemedisin på VMS.
- Flere studier er nødvendige for å vurdere effekten.
- Kan ikke anbefales mot VMS pga manglende evidens

Tabell 1: Oversikt over tilgjengelige preparater (oppdatert mai 2020)

Preparatnavn	Administrasjonsform	Substans	Dosering (vedlikeholdsdose)
Kun østrogener			
Estradot	Depotplaster	Østradiol	25/37,5/50/75/100 µg per 24 t, 2 x per uke
Lenzetto	Transdermalspray	Østradiol	1,53 mg/spraydose, 1-3 doser daglig
Progynova	Tabletter	Østradiol	1 – 2 mg daglig
Duavive	Tabletter	Konjugerte østrogener og bazedoksifen (selektiv østrogenreseptormodulator)	0,45 mg/200 mg daglig
Estrogel	Gel til huden	Østradiol	0,75 mg/dose (En dose tilsvarer mellom 37,5 og 50 µg/døgn fra plaster)
Kombinasjonspreparater kontinuerlig behandling			
Activelle, Cliovella	Tabletter	Østradiol og noretisteron	1 mg østradiol og 0,5 mg noretisteron daglig
Eviana	Tabletter	Østradiol og noretisteron	0,5 mg østradiol og 0,1 mg noretisteron daglig
Estalis	Depotplaster	Østradiol og noretisteron	50 µg østradiol og 250 µg noretisteron /24 timer
Indivina	Tabletter	Østradiol og medroksyprogesteron	1 mg/2 mg østradiol og 2,5 mg/5 mg medroksyprogesteron daglig
Livial, Tibolon Aristo	Tabletter	Tibolon	2,5 mg daglig
Kombinasjonspreparater sekvensiell behandling			
Novofem	Tabletter	Østradiol og noretisteron	To faser: (1) 1 mg østradiol og (2) 1 mg østradiol og 1 mg noretisteron daglig (gestagen i 12 dager per måned)
Sequidot	Depotplaster	Østradiol og noretisteron	To faser: østradiol 50 µg/24 t (fase I-plaster) og østradiol 50 µg og noretisteron 250 µg/24 t (fase II-plaster)
Trisekvens	Tabletter	Østradiol og noretisteron	Tre faser: (1) østradiol 2mg, (2) østradiol 2 mg og noretisteron 1 mg og (3) østradiol 1 mg daglig (gestagen i 10 dager per måned)
Gestagener/progestogener			
Mirena	Intrauterint innlegg	Levonorgestrel	20 µg/24 t
Provera	Tabletter	Medroksyprogesteron	10 mg daglig 12 dager per syklus (sekvensielt regime)
Utrogest, Utrogestan	Tabletter/kapsler	Progesteron (mikronisert)	100 mg daglig ved kontinuerlig regime/ 200 mg daglig i 12 dager per mnd. ved sekvensielt regime. På registreringsfritak.
Behandling ved urogenitale plager			
Vagifem	Vaginaltabletter	Østradiol	10 µg 2 ganger per uke
Gelisse	Vaginalgel	Østriol	1 dose 2 ganger per uke
Ovesterin	Vaginalkrem/vagitorier	Østriol	1 dose/1 vagitorie 2 ganger per uke
Ovesterin	Peroral tablett	Østriol	1-2 mg daglig
Intrarosa	Vagitorier	Prasteron	1 vagitorie daglig
Gynoflor	Vaginaltablett	Østriol og melkesyrebakterier	1 tbl daglig i 12 dager, deretter 2/uke

Referanser

1. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-9.
2. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric.* 2018;21(2):111-22.
3. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020.
4. The British Menopause Society. Testosterone replacement in menopause. Update 2019. Available at: <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/testosterone-replacement-in-menopause/>.
5. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):Cd001500.
6. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):603-9.
7. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric.* 2015;18(2):121-34.
8. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.
9. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2018;25(11):1339-53.

10. KUPP. Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter. Riktigere bruk av legemidler mot migrene. <https://legemidler.no/kampanjer/> (Publisert august 2022).
11. UpToDate. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. Version 41.0. In UpToDate (siste oppdatert mai 2023).
12. UpToDate. Migraine-associated stroke: risk factors, diagnosis, and prevention. Version 44.0. In: UpToDate.
<https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 11. juli 2023).
13. UpToDate. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. Version 23.0. In: UpToDate.
<https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 28. april 2023).
14. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011;121(1):163-8. Tilgjengelig fra:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825810012096>
15. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *Jama*. 2017;318(10):927-38.
16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1(1):Cd004143.
17. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):Cd002229.
18. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;5(5):Cd008830.

19. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63-78.
20. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835-42.
21. Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):355-62.
22. forening NvfE. Osteoporose og paratyroidea. Osteoporose. Adresse: metodebok.no/index.php?action=topic&item=hD856nBp (sist oppdatert 01.02.23). .
23. FRAX. Verktøy for å vurdere risiko for brudd. Adresse: frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=no .
24. The British Menopause Society. Menopause: diagnosis and management. Update 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>.
25. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3647-61.
26. Australasian Menopause Society. A Practitioner's Toolkit for the Management of the Menopause. Update 2014. Available at: <https://www.menopause.org.au/images/stories/documents/management-menopause-toolkit.pdf>.
27. Australasian Menopause Society. Non-hormonal Treatments for Menopausal Symptoms. Update 2018. Available at: https://www.menopause.org.au/images/stories/infosheets/docs/AMS_Nonhormonal_Treatments_for_Menopausal_Symptoms.pdf.
28. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal

Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA.
2016;315(23):2554-63.