

Klimakteriet

Inger Øverlie

Grete Riis-Johannessen

Ole-Erik Iversen

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

Definisjon

- *Klimakteriet = overgangsalder
- *Kan inndeles i fire faser
 - *Premenopause - regelmessig menstruasjon med 3-5 ukers intervaller
 - *Perimenopause - uregelmessig menstruasjon, med kortere eller lengre intervaller enn fra 3 til 5 uker
 - *Menopause – tidspunkt for siste menstruasjon (amenoré - 12 måneder)
 - *Postmenopause – tiden etter menopause

Forekomst

- *Menopause inntreffer i gjennomsnitt ved 52,9 år ($\pm 2,1$, range 40,3-58,7)
- *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 HT vil utsette klimakteriske plager
- *Terminologi vedrørende østrogenbehandling er uklart. Logisk - HRT (*hormone replacement therapy*) - behandling gitt ved unaturlig tidlig overgangsalder og HT (*hormone therapy*) - behandling gitt for vanlige plager i overgangsalder

Etiologi

- *Redusert antall oocytter, fallende inhibin, forhøyet FSH og LH, nedsatt produksjon av progesteron og østrogen
- *Blødningsforstyrrelser
- *Hormonforstyrrelser med progesteronsvikt og relativt høy østrogen kan medføre metroragi
- *Hetetokter
- *Svingninger i østrogennivå

Risikofaktorer

Menopausealder

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

Diagnostikk

- *Anamnesen viktigst
- *Hormonell utredning sjelden nødvendig, bare øyeblikksbilde
- *Klimakterium praecox (< 40 år) bør utredes spesielt med henblikk på annen endokrin svikt
- *Fall i inhibin A/B er tidligere indikatorer enn økende FSH

Differensialdiagnoser

- *Hyperthyreose
- *Hypothyreose
- *Carcinoid
- *Arytmier
- *Feokromocytom
- *Søvnproblemer av andre årsaker
- *Medikamentbivirkninger

Behandling

- *Alder, symptomer, menopausestatus og eget ønske avgjørende for valg av preparat og regime. Med henblikk på DVT bør transdermal behandling foretrekkes.

Indikasjoner

De viktigste er:

- *Hetokter
- *Redusert livskvalitet
- *Blødningsforstyrrelser
- *Andre vegetative symptomer (svettebyger, søvnforstyrrelser o.l.)
- *Urogenitale symptomer
- *Primær profylakse (økt risiko for osteoporose) spesielt ved klimakterium præcox
- *Eget ønske – vurdere fordeler og ulemper

Gestagen

- *Ved metroragi kan gestagen gis syklisk i minimum 14 dager hver måned (MPA 5-10 mg daglig) uten samtidig østrogen fordi det kan forekomme perioder med hyperøstrogenisme
- *Eller som kontinuerlig tilførsel via hormonspiral

Østrogen monoterapi

- *Primært for hysterektomerte som ikke trenger gestagen for endometriebeskyttelse
- *Ved innlagt gestagenspiral
- *Gis peroralt eller transdermalt
- *Kan være aktuelt ved betydelig gestagene bivirkninger, 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 eksponisjon for gestagener

Kontinuerlig kombinert behandling

- *Tar sikte på langtidsbehandling uten blødninger
 - *For å redusere initiale blødningsuregelmessigheter, bør ikke startes før ca 9-12 måneder postmenopausalt
 - *Østrogen med kontinuerlig gestagentillegg intrauterint er lovende, men begrenset dokumentasjon
 - *Alle former: Start med lavest mulig dose. Anbefalt startdose, 1 mg østradiol peroralt eventuelt 50 µg 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
- *Effektivt ved klimakterielle besvær og som osteoporoseprofylakse
- *Liten stimulasjon av endometriet og derved mindre blødning
- *Start ca 9-12 måneder etter menopausen

Androgenbehandling

- *Symptomer på seksuell dysfunksjon kan være uttrykk for androgenmangel, spesielt hos oophorektomerte kvinner
- *Symptombehandling, doseavhengig av respons, ingen påvist nytte med laboratorietester
- *Preparater i salg (testosteron gel, indikasjon for menn) behandling individualiseres, f.eks Testogel.
- *Plaster for kvinner (fås på registreringsfritak). Intrinsa, plasteret frigjør testosteron 300 µg/døgn.
- *Begrenset dokumentasjon av langtidseffekter

Lokalbehandling

- *Lokale plager, fortrinnsvis lokal behandling
 - *Østriol (vagitorium eller krem) eller østradiol (vaginaltablett eller -ring)
 - *Østriol kan gis peroralt, bør neppe være førstevalg pga mulig endometriestimulering. Aktuelt ved vedvarende problemer med vaginal applikasjon

Kontraindikasjoner mot systemisk HT

- *Pågående, tidligere eller suspekt cancer mammae (familiær cancer mammae er ikke kontraindikasjon)
- *Kjente eller suspekter østrogensensitive maligne tilstander
- *Vaginalblødninger av ukjent årsak
- *Ubehandlet endometriehyperplasi
- *Tidligere tromboemboli
- *Tidligere eller aktiv angina eller hjerteinfarkt

- *Aktiv leversykdom
- *Porfyria cutanea tarda (absolutt kontraindikasjon)

Oppfølging

Generelt

- *WHI-studien testet verdien av HT som primærprofylakse, endret oppfatningen av antatt positiv nettoeffekt på sykdomsrisiko. Senere studier inklusive metaanalyser, RCT-studier, og fra WHI-gruppen, viser at eventuelle positive eller negative effekter er avhengig av alder og tid etter menopause ved start av behandling. HT gitt tidlig i menopause synes å ha positiv nettoeffekt, kan vedvare ved behandling over Post hoc analyser fra studier har vist at både starttidspunktet og typen hormonbehandling (østrogen alene vs. peroraløstrogen/gestagen) har en avgjørende betydning både for effekten og bivirkningsprofil. En nyere dansk studie har vist en halvering av risiko brystkreft. I motsetning til peroral behandling øker ikke transdermal administrasjon av østrogen risikoen for DVT.
- *Norske anbefalinger utarbeidet på bakgrunn av HERS og WHI-studiene samt International Menopause Society (IMS) har lagt til følgende (2008):
 - *Ulik risikovurdering for yngre og eldre kvinner
 - *Ingen restriksjoner på behandlingsvarighet
 - *Start med laveste effektive dose, titrer opp ved behov
- *Compliance varierer med kvalitet på informasjon gitt ved første konsultasjonen

Spesielt

- *Gynekologisk undersøkelse anbefales før behandling
- *Lokal behandling kan være livslang, trenger ikke regelmessige kontroller
- *Det bør alltid være en klar indikasjon for start og videreføring av hormonbehandling. Mål - bedre livskvalitet
- *Oppfølging etter 3-4 måneder for eventuell justering av dose eller skifte preparat
- *Senere årlig oppfølging
 - *Revurdering ved reseptfornyng
- *Senest etter tre til fem års behandling bør det være en grundigere gjennomgang. Ofte nødvendig å prøveseponere, eller redusere dosen for å vurdere behovet. Seponering kan skje gradvis
- *Mammografi hvert annet år i henhold til screeningprogrammet og handlingsprogrammet til Norsk Bryst Cancer Gruppe

Spesielle forhold

Kirurgisk menopause

- *Ved salpingooforektomi før menopause anbefales HRT frem til forventet menopausetidspunkt
- *Deretter vurdere behandling ut ifra kriterier som ved naturlig menopause

Behandling - lavest effektive dose

- *Etter ooforektomi
 - *Kontinuerlig kombinasjonsbehandling, eventuelt sekvensiell terapi
- *Etter ooforektomi og hysterektomi
 - *Østradiol monoterapi
- *Unntak
 - *Det diskuteres om hysterektomerte med tidligere endometriose skal ha kombinasjonsbehandling for å unngå residiv eller malign utvikling
- *Ved nedsatt libido kan tibolon forsøkes. Transdermal østrogen kan være gunstigere fordi det ikke i samme grad som peroral øker SHBG og derved reduserer fritt testosteron. Effekten av testosteron diskuteres. Det finnes ikke testosteronpreparat for kvinner

Østrogen og kardiovaskulær sykdom

Hjerteinfarkt

- *Subgruppetanalyse (WHI) viste ikke signifikant reduksjon av risiko hos kvinner i 50-59 års alder i østrogen-alene-gruppen eller ved < 10 år siden menopause i gruppen med kombinasjonsbehandling
- *Metanalyse (23 studier, >39000 deltagere) - signifikant reduksjon av koronarsykdom hos yngre < 10 år siden menopause ved HT-behandling
- *I overensstemmelse med observasjonsstudier som The Nurses Health Study, reanalyser viste relativ risiko 0,61 for koronarsykdom hos HT-brukere

Hjerneslag

- *Ulike resultater, men en av tre randomiserte studier viste økt risiko, WHI-studien viste øket risiko for non-fatale slag hos HT-brukere versus ikke-brukere uansett alder. Ingen økning av fatale slag. The Nurses Health Study viste en liten, men signifikant økning av slag ved bruk av relativt høye hormondoser. Ved bruk av lavdose østrogen var det ingen signifikant øket risiko for slag, mulig liten, ikke signifikant, reduksjon

Venetrombose

- *Flere studier viser økt risiko (relativ risiko 2-3), bekreftet i randomiserte studiene, men risikoen sannsynligvis økt bare første året. Gjelder spesielt ved tilleggstrisiko som overvekt, genetisk predisposisjon, røykere og eldre. Nyere studier har vist at risikoen ikke er økt ved transdermal administrasjon

Blodtrykk

- Østrogen er enten nøytralt eller reduserer blodtrykket. Velregulert hypertoni ikke kontraindikasjon

Cancerrisiko

Endometrie-cancer

- Østrogen monoterapi mer enn tre år øker risikoen (relativ risiko 2-3), kan vedvare i mer enn fem år etter seponering
- Gestagentillegg nøytraliserer økningen, kontinuerlig gestagen reduserer
- Lokalbehandling anses kontraindisert etter primærbehandling, men siden de aller fleste residiv inntreffer innen 2 år kan man individualiseres på bakgrunn av prognostiske faktorer.

Cancer mammae

- HT i 5-15 år, ca 30 % økt risiko, gjelder lokalisert og ikke metastasert cancer mammae
- Økningen synes ikke å øke mortalitet, flere studier viser lavere dødelighet blant østrogenbrukere
- HT synes å gi samme relative risiko hos de med familiær risiko. Endringen i absolutt risiko blir likevel større på grunn av høyere bakgrunnsrisiko
- WHI-studien viste at det først var en signifikant økning etter fem år med østrogen/gestagen, men ingen øket risiko før etter 10 år med østrogenmonoterapi
- Lokal behandling er ingen kontraindikasjon, bortsett fra ved nyoppdaget cancer mammae eller ved aromatasebehandling (AI).
- Teoretisk problematisk, men lite undersøkt. En studie viste ikke økt residivrisiko ved lokalbehandling hos pasienter som brukte tamoxifen eller AI.

Kolorektal cancer

- 20-30 % redusert risiko (mer enn 30 studier) for diagnose og 10-20 % redusert risiko for dødelig sykdom, spesielt ved kombinasjonsbehandling
- Ventrikkeltumor
- En metaanalyse viste en ca 20 % redusert risiko og Tamoxifen økte risikoen signifikant

Ovarialcancer

- Sprikende resultater, lett økt eller uendret risiko

Andre cancerformer

- Ikke holdepunkt for endret risiko
- HT reduserer total dødelighet hvor kvinnen er < 60 år, uendret dødelighet hos brukere > 60 år (én metaanalyse)

Osteoporose

- Norske kvinner topper statistikken over osteoporosebetingete frakturer, insidensen 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

Muskel- og leddsmerter

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

Urogenitale symptomer

- Det urogenitale østrogenmangelsyndrom omfatter atrofi av slimhinnene i vagina og uretra/blære, med ulik grad av vaginal tørrhet og kløe, dyspareuni og blødning.
- Atrofien i uretra/blære kan være årsak til residiverende urinveisinfeksjoner, dysuri, eller urgency
- Lokal østrogenbehandling - god effekt
- Lokal østrogen kan forebygge urinveisinfeksjon
- Ved ren stressinkontinens - tvilsom effekt

Hud

- Tykkelsen på epidermis avhengig av østrogen, ved bortfall blir huden tørr, flasser lettere og mer rynkete
- Relativ overvekt av androgener kan gi økt hårfall samtidig som hårveksten stimuleres andre steder, f.eks. på haken

Sentralnervesystemet

- Østrogen aktiverer CNS, progesteron hemmer aktiviteten

Alzheimer/CNS

- Effekter av HRT

- *Epidemiologiske og kliniske studier viser økt kognitiv funksjon ved Alzheimer, samt redusert risiko for å utvikle sykdommen (Leisure World Study)
- *Kontrollerte studier 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
Usikkert mht. langtidseffekt
- *Mange spørsmål vedrørende østrogenbruk er uavklart

Psykologiske forhold

- *Ikke økt risiko for depressive lidelser
- *Faktorer som PMDD (*premenstruell dysphoric disorder*) og Menstrual Coping Style (håndtering av menstruasjon) ser ut til å predikere humørsvingninger og redusert psykisk velvære i klimakteriet
- *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

Komplikasjoner

- *Se avsnittet om spesielle forhold

Vurdering av dokumentasjon

- *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

Anbefalt litteratur

- *AACE: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause. Endocrine Practice vol 12 No.3 May/June 2006 s315 – 337
- *IMS (International Menopause Society) [International Menopause Society](#)
- *EMAS (European Menopause and Andropause Society)
- *[European Menopause and Andropause Society](#)
- *Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas. 2008;61:227-32.
- *NAMS (North American Menopause Society) [The North American Menopause Society](#)

Oversikt over viktige studier

- *Collaborative groups on hormonal factors in breast cancer.
Reanalyse av 51 studier ang HRT og brystkreft.
Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet. 1997;350:1047-59.
- *EVTET
Norsk randomisert studier ang residiv av trombose ved østrogenbehandling.
Høibraaten E, Qvigstad E, Amesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM.
Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost. 2000;84:961-7.
- *HABITS
Randomisert kontrollert flemasjonal studie ang. sikkerhet ved bruk av østrogen etter behandling for brystkreft.
Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M et al. On behalf of the HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100:475-82. Epub 2008 Mar 25.
Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004; 363:453-5.
- *HERS I og II
Randomisert, kontrollert studie ang østrogen som sekundærprofylakse for hjerte-kar sykdom. (HERS I etter 4,1 år og HERS II etter 6,8 år)
Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280:605-13.
Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA. 2002; 288:49-57.
- *PEPI-trial
Randomisert, kontrollert studie ang. østrogen ±gestagen's effekt på surrogat endepunkter for hjerte-karsykdom (primært) og endometrium (sekundært)

The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. JAMA. 1995;273:199-208.

The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. JAMA. 1996;275:370-5.

- **Women's Health Initiative (WHI)**

Omfattende prospektiv amerikansk prosjekt med flere delstudier angående postmenopausale kvinners helse, dels randomiserte, dels observasjonelle. Mest kjent og diskutert er de randomiserte, kontrollerte studier ang. behandling med østrogen ± gestagen

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *Jama* 2004;291:1701-12

- **The Million Women Study**

Engelsk observasjonsstudie om helseforhold hos kvinner over 50 år, med spesiell fokus på hormonbehandling.

Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362:419-27.

Referanser

1. Anderson K, Mattsson L-Å, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel - a new way of adding progestogen hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 963-7.
2. Camargo MC1, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):20-38. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0834. Epub 2011 Oct 25.
3. Chakravarty SG, Halbreich U. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 229-33.
4. Cholerton B, Gleason CE, Baker LD, Astana S. Estrogen and Alzheimer's disease: the story so far. *Drugs and Aging* 2002; 19: 405-27.
5. 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) 135:603–609
6. Elraiyah T, Bassam M, Wang Z, Khairaseed T, Asi N, Undavall C, Nabhan M, Firwana B et al. The Benefits and Harms of Systemic Testosterone Therapy in Postmenopausal Women With Normal Adrenal Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2014, 99(10):3543–3550
7. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og frakturer i Norge. Forekomst og risikofaktorer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 568-72.
8. Falconer C, Ekman-Orderberg G, Ulmsten U, Westergren-Thorsson G, Barchan K, Malmström A. Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen. *Maturitas* 1996; 24: 197-204.
9. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12-8.
10. Glaser R, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: A prospective, observational study. *Maturitas* 76 (2013) 342– 349
11. Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas* 68 (2011) 355–361
12. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby S. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56: 227-229
13. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
14. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997; 48: 16-9
15. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 331-8.
16. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7: 653-9.
17. Hodis HN, Collins P, Mack W J, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012; 15, 217-228
18. Holte A. Prevalence of climacteric complaints in a representative sample of middle-aged women in Oslo, Norway. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1991; 12: 303-17.
19. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al.; LIBERATE Study Group Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:135-46.
20. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Review. *The Cochrane Library* 2012, Issue 7.
21. Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellström D. An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. *Maturitas* 1990; 12: 51-60.
22. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Br J Obst Gyn* 1999;10: 1-21.
23. Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 1996; 313: 1229-32
24. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213-7.
25. Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1332-4
26. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993; 329: 753-6.
27. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993; 7:1-16.
28. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477
29. Salpeter S, Walsh J, Greyber E, Ormiston T, Salpeter E. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women. *J*

Gen Intern Med 2004; 19:791-804.

30. Salpeter S, Walsh J, Greyber E, Ormiston T, Salpeter E. Coronary Heart Disease Events Associated with Hormone Therapy in Younger and Older Women. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366
31. Schierbeck LL, Rejnmark L, Landbo C, Tofteng , Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345:e6409 doi: 10.1136/bmj.e6409
32. Smith SS. Hormones, mood and neurobiology: a summary. In: Berg G, Hammar M, eds. *The Modern Management of the Menopause*. Parthenon, New York, 1994, 295-9.
33. Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. Review. *Climacteric*. 2006;9:325-35.
34. Speroff, Glass, Kase. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6.edition.
35. Statens legemiddelverk Terapianbefalinger: Behandling av osteoporose., publikasjon 2001:0
36. Statens legemiddelverk Terapianbefalinger. Hormonbehandling av kvinner med menopausale symptomer. 2003
37. U.S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 834-9
38. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I [Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins](#). *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1131-7.
39. Øverlie I, Moen MH, Mørkrid L, Skjæraasen JS, Holte A. The endocrine transition around menopause - a five year prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 642-7.