

Overgangsalder (menopause)

Inger Øverlie,
Åsle-Marit Ullern,
Nora Johansen,

Medicus Oslo as
BestHelse Nordstrand
Sørlandet Sykehus Arendal

overlie.inger@gmail.com

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 behandling til kvinner med klimakterielle symptomer som hetetokter, nattesvette, nedstemthet, muskel-skjelettplager.

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

Vi *anbefaler* MHT til kvinner som er plaget med vasomotoriske symptomer og andre østrogenmangelsymptomer

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 kort tid 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/suspekterte 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) <http://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/>

Definisjon menopause

Menopause defineres som opphør av menstruasjon – siste menstruasjon, bestemmes retrospektivt, etter 12 mnd. uten blødning, og skyldes ovarial svikt. Det finnes ingen biologisk markør som predikerer menopause.

Gjennomsnittsalder er 51-53 år.

Perimenopause inkluderer perioden hvor de første kliniske, biologiske og endokrinologiske tegnene på menopause begynner å vise seg og hvor menstruasjonene er uregelmessige med eller uten klimakterielle symptomer og ender 12 måneder etter siste menstruasjon.

Perioden kalles også overgangsalder.

Postmenopause er tiden etter siste menstruasjon med eller uten symptomer.

Tidlig menopause er menopause mellom 40 til 45 år.

Prematur ovarialinsuffisiens er menopause før 40 år.

Forekomst av menopause

- Menopause inntreffer i gjennomsnitt ved 52,9 år ($\pm 2,1$, range 40,3-58,7) (1)
- Vasomotoriske plager varer i gjennomsnitt 7,4 år (2)
- 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. Forsviner oftest i løpet av fem år, 10 % har hetetokter etter 10 år. Ikke holdepunkt for at MHT vil utsette klimakteriske plager

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, bare øyeblikksbilde
- Prematur menopause/prematur ovarialinsuffisiens (< 40 år) bør utredes spesielt med henblikk på annen endokrin svikt

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.

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.

Systemisk MHT

Indikasjoner

- Hetetokter
- Redusert livskvalitet
- Blødningsforstyrrelser
- Andre vegetative symptomer (hjerterbank, søvnforstyrrelser o.l.)
- Urogenitale symptomer
- Primær profylakse (økt risiko for osteoporose) spesielt ved prematur ovarialinsuffisiens
- Eget ønske – vurdere fordeler og ulemper

Kontraindikasjoner mot systemisk HT

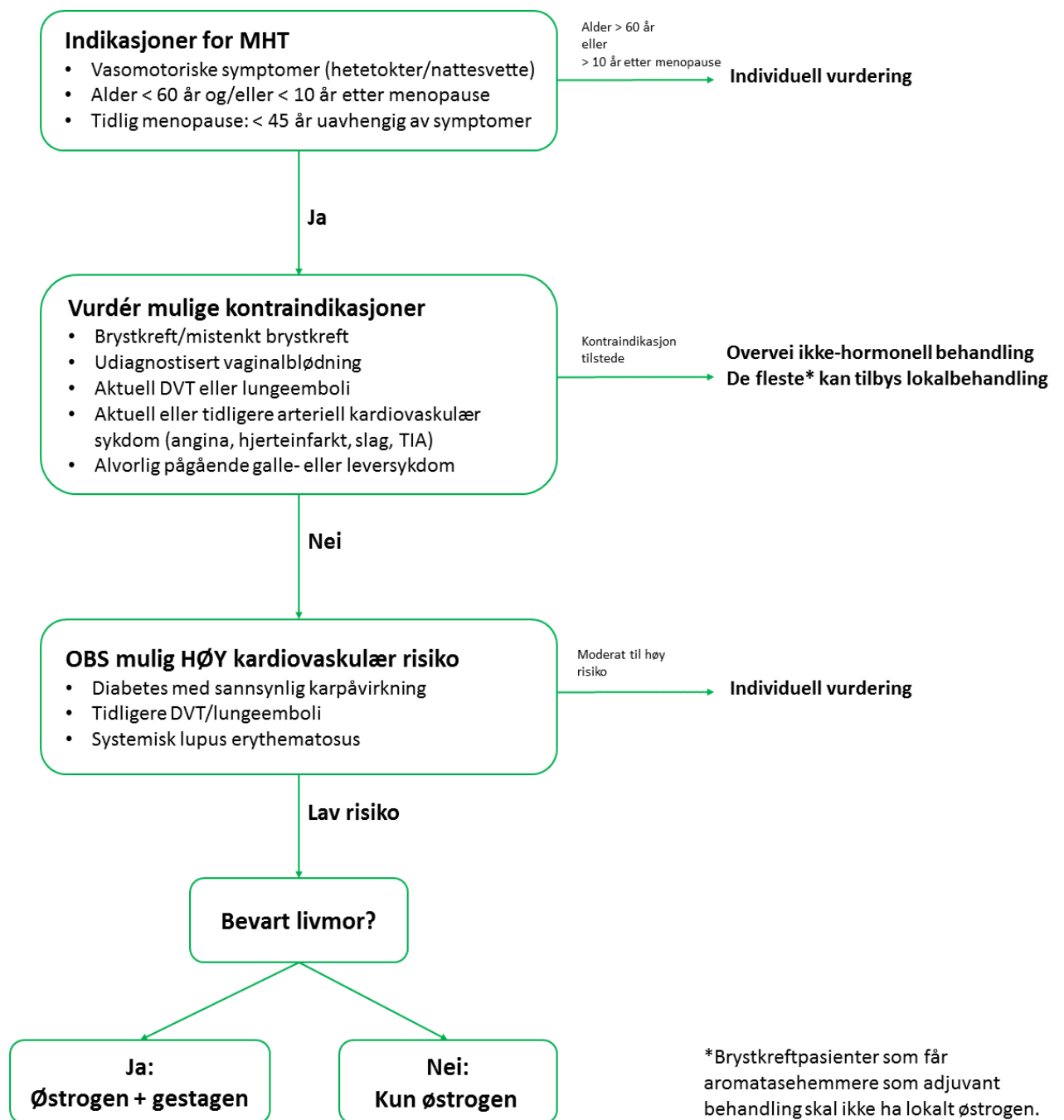
Generelt **bør ikke MHT gis** til kvinner med:

- Pågående, tidligere eller suspekt brystkreft (familiær brystkreft er ikke kontraindikasjon)
- Kjente eller suspekter østrogensensitive maligne tilstander
- Vaginalblødninger av ukjent årsak/mistenkt endometrie-cancer
- 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 endometrie-cancer
- 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



Figur utarbeidet fra «SFOG-RÅD FÖR MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019»
(Gjengitt med tillatelse fra «SFOGs arbets och referensgrupp» v/Natalia M. Cruz 8.
Mars 2021)
(www.sfog.se/media/337273/mht-sfog-raad-210121.pdf)

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 bevart livmor skal ha gestagentillegg som endometriebeskyttelse
- Sekvensiell behandling anbefales perimenopausalt eller ved tidlig postmenopause
- Gestagentillegget kan gis månedlig eller sjeldnere, se under for detaljer
- For kvinner som kan tenke seg spiral vil kombinasjonen av østrogen med en gestagenspiral være et godt alternativ
- Transdermale østrogenpreparater er fordelaktig, spesielt ved økt risiko for kardiovaskulær, metabolsk- eller leversykdom eller økt risiko for trombose (adipositas, røyking)
- Ved naturlig menopause start med laveste mulige dose som gir symptomlindring (bortfall av nattesvette og ikke brystsprenge)
- Oppstart av MHT etter 60 år eller mer enn 10 år etter menopause er oftest ikke aktuelt

Ved første konsultasjon

- Kartlegg indikasjoner, eventuelle kontraindikasjoner og gjør en risiko-nyttevurdering
- 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

- Altfor tidlige seponeringsforsøk mislykkes ofte, og man kan stille spørsmål ved om årlige seponeringsforsøk er en god praksis
- 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

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)
- Det er økende interesse for bioidentisk/naturlig progesteron (kalt mikronisert progesteron) ettersom det hevdes at dette er sikrere mht brystkreftrisiko (3). Effekten på endometriet utover 5-års bruk er dårlig dokumentert (3). Det er usikkert om mikronisert progesteron har andre fordeler; på metabolsk sykdom, psyke og VTE.
- Semisyntetisk progesteron (didydrogesteron) regnes også som et bioindentisk progesteron med tilsvarende egenskaper
- Det finnes også ett 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 monoterapi

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

Østrogen med gestagentillegg syklisk/sekvensielt

- Til pre- og perimenopausale. Gestagentillegget gis peroralt eller transdermalt i minimum 10 dager per måned
- Medfører hos de fleste månedlige blødninger
- Østrogen kontinuerlig med gestagentillegg i 14 dager, f.eks. hver tredje måned (langsyklus). Dokumentasjon av endometriebeskyttelse er begrenset. Foreslått for å redusere brystvevets eksposisjon for gestagener

Kontinuerlig kombinert behandling

- Tar sikte på langtidsbehandling uten blødninger
- For å unngå uregelmessige blødninger initialt, bør ikke startes før ca 6-12 måneder postmenopausalt
- Østrogen med kontinuerlig gestagentillegg intrauterint er et svært godt alternativ
- Alle former: Start med lavest mulig dose. Anbefalt startdose, 1 mg østradiol peroralt eventuelt 50µg transdermalt. Kombinasjonsplastre som bare finnes i denne styrken, kan halveres så det tilføres 25 µg. Ved kontinuerlig kombinert behandling kan startdose være 0,5 mg østradiol peroralt

Tibolon

- Syntetisk steroid, både østrogen, gestagen og androgen effekt

- Liten stimulasjon av endometriet og derved mindre blødning
- Start ca 9-12 måneder etter menopausen

Testosteronbehandling

- Omtrent 40% av postmenopausale kvinner har problemer med redusert seksuell lyst
- Transdermalt testosteron er trygt og effektivt for å bedre seksualfunksjonen både etter kirurgisk og naturlig menopause, med og uten samtidig østrogenbehandling (4, 5)
- Det er begrenset dokumentasjon på langtidseffekter (utover 2 års behandling)
- Testosteronbehandling hindrer proliferasjon av endometriet ved samtidig Ø-behandling, og det øker *ikke* tettheten i brystvev ved mammografi, slik at det er lite sannsynlig at det øker risikoen for endometrie- eller brystkreft, men det finnes ikke RCTer med kreft som endepunkt (4, 5).
- Det finnes ingen preparater for kvinner, men anbefalt dose fra krem eller gel produsert for menn er *inntil* 5 mg/dag.
- Testosteronnivået bør ligge under øvre grense for en premenopausal kvinne

Anbefalt fremgangsmåte og oppfølging (6, 7):

1. Måle testosteronnivået (både totalt og fritt) før oppstart av behandling
2. Inntil 5 mg testosteron daglig, gitt som gel eller krem (7)
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:

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

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

DHEA

- DHEA og dens aktive metabolitt DHEA-S (sulfat) er steroidhormoner. 80% syntetiseres og utskilles fra binyrerbark (zona reticularis), og 20 % kommer fra ovariene
- DHEA-mengden faller med alder, og kvinner har ca 40% igjen ved overgangsalder. Høy interindividuell aldersrelatert fall. Relatert til skrøpelighet og død hos eldre, men det er usikkert hvilken rolle DHEA spiller i aldringsprosessen.
- DHEA er hovedkilden til androgener hos kvinner, et aldersrelatert fall medfører fall i androgennivå.
- Eksakt virkningsmekanisme og kliniske rolle er uklar
- 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 østradiol og testosteron.
- DHEA behandling lokalt stimulerer vekst av nervefibre og medfører økt kontraktilitet av muskulatur og bindevev omkring vagina, økt lubrikasjon og økt libido
- Resultater fra systemisk behandling er motstridende
- Ingen alvorlige bivirkninger er rapportert

Lokalbehandling

Indikasjoner

Ved følgende plager finnes det evidens for effekt av behandling med lokalt østrogen:

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

Behandlingen er svært effektiv (8) og ved behov kan det gis i tillegg til systemisk MHT. Det er ikke vist økt risiko for bryst- eller endometriekreft (9) og behandlingen gir kun en minimal og forbigående systemisk opptak av østrogen (10). 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 (11).

Preparater

Østrogenpreparater har alle god effekt sammenlignet med placebo, men effekten er doseavhengig og østradiolpreparater er med potente enn østriolpreparater, spesielt når det gjelder den urogenitale slimhinnen.

- Østriol (vagitorier eller krem) eller østradiol (vaginaltablett eller ring)
- Østriol kan gis peroralt, 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 (12)
- Lokal behandling kan være livslang

Ikke-hormonelle alternativer:

- Fuktighetsbevarende middel/glidemiddel. Vannbasert eller silikonbasert.
- Bekkenbunnsfysiologi, 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) (13)

Se også kapittelet om prematur ovarialinsuffisiens for ytterligere informasjon

POI = menopause før 40 års alder (prevalens 1%). POI kan være spontan med kjent eller ukjent årsak, eller etter bilateral ooforektomi. POI er forbundet med økte vasomotoriske og urogenitale overgangsplager, økt risiko for osteoporose og hjerte- og karsykdom og redusert seksualfunksjon, og MHT anbefales for å hindre dette. Effekten av østrogentapet ved POI på kognitiv funksjon, mortalitet og livskvalitet er noe mer usikker, men flere studier tyder på en fordelaktig effekt av hormonbehandling.

MHT ved POI

- Indikasjonen for MHT er både symptomlindring og som forebygging av langtidseffekter.
- Det naturlige 17 β -østradiol anbefales framfor det syntetiske etinyløstradiol (p-piller) pga fordelaktig effekt på beintetthet (14), BT og kardiovaskulære risikomarkører (15).
- Som endometriebeskyttelse foreslås syklisk mikronisert progesteron som er like effektivt som syklisk eller kontinuerlig medroksyprogesteronacetat. I tillegg tyder studier på at mikronisert naturlig progesteron har en tryggere kardiovaskulær (16) risikoprofil.
- Dosen østrogen som skal til for symptomlindring kan være for lav for å forebygge senvirkninger. ESHRE anbefaler å prøve å nå fysiologiske østradionivå (180–370 pmol/L), noe som vanligvis oppnås ved 100 μ g østrogen/dag transdermalt eller 2–4 mg østrogen peroralt. Tilstrekkelig progesterondose ved moderat til høye østrogendoser er: 2,5 mg medroksyprogesteronacetat (MPA) daglig, 10 mg MPA 10–12 dager/mnd eller 200 mg peroralt mikronisert progesteron syklisk (17).
- Kvinner etter POI med MHT bør følges årlig med spesielt fokus på compliance. Det anbefales ingen bestemte oppfølgingsrutiner.

For kvinner etter POI med spesielle hensyn (Turner syndrom, BRCA-mutasjonsbærere med tidligere brystkreft, endometriose eller andre medisinske tilstander) vises det til utfyllende retningslinjer fra ESHRE (13).

Risiko og langtidseffekter ved MHT – utfyllende informasjon

Risiko for brystkreft

18 års oppfølging av WHI-deltakere viste økt brystkreftrelatert mortalitet ved kombinasjonsbehandling og lavere brystkreftrelatert mortalitet ved kun østrogen (18). Tilsvarende ble funnet i en Cochrane-analyse fra 2017 (19), 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.

Høsten 2019 kom en metaanalyse hvor de fant også økt brystkreftisiko (dog lavere enn ved kombinasjonsbehandling) ved behandling med kun østrogen. I gruppa som fikk kombinasjonsbehandling med kontinuerlig gestagen var det en økning på ett brystkrefttilfelle av 50 MHT-brukere. Tilsvarende var det en økning på 1 av 70 i gruppa som fikk intermitterende gestagen, og en økning på 1 av 200 som fikk kun østrogen (20). Metaanalysen er blitt kritisert for følgende:

- Basert på brystkreftdiagnoser for 10-25 år siden da MHT-bruken var annerledes enn i dag, både angående valg av preparater og doser. Studien speiler altså ikke dagens praksis. Gestagenet gis ikke alltid som kontinuerlig tilskudd, det er vanligere med transdermal administrasjon av østrogenet og endometriebeskyttelsen kan oppnås ved gestagenspiral.
- Mulighet for at man ikke har fått justert fullt ut for kjente og ukjente faktorer
- Hovedutfallet var brystkreftinsidens, og ikke mortalitet
- Forfatterne presenterte også en økning av brystkreftisiko ved MHT etter tidlig menopause sammenlignet med jevnaldrende (også postmenopausale) kvinner uten MHT. Tidlig menopause reduserer risikoen for brystkreft, og MHT-bruk ved tidlig menopause øker mest sannsynlig ikke risikoen sammenlignet med jevnaldrende *premenopausale* kvinner. Prematur eller tidlig

menopause er en veletablert indikasjon for MHT, og det er bekymringsverdig dersom resultatene fra Lancet-studien skremmer denne gruppen fra MHT.

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.

Hva med MHT til kvinner som har hatt brystkreft?

Brystkreft er en kontraindikasjon mot MHT. Ved svært plagsomme menopausale plager, og nøye vurdering av nytte og risiko sammen med kvinnen, kan det allikevel være aktuelt med MHT. MHT bør i så fall initieres og følges opp i samråd med onkolog/brystkirurg. Vaginalt østrogen er ikke kontraindisert ved tidligere brystkreft, men bør ikke gis dersom kvinnen behandles adjuvant med en aromatasehemmer.

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 (21). 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) (18).

Hjerte- og karsykdom

De første studiene fra WHI og HERS I og II fant økt risiko for hjerte- og karrisiko ved hormonbehandling. Imidlertid var kvinnene i disse studiene hhv 63 og 67 år i gjennomsnitt, og derfor ikke representative for kvinner som søker legehjelp grunnet postmenopausale plager. I senere studier og meta-analyser har MHT vist seg å være trygt dersom det startes før 60 års alder og innen 10 år etter menopause. I samsvar med dette så Hodis et al. at MHT gitt < 6 år etter menopause, men ikke > 10 år etter menopause ga mindre kalkavleiringer i art. carotis sammenlignet med placebo (22). Dette bekreftes også av en Cochrane oversikt fra 2015 (19 RTCer inkludert WHI, 40 410 kvinner), som viste redusert risiko for hjerte- og karsykdom ved MHT sammenlignet med placebo (relativ risiko 0.52; 95% KI 0.29-0.96) (21).

- MHT er ikke indisert som profylakse mot hjerte- og karsykdom
- Nyere studier og meta-analyser tyder imidlertid på at MHT har en gunstig effekt på hjerte- og karsystemet dersom det blir gitt < 10 år siden menopause og før 60 års alder

Blodtrykk

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

Venøs tromboembolisme (VTE)

- Peroral HRT øker risikoen for VTE. Risikoen er størst umiddelbart etter oppstart av behandling og normaliseres ved seponering av HRT. I Cochrane-analysen var risikoen for VTE ved MHT med oppstart før 60 års alder på RR 1.74 (95% KI 1.11-2.73) sammenlignet med placebo (21).

- Transdermal HRT ikke er forbundet med økt risiko for DVT og anbefales derfor ved økt risiko for DVT, som ved røyking eller BMI > 30 kg/m².
- 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 (11).

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). Det foreslås transdermal østrogen eventuelt i kombinasjon med mikronisert progesteron (eller et av de andre minst trombogene gestagenene).

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 økt risiko), og risikoen er avhengig av dose og behandlingsvarighet (11).
- Kvinner med livmor skal derfor behandles med kombinasjonspreparat. Risikoen for endometriekreft er ikke økt dersom gestagenet gis kontinuerlig, med den er noe økt dersom gestagenet gis < 15 dager / måned, sammenlignet med kvinner som ikke bruker HRT.
- Tibolon gir trolig en viss økning av endometriekreftrisikoen, med økt risiko jo lengre behandlingsvarighet.
- Kvinner med behov for østrogen og samtidig utolererbare bivirkninger av gestagen kan i noen tilfeller være aktuelle for behandling med kun østrogen selv om de har livmor, men de må informeres om risikoen og endometriet bør kontrolleres hver 3.måned og de må ta kontakt ved vaginalblødning.

Hva med MHT til kvinner som er behandlet for endometriekreft?

Generelt frarådes HRT til kvinner som har blitt behandlet for endometriekreft, og de fleste retningslinjer råder til ikke-hormonelle behandlingsalternativer for disse kvinnene. Men, i en cochrane gjennomgang fra 2018 fant man ingen økt risiko for tilbakefall av endometriekreft eller økt dødelighet ved bruk av HRT etter kirurgisk behandling for tidlig stadie og lavrisiko endometriekreft (23).

Risiko for annen type kreft

Livmorhalskreft – HRT øker ikke risikoen for cervixcancer (24), 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 (25). MHT er ikke kontraindisert ved tidligere eggstokkreft (26), men frarådes ved østrogensensitive ovarialtumores grunnet manglende data.

Kolorektalkreft – Både observasjonsstudier og WHI-studien fant lavere risiko for kolorektalkreft blant kvinner som brukte HRT, spesielt ved start tidlig etter menopause. Denne forskjellen ble

borte ved lengre oppfølging etter avsluttet behandling. Overordnet kan man konkludere med at MHT ikke øker risikoen for kolorektalkreft, men snarere kan ha en beskyttende effekt.

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

Osteoporose

- Norske kvinner toppe statistikken over osteoporosebetingete frakturer, insidensen er økende. Ikke sikre kriterier for å identifisere de som har så høy risiko at primærprofylakse bør startes
- Mosjon reduserer ikke bentapet, men kan bedre balansen og derved beskytte mot traumer og brudd
- 1000 mg kalsium og 800 IE vitamin D daglig anbefales postmenopausale, basisbehandling hos eldre med påvist osteopeni eller osteoporose
- Bisfosfonater førstevalg ved etablert osteoporose, SERM (raloxifen) eller østrogen andrevalg
- MHT motvirker tap av benmasse som skyldes østrogenfallet ved menopause, og reduserer derved frakturrisiko.
- MHT kan være et godt første alternativ for behandling av osteopeni/osteoporose hos kvinner før 60 års alder med uttalt risiko for osteoporose, der andre kontraindikasjoner ikke foreligger.
- MHT har en primærpreventiv effekt med omtrent halvering av risiko for hofte- og kompresjonsbrudd i columna (19)
- Etter avsluttet behandling med MHT øker bentapet igjen (27)

Muskel- og leddsmarter

- Diffuse muskel- og leddsmarter er vanlig. Det er denne type plager østasiatiske kvinner primært forbinder med overgangsalderen. Noen opplever bedring av HT, men ingen effekt på reumatiske plager (27)

Sentralnervesystemet

Østrogen aktiverer CNS, progesteron hemmer aktiviteten (27)

Alzheimer/CNS

- Effekter av MHT
 - Epidemiologiske og kliniske studier viser økt kognitiv funksjon ved Alzheimer, samt redusert risiko for å utvikle sykdommen ved POI
 - Kontrollerte studier har ikke vist samme positive effekt. Noen viser at tidligere og langvarig HT kan redusere risikoen, men ingen fordel med pågående behandling ved behandlingsvarighet under 10 år (28)
 - Mange spørsmål vedrørende østrogenbruk er uavklart

Migrene

- Migrene er mer prevalent hos kvinner enn hos menn, sannsynligvis pga effekten av kvinnelige hormoner.
- Overgangsalderen er assosiert med en økning i migrenerelaterte symptomer, som skyldes svigninger i nivået av både østrogen og progesteron og påvirkningen på det neuroendokrine systemet. I tillegg kan vasomotoriske plager som hetetokter, dårlig søvn og humørsvigninger forsterke symptomene.
- Syklisk administrasjon av progesteron synes å forverre migrene og øke migreaneanfallene. Studier har vist at mindre androgene progesteronpreparater eller mikronisert progesterone kan minimere den negative effekten. Et alternativ vil være å bruke levonorgestrel-intrauterin spiral med minimal systemisk effekt.

- Studier har vist at transdermal østrogen behandling kan forbedre migrenerelaterte symptomer.

Psykologiske forhold

- Ikke økt risiko for depressive lidelser (29)
- Faktorer som PMDD (*premenstruell dysphoric disorder*) og Menstrual Coping Style (håndtering av menstruasjon) ser ut til å predikere humørsvigninger og redusert psykisk velvære i klimakteriet (30)
- Østrogen har effekt på adrenerge, serotonerge og dopaminerge systemer
- Serotoninnivået økes til premenstruelle nivåer hos postmenopausale kvinner ved østrogen-behandling, derved økes psykisk velvære

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 (19)

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 (31).

Ikke-hormonal farmakologisk behandling

- 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 (27)
- Gabapentin kan også redusere vasomotoriske symptomer

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 (32)

Fytoøstrogener (33)

- 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 fytoøstrogen vurderes som trygt med hensyn til brystvev og endometriet.
- Fytoøstrogen (i soya, rødkløver, humle ekstrakt) kan være effektivt for korttidsbehandling av hetetokter, men effekt på VMS er relativt beskjedent

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

- 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 (34)

Urtemedisiner (33)

- 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
Ovesterin (indisert kun for urogenitale plager)	Tabletter	Østriol	1 – 2 mg daglig
Duavive	Tabletter	Konjugerte østrogener og bazedoksifen (selektiv østrogenreseptormodulator)	0,45 mg/200 mg daglig
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
Femostonconti	Tabletter	Østradiol og dydrogesteron	0,5 mg/1 mg østradiol og 2,5 mg/5 mg dydrogesteron 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)
Femoston	Tabletter	Østradiol og dydrogesteron	To faser: (1) østradiol 1 mg / 2 mg daglig og (2) østradiol 1 mg/2 mg og dydrogesteron 10 mg daglig (gestagen i 14 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.
Lokalbehandling			
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
Intrarosa	Vagitorier	Prasteron	1 vagitorie daglig

Referanser

1. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holte A. The endocrine transition around menopause--a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(7):642-7.
2. 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.
3. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2018;21(2):111-22.
4. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, Dhillon WS. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(3):391-414.
5. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(10):754-66.
6. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020.
7. The British Menopause Society. Testosterone replacement in menopause. Update 2019. Available at: <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/testosterone-replacement-in-menopause/>.
8. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2016(8):Cd001500.
9. 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.
10. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2015;18(2):121-34.
11. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
12. 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.
13. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency. Update 2015. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>.
14. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):707-14.
15. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805-11.
16. Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15 Suppl 1:11-7.

17. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;2012(8):Cd000402.
18. 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.
19. 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.
20. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019;394(10204):1159-68.
21. 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. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(3):Cd002229.
22. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016;374(13):1221-31.
23. 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.
24. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. Pathol Oncol Res. 2020;26(1):63-78.
25. 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.
26. 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.
27. The British Menopause Society. Menopause: diagnosis and management. Update 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>.
28. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. Neurology. 2017;88(11):1062-8.
29. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med. 2015;12(6):e1001833; discussion e.
30. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Arch Gen Psychiatry. 2010;67(6):598-607.
31. 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.
32. 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>.
33. 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.

34. 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.