

## Overgangsalder - menopause

Inger Øverlie	Medicus Oslo as ( <a href="mailto:overlie.inger@gmail.com">overlie.inger@gmail.com</a> )
Astrid Liavaag	Avd. for obstet./gyn., SSHF Arendal
Ingrid Baasland	Baasland-klinikken og ISM, NTNU
Kristin Offerdal	Trondheimgynekologene
Nora Johansen	Avd. for obstet./gyn., SSHF Arendal
Åshild Bjørnerem	Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning, OUS og IKM, UiT

### Hurtiglenker til avsnitt:

[Definisjon menopause](#)

[Forekomst av plager i overgangsalderen](#)

[Risikofaktorer for tidligere menopause](#)

[Diagnostikk](#)

[Differensialdiagnoser](#)

[Menopausal hormonbehandling \(MHT\)](#)

[Systemisk MHT](#)

[Typer MHT](#)

[Lokalbehandling](#)

[Spesielle forhold](#)

[Migrene](#)

[Seksualfunksjon](#)

[Fjerning av normale eggstokker hos kvinner uten økt risiko for eggstokkreft](#)

[Når er det trygt å slutte med prevensjon?](#)

[Risiko og langtids effekter ved MHT – utfyllende informasjon](#)

[Risiko for brystkreft](#)

[Venøs tromboembolisme \(VTE\)](#)

[Osteoporose](#)

[Alternativer til hormonbehandling for vasomotoriske plager i overgangsalderen](#)

## Anbefalinger for bruk av menopausal hormonterapi (MHT)

### Vi **anbefaler**

- individuell vurdering og behandling til kvinner med plager i overgangsalderen
- transdermal fremfor peroral MHT ved økt risiko for tromboembolisk sykdom
- lavest mulig dose med henhold på symptomfrihet og kombinasjon østrogen/gestagen ved intakt uterus
- MHT til kvinner med tidlig menopause eller prematur ovarialsvikt, minst til forventet menopausealder dersom ingen kontraindikasjoner

### Vi **foreslår**

- risiko-nytte forholdet er fordelaktig for MHT dersom behandlingen starter mindre enn 10 år etter menopause og før 60-års alder
- MHT har positive effekter på livskvalitet, søvn, bentetthet, risiko for frakturer, hjerte- og karsykdom, og det 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

## 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

## Vurdering av dokumentasjonen

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

## 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 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 og hvor menstruasjonene kan være uregelmessige med eller uten plager 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 fra 40 til 45 år.

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

Oversikt over de reproduktive fasene: [STRAW](#) (1)

## Forekomst av plager i overgangsalderen

- Vasomotoriske plager varer i gjennomsnitt 7,4 år (2)
- Uregelmessig menstruasjon er hyppigste symptom, men opptil 10 % opplever regelmessig menstruasjon frem til menopause. 10-25 % har hetetokter premenopausalt
- Ved menopause har 80-85% hetetokter, 30 % i uttalt grad. Forsvinner oftest i løpet av fem år, 10 % har hetetokter etter 10 år. Ikke holdepunkt for at MHT utsetter menopauseplager

## Diagnostikk

- Anamnesen er viktigst (blødningsforstyrrelser eller amenore, hetetokter mm)
- Hormonell utredning er sjelden nødvendig, og kun FSH er aktuelt å ta
- Ved pågående prevensjon se avsnittet – [Når er det trygt å slutte med prevensjon?](#)
- Prematur menopause/prematur ovarialinsuffisiens (< 40 år) bør utredes av gynekolog

## Risikofaktorer for tidligere menopause

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

## Differensialdiagnoser

- Hyperthyreose
- Hypothyreose
- Feokromocytom
- Carcinoid
- Leukemi
- Arytmier
- 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/tidlig 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 eggstokksvikt (BSOE, kreftbehandling, POI) før naturlig menopause er forhåndsgodkjente for blå resept på paragraf 2.

### Systemisk MHT

#### Indikasjoner

Overgangsplager som gir redusert livskvalitet hvor individuell vurdering og kvinnens eget ønske skal vektlegges

- Vasomotoriske symptomer (VMS) som hetetokter
- Nedstemthet, hjernetåke, seksuell dysfunksjon (grunnet hetetokter/nattesvette/vaginal atrofi) o.l.
- Blødningsforstyrrelser (rent gestagen eller p-piller mot menoragi eller anovulatoriske blødninger)
- Plager som søvnforstyrrelser, hjertebank o.l.
- Forebygging av osteoporose ved menopause før 45 års alder
- Behandling av osteoporose før 60 års alder

#### Kontraindikasjoner mot systemisk HT

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

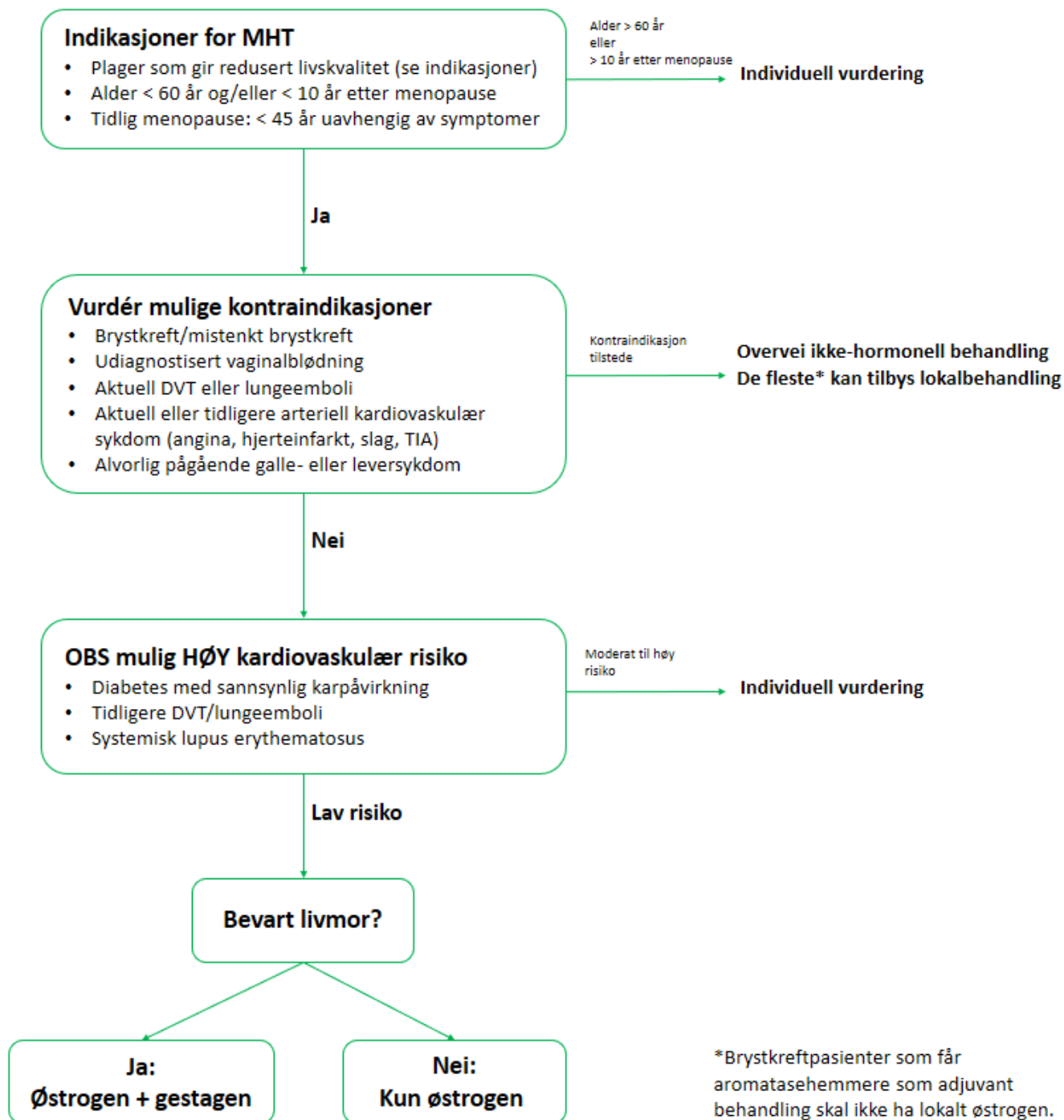
- Pågående, tidligere eller suspekt brystkreft (familiær brystkreft er ikke kontraindikasjon)
- Kjente eller suspekterte østrogensensitive maligne tilstander
- Vaginalblødninger av ukjent årsak/mistenkt endometriecancer
- Aktuell venøs tromboemboli (VTE)
- Tidligere eller aktiv angina eller hjerteinfarkt
- Aktiv leversykdom – kontraindikasjon i internasjonal litteratur, men MHT kan virke beskyttende for ikke-alkohol-relatert fettlever, insulinresistens og type 2 diabetes, fortrinnsvis transdermal (3)
- Porfyria cutanea tarda (absolutt kontraindikasjon)

*Forsiktighet* bør vises hos kvinner med:

- Diabetes med mulig karpåvirkning
- Tidligere VTE, eller økt risiko for VTE
- Galleblæresykdom – kan forverre kolestase (3)
- Tidligere endometriecancer

MHT kan forverre astma, epilepsi, migrene, SLE, leverhemangiom og demens

## Flytskjema for systemisk MHT



## Oppstart med MHT

### Ved første konsultasjon

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

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. Det anbefales også aktiv bruk av Felleskatalogen, som har oppdatert informasjon om tilgjengelige preparater og eventuelle leveringsproblemer. Lenke: [Felleskatalogen sitt ATC-register over MHT på markedet](#)

- Kvinner med livmor skal ha gestagen som endometriebeskyttelse
- Sekvensiell behandling anbefales premenopausalt og inntil ca. 6-12 måneder etter sist menstruasjon
- Transdermale østrogenpreparater er fordelaktig ved økt risiko for kardiovaskulær, metabolsk- eller leversykdom eller økt risiko for trombose
- Ved naturlig menopause startes det med laveste mulige effektive dose

### Oppfølging ved MHT

- Første oppfølging etter oppstart med MHT bør skje etter 3 måneder, kan gjøres på telefon. Gynekologisk undersøkelse dersom uregelmessige blødninger
- Kontroll med risiko vs. nyttevurdering med 1-2 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

Tabell 1 viser tilgjengelige preparater

### *Østrogen monoterapi*

- Lenke: [Felleskatalogen ATC-register Østrogener](#)
- Primært for de uten livmor/hysterektomerte som ikke trenger endometriebeskyttelse
- Gis peroralt eller transdermalt
- Kan være aktuelt ved betydelig gestagene bivirkninger, med nøye endometrieovervåking

### *Gestagen*

- Lenke: [Felleskatalogen ATC-register Progestogener](#)
- Generelt må man ha et gestagentilskudd ved intakt livmor for endometriebeskyttelse. Det gis i kombinasjon med østrogen; peroralt, transdermalt eller hormonspiral. Utrogestan kan gis peroralt, vaginalt eller rektalt.
- Ved metroragi kan gestagen gis syklisk i minimum 14 dager hver måned (MPA 5-10 mg, mikronisert progesteron eller NETA) uten samtidig østrogen fordi det kan forekomme perioder med hyperøstrogenisme. Effektivt ved anovulatoriske blødninger.
- 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 brystkreftrisiko (4). Effekten på endometriet utover 5-års bruk er dårlig dokumentert (4).
- Semisyntetisk progesteron (didydrogesteron) regnes også som et naturlig (kroppsidentisk) progesteron, også med lavere brystkreftrisiko
- Det finnes også et MHT (Duavive) der gestagenet erstattes av et SERM (selektiv østrogen reseptor modulator). Det kombineres med konjugert østrogen og har mindre påvirkning på brystvevstettheten enn andre gestagener.

### *Østrogen med gestagentillegg syklisk/sekvensielt*

- Kan gis ved kombinasjonspreparat, se lenke: [Felleskatalogen ATC-register Progestogener og østrogener i kombinasjon](#), eller ved å kombinere ett østrogenpreparat og ett gestagenpreparat
- Til pre- og perimenopausale gis gestagentillegget som hormonspiral med 52 mg levonorgestrel eller peroralt i minimum 12 dager per måned
- Til postmenopausale kan østrogen kombineres med gestagenkurer i 14 dager, f.eks. hver tredje måned. Dokumentasjon av endometriebeskyttelse er begrenset. Foreslått for å redusere brystvevets eksposisjon for gestagener og gestagenrelaterte bivirkninger

### *Kontinuerlig kombinert behandling*

- Kan gis ved kombinasjonspreparat, se lenke: [Felleskatalogen ATC-register Progestogener og østrogener i kombinasjon](#), eller ved å kombinere ett østrogenpreparat og ett gestagenpreparat.
- Tar sikte på langtidsbehandling uten blødninger, og gestagenet gis kontinuerlig

- Startes ikke før 6-12 måneder etter siste menstruasjon, dette for å unngå uregelmessige blødninger
- Østrogen kombindert med gestagenspiral (52 mg levonorgestrel) er et godt alternativ
- Tibolon (syntetisk hormon med østrogen, gestagen og androgen effekt)
  - Gir lite 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 (5;6):

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

#### **Testosteronbehandling for postmenopausale kvinner (5):**

Daglig dose maks 5 mg, men denne dosen gir ofte for høyt testosteronnivå. Juster dosering etter effekt, blodprøver og bivirkninger.

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

Tostran (10 mg/pumpetrykk): Gel fra ett pumpetrykk hver andre dag – ofte er dette for høy dose.

Lenke: [Felleskatalogen ATC-register Androgener](#)

### DHEA

- Lenke: [Felleskatalogen ATC-register DHEA](#)
- Må søkes om, er på registreringsfritak
- Indikasjon: Fatigue, lite sexlyst – usikker effekt (7)
- Dose: 50 mg daglig peroralt, ikke samtidig med testosteron
- DHEA og dens aktive metabolitt DHEA-S (sulfat) er steroidhormoner, og 80% syntetiseres og utskilles fra binyrebark, og 20 % kommer fra ovariene
- DHEA-nivået faller med alder, og kvinner har ca 40% igjen ved overgangsalder.
- DHEA er hovedkilden til androgener hos kvinner, og androgennivået faller med økende alder.
- DHEA sirkulerer som inaktivt pro-hormon. Virker intracellulært (intrakrinologi) og danner testosteron og østradiol avhengig av behov i hver celle, uten biologisk signifikant utskillelse av aktive hormoner til sirkulasjonen. Dermed unngås systemisk effekt av østradiol og testosteron.
- 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, men kan gi økt hårvekst som er doseavhengig,

## Lokalbehandling

### Indikasjoner

- Tørrhet, svie, kløe, irritasjon i vagina
- 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

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 kvinnen og ev. onkolog (11).

### Preparater

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

- Lenke: [Felleskatalogen ATC-register Østrogener](#)
- Østriol (vagitorier eller krem) eller østradiol (vaginaltablett eller ring). Østriolring kan være inneliggende i tre måneder, finnes på registreringsfritak.
- 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 (12).
- Lokal behandling kan være livslang.

Ikke-hormonelle alternativer:

- Oljer (Matoljer, andre nøytrale oljer – alt som huden tåler, tåler også skjeden)
- Fuktighetsbevarende middel/glidemiddel. Vannbasert eller silikonbasert.
- Bekkenbunnsfysioterapi, vibrator, dilatator

Lokal laserbehandling (CO<sub>2</sub> eller erbium YAG laser). Ikke et tilbud i det offentlige helsevesen i Norge. Ikke mer effektivt enn vaginalt østrogen.

## Spesielle forhold

### Migrene (13)

- 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 progesteronpreparater med minst androgen effekt og mikronisert progesteron kan være bedre. Et alternativ vil være å bruke levonorgestrel-intrauterin spiral med minimal systemisk effekt.
- Transdermal østrogen behandling kan forbedre migrenerelaterte symptomer.
- MHT kan generelt brukes ved migrene med og uten aura, da MHT inneholder mindre potente østrogener enn de som brukes ved hormonell prevensjon (14-17).
- Østrogenholdige legemidler, inkludert MHT, unngås vanligvis hos pasienter med migrene med aura som har en historie med tromboembolisk hjerneslag eller økt risiko for hjerte- og karsykdommer (16;17).

## 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 (18). Det er mer uttalt hos de med brått innsettende menopause etter f.eks. kirurgi eller kreftbehandling (19), og spesielt hos unge (20). Selv ved optimal behandling og maksimal substitusjon både systemisk og lokalt får ikke alle kvinner tilbake sin seksualfunksjon. Vanlige problemer er smerter ved samleie på grunn av tørre og skjøre vaginalslimhinner (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
- Generelt bør man være tilbakeholden mellom 52 og 65 år, men kan være aktuelt for noen
  - fordeler med å fjerne eggstokker er å etterkomme pasientens ønske, minimerer eggstokkreftisiko og unngå reoperasjon
  - fordeler ved å beholde eggstokker er å unngå forverring av overgangsplager og 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.

## 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 (21-23). 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, men muligheten for dette bør tas med i vurderingen, særlig hos kvinner som fortsatt har plager og hvor MHT ikke er effektivt eller aktuelt.

## Når er det trygt å slutte med prevensjon?

Tabellen er basert på FSRH Clinical Guideline: Contraception for Women Aged over 40 Years (Oppdatert i 2023) (24)

Prevensjonstype	Alder 40-50 år	Alder > 50 år
<b>Ikke-hormonell</b>	Slutt med prevensjon etter 2 års amenore	Slutte med prevensjon etter 1 år med amenore
<b>Kombinasjons-p-piller</b>	Fortsette	Slutte ved 50 år og gå over til ikke-hormonell eller gestagen-prevensjon, og følg råd for valgt prevensjonsmetode
<b>P-sprøyte</b>	Fortsette	Kvinner > 50 år rådes til å velge annen prevensjon, følge råd for valgt prevensjonsmetode
<b>p-stav</b> <b>Gestagen-pille</b> <b>Hormonspiral</b>	Fortsette til 50 års alder og videre	Slutte ved 55 års alder når man kan anta sikker infertilitet hos de fleste kvinner <ul style="list-style-type: none"><li>Hos kvinner over 50 år med amenore som ønsker å slutte før 55 år kan FSH måles</li><li>Ved FSH &gt; 30 IU/L, slutte etter ytterligere 1 år</li><li>Ved FSH ≤ 30 IU/L, sjekk FSH igjen om 1 år</li></ul> En spiral med 52 mg LGN satt inn ved ≥ 45 års alder for prevensjon eller mot blødninger, kan sitte til 55 års alder, uten å byttes.

FSH, follikkel stimulerende hormon; IU/L, internasjonal enhet pr liter

Reproduced under licence from FSRH and the notice Copyright © Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare August 2017.

## 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 lavere eller ingen risiko for brystkreft
- Brystkreftrisikoen forbundet med MHT er avhengig av behandlingsvarighet

Etter 18 års oppfølging av WHI-deltakere var brystkreftrelatert mortalitet økt ved kombinasjonsbehandling og redusert ved kun østrogen (25). En Cochrane-analyse fra 2017 (26) viste også at brystkreftrelatert mortalitet var økt ved kombinasjonsbehandling med RR 1.57 (1.01-2.48) og redusert ved kun østrogen med RR 0.38 (0.15-0.98), begge grupper var sammenlignet med placebo. I en kritisk gjennomgang av WHI-publikasjonene ble det hevdet kombinasjonsbehandling til kvinner som *ikke* tidligere har brukt MHT ikke økte risikoen for brystkreft og at kun østrogenbehandling reduserte brystkreftrisikoen; og dersom risikoen for

brystkreft i gruppa med kombinasjonsbehandling er slik WHI presenterer ville det være ett tilfelle av non-fatal brystkreft pr 1000 bruker (27).

I en metaanalyse fra 2019 (Lancet) konkluderte de med at både kombinasjonsbehandling og kun østrogenbehandling økte brystkreftrisikoen (28). Denne studien har blitt kritisert for å konkludere basert på utdaterte MHT-typer og -doser. Også en norsk registerstudie har vist økt risiko for brystkreft ved MHT, hvor risikoen var høyest ved kombinasjonen østradiol og noretisteron (RR 2,8-3,3), men studien mangler data på tidligere bruk av MHT (29).

Oppsummert endrer ikke resultatene fra Lancet-studien veilederens tidligere anbefalinger, og det settes ingen øvre grense på behandlingsvarighet. Dette er i tråd med NAMS og RCOG/NICE som heller ikke endrer sine retningslinjer, men understreker viktigheten av individuell vurdering. 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 for at kvinnen skal kunne 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 (30;31). Dette gjelder også trippel negativ brystkreft (ER-, PR-, HER-), til tross for at det i en metaanalyse fra 2021 *ikke* ble funnet økt risiko for tilbakefall ved MHT etter trippel negativ brystkreft (31).

**Lokal østrogenbehandling etter brystkreft:** Vaginalt østrogen er ikke kontraindisert ved tidligere brystkreft, men bør ikke gis ved etterbehandling med aromatasehemmer. Ved plagsom vaginal atrofi hos kvinner på aromatasehemmer etter brystkreft bør lavdose østriol velges (Gelisse, Gynoflor). Eventuelt kan man i samråd med onkolog skifte til Tamoxifen, dette for å kunne gi vaginal østradiol samt at tamoxifen gir mindre urogenitale plager enn aromatasehemmer.

### Total dødelighet

I en Cochrane oversikt fra 2015 (19 RTCer inkludert WHI, 40 410 kvinner) var total mortalitet redusert (RR 0.70; 95% KI 0.52-0.95) ved MHT sammenlignet med placebo dersom MHT ble startet før 60 års alder (32). I en 18-års oppfølging av deltakere i WHI-studien var det ingen signifikant reduksjon i mortaliteten ved kombinasjonsbehandling, men redusert dødelighet ved kun østrogen (HR 0.55; 95% KI 0.33-0.92) (25).

### Hjerte- og karsykdom (32)

- MHT øker ikke risikoen for hjerte- og karsykdom hvis man starter før 60 år
- MHT øker ikke dødelighet relatert til 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 tromboembolisk hjerneslag ved menopause varierer avhengig av risikoprofil
- MHT med kun østrogen gir ingen endring eller muligens redusert risiko for koronar hjertesykdom
- MHT med østrogen og gestagen er forbundet med liten eller ingen økt risiko for koronar hjertesykdom

- Utgangsrisikoen for tromboembolisk hjerneslag er lav hos kvinner under 60 år, og peroral østrogen er forbundet med en liten økning i denne risikoen
- Transdermal MHT gir lavere risiko for tromboembolisk hjerneslag enn peroral MHT, og lav dose (tilsvarende  $\leq 50$  mikrogram) ga laveste risiko (33)

## Blodtrykk

MHT er enten nøytralt eller reduserer blodtrykket. Velregulert hypertoni er ingen kontraindikasjon for MHT.

## Venøs tromboembolisme (VTE)

- Peroralt østrogentilskudd 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 (34;35)
- Transdermalt østrogen anbefales derfor ved økt risiko for DVT (f.eks. ved røyking, BMI $>30$ kg/ m<sup>2</sup> eller arvelig trombofili) (34;35)
- Hematologisk utredning foreslås før man starter opp med HRT til kvinner med sterk familiehistorie på DVT.
- Ved peroral MHT er risikoen for DVT er trolig lavere ved lavere dose. Vaginalt østrogen øker ikke risikoen for VTE.(35)
- Kvinner med trombofili har økt risiko for VTE, men denne risikoen øker ikke ytterligere ved transdermal MHT (36)

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

- MHT frarådes til kvinner med VTE i anamnesen som også har økt risiko for DVT (DVT hos førstegradsslektning, alder  $> 60$  år, høy BMI)
- Kvinner med tidligere DVT uten andre risikofaktorer for DVT, kan foreskrives transdermalt østrogen (37), 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, men det foreligger få studier.

## Risiko for endometriekreft

- Behandling med kun østrogen øker risikoen for endometriekreft (med 2-3 ganger), og risikoen er avhengig av dose og behandlingsvarighet (11).
- Hos kvinner med livmor og behov for MHT, 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 MHT etter kurativ kirurgi for endometriekreft stadium I (38). Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft skriver «For kvinner radikalt behandlet for endometriecancer 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* – MHT øker ikke risikoen for cervixcancer (39), og gjennomgått behandling for livmorhalskreft er ikke en kontraindikasjon for MHT.

*Eggstokkreft* – Sammenhengen mellom MHT og eggstokkreft er enten nøytral eller svakt positiv. I en meta-analyse ble det konkludert med at 5 års MHT-bruk fra ca. 50 års alder forårsaker ett ekstra tilfelle av eggstokkreft pr 1000 MHT-brukere (40). MHT er ikke kontraindisert ved tidligere eggstokkreft (41), men frarådes ved østrogensensitive ovarialtumores grunnet manglende data.

*Kolorektalkreft* – MHT er enten svakt beskyttende eller har 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 (42). Hensikten med å behandle osteoporose er å forebygge frakturer.

Diagnosen osteoporose stilles ved:

- Påvist lavenergi-brudd etter et lite traume som f.eks. fall fra egen høyde
- Lav beinmineralitet (BMD) målt i en DXA-maskin (43)
- Høy frakturrisiko som er beregnet i en nettbasert risikokalkulator (f.eks. FRAX) (44).

*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 gis som osteoporoseprofylakse til kvinner med økt risiko for frakturer, fordi det hemmer beinresorpsjon på samme måte som beinspesifikk behandling; bisfosfonat (alendronat, zoledronat) og denosumab (43).
- Peroral østradiol monoterapi og kombinasjonsbehandling har vist redusert risiko for alle typer frakturer, hoftebrudd og kompresjonsbrudd i ryggen (45-48).
- Transdermal østradiol anbefales som førstevalg for behandling av osteoporose og forebygging av brudd (43). Selv om data på frakturrisiko mangler, er det vist gunstig effekt på beinmineralitet (46), transdermal østradiol gir samme østrogennivå som peroral østradiol (49) og har mindre bivirkninger (43).
- Østradiol har ingen langtidseffekt, og etter seponering av østradiol til kvinner med osteoporose anbefales det derfor å bytte til annen osteoporose-behandling (46).
- Siden bisfosfonater heller ikke kan brukes ubegrenset, kan man f.eks. bruke MHT til kvinner < 60 år og bytte til bisfosfonater ved alder > 60 år.

### For kvinner over 60 år med osteoporose

- Det anbefales ikke å starte med østradiol behandling, men mer potent beinspesifikk behandling (alendronat, zoledronat eller denosumab).
- Ved alvorlig osteoporose må beinanabol behandling vurderes (teriparatid eller romosozumab) (43)

### For alle kvinner med osteoporose

- Det anbefales et tilstrekkelig inntak av energi, proteiner, vitamin D og kalsium (43)
- Det er viktig med fysisk aktivitet, vektbærende trening og balansetrening for å styrke skjelettet og forebygge fall.
- Pasientene med osteoporose trenger god informasjon og oppfølging for å bli trygg på at behandlingen er nyttig og sikre etterlevelse av medikamenter. 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 (50)

### 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 (51;52)
- Fluktuasjoner i hormonnivå er sannsynlig årsak
- Hormonsvingninger kan trigge 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 risikofaktorer er alder, etnisitet, utdanning, familiehistorikk, postpartum depresjon, BMI, antidepressiva, stress, oophorektomi.

Kvinner med en langvarig overgangsalder har større risiko for å utvikle depresjon (53;54). Menopauserelaterte plager som hetetokter og nattesvette øker ytterligere risikoen for depresjon (55).

Transdermal 17- $\beta$ -estradiol (50-100  $\mu$ g) i 6-12 uker er en effektiv behandling av depresjon hos kvinner i overgangsalderen (hos 68-80 % kontra 20-22 % på placebo) (56;57). Resultater indikerer at transdermal østrogen og SSRI / SNRI er effektive i behandling av depresjon i overgangsalderen.

## Livskvalitet

- Østrogen har positive effekter på hjerne, hjerte/kar, muskulatur, ledd, ben og slimhinner. Kvinnens subjektive plager og ønsker bør vektlegges i vurderingen av behandling med MHT da det kan bedre livskvaliteten (26)

## Alternativer til hormonbehandling for vasomotoriske plager i overgangsalderen

I 2023 kom oppdaterte retningslinjer fra NAMS (58)

- Mange alternative behandlinger kan interagere med forskrevne medikamenter.
- Effekten er begrenset, men det er få bivirkningene.
- Det er uklart om plante- og urtemedisin er trygt for brystkreftpasienter (59).

## Ikke-hormonal farmakologisk behandling

- Fezolinetant kom på markedet 01.02.24 under handelsnavnet Veoza<sup>®</sup>. Selektiv Neurokinin B reseptoragonist som reduserer varmesignaler som trigger vasomotoriske symptomer. Det gir bedre søvn og ca 60% reduksjon av hetetokter, og kan brukes etter brystkreft.
- Selektive serotonin og noradrenalin reopptakshemmere (SSRI og SNRI, hhv), som escitalopram (SSRI) og venlafaxine (SNRI) kan være effektive mot vasomotoriske symptomer. SSRI/NSRI kan redusere VMS med 40-60 % sammenlignet med ca 30 % ved placebo (50).
- Gabapentin kan redusere vasomotoriske symptomer.
- Oxybutynin (antikolinergika) har vist å redusere moderat til alvorlig VMS.
- **Catapressan/clonidin er ikke lenger anbefalt** grunnet dårligere effekt og mer bivirkninger enn andre alternativ (58).

## Pollenekstrakt (Serelys) – ikke anbefalt av NAMS 2023

- Pollenekstrakt (Serelys), enkelte studier har vist ca 50 % reduksjon av hetetokter (60)

## Livsstilsendringer

- Vektøkning og fedme kan øke VMS, både hos brystkreftopererte og friske kvinner, og vekttap er eneste livsstils intervensjon som er anbefalt av NAMS for å redusere VMS.
- Livstil og adferdsendringer kan gi mer velvære og hjelpe med å takle og tolerere symptomer, som VMS og uro.
- Vekttap på 10 % kan være nok til å kunne takle VMS hvis kvinnen er overvektig.
- Det er usikkert om trening har effekt på VMS, men trening har mange positive helseeffekter og kan bedre livskvaliteten (61).

## Fytoøstrogen (62) – ikke anbefalt av NAMS 2023

- Fytoøstrogen er et naturlig planteprodukt.
- Fytoøstrogen 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*/klaseormedrue) – ikke anbefalt av NAMS 2023

- 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 (63).

### Urtemedisiner (62) – ikke anbefalt av NAMS 2023

- Det mangler eller er begrenset evidens for effekt av furubarkekstrakt (*Pycnogenol*) rabarbra (*Rheum rhaponticum*) rødbeteekstrakt, vitamin E.
- Ingen evidens for effekt av vill yams krem (*Wild yams cream*), nattlysolje, ginseng, linfrø, omega-3, magnesium eller homeopati eller tradisjonell kinesisk urtemedisin på VMS.

Tabell 1: Oversikt over tilgjengelige preparater (februar 2024)

Preparatnavn	Administrasjonsform	Substans	Dosering (vedlikeholdsdose)
<b>Kun østrogener</b>			
Estradot	Depotplaster	Østradiol	25/37,5/50/75/100 µg per 24 t, 2 x / 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)
<b>Kombinasjonspreparater kontinuerlig behandling</b>			
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
<b>Kombinasjonspreparater sekvensiell behandling</b>			
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 / måned)
<b>Gestagener/progestogener</b>			
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.
<b>Behandling ved urogenitale plager</b>			
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
Estring	Vaginalring	Østradiol	Byttes hver 3.mnd (registreringsfritak)

## Referanser

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95.
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. Xu L, Yuan Y, Che Z, Tan X, Wu B, Wang C, et al. The Hepatoprotective and Hepatotoxic Roles of Sex and Sex-Related Hormones. *Front Immunol*. 2022;13:939631.
4. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. 2018;21(2):111-22.
5. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020.
6. The British Menopause Society. Testosterone replacement in menopause. Update 2019. Available at: <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/testosterone-replacement-in-menopause/>.
7. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE, Farquhar C, Jordan V. Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1(1):Cd011066.
8. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 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*. 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. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8.
14. KUPP. Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter. Riktigere bruk av legemidler mot migrene. <https://legemidler.no/kampanjer/> (Publisert august 2022).
15. UpToDate. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. Version 41.0. In UpToDate (siste oppdatert mai 2023).
16. UpToDate. Migraine-associated stroke: risk factors, diagnosis, and prevention. Version 44.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 11. juli 2023).
17. UpToDate. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. Version 23.0. In: UpToDate. <https://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 28. april 2023).
18. Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K. The menopause and sexual functioning: a review of the population-based studies. *Annu Rev Sex Res*. 2003;14:64-82.
19. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril*. 2001;76(3):456-60.
20. 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>
21. Gottschau M, Rosthøj S, Settnes A, Aalborg GL, Viuff JH, Munk C, et al. Long-Term Health Consequences After Ovarian Removal at Benign Hysterectomy : A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023;176(5):596-604.
22. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):219-26.
23. Rush SK, Ma X, Newton MA, Rose SL. A Revised Markov Model Evaluating Oophorectomy at the Time of Hysterectomy for Benign Indication: Age 65 Years Revisited. *Obstet Gynecol*. 2022;139(5):735-44.
24. The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH Guideline Contraception for Women Aged Over 40 Years. Web page: file:///C:/Users/norjoh/AppData/Local/Temp/MicrosoftEdgeDownloads/4fee44c5-6a4f-47b7-9c80-7e6e99fa92f7/fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years-august-2017-amended-july-2023-.pdf

25. 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.
26. 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.
27. Bluming AZ, Hodis HN, Langer RD. 'Tis but a scratch: a critical review of the Women's Health Initiative evidence associating menopausal hormone therapy with the risk of breast cancer. *Menopause*. 2023;30(12):1241-5.
28. 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.
29. Román M, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Weiderpass E, Ursin G, Hofvind S. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in Norway. *Int J Cancer*. 2016;138(3):584-93.
30. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82.
31. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;191(2):269-75.
32. 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.
33. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
34. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(4):341-5.
35. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
36. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-500.
37. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
38. 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.
39. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78.
40. 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.
41. 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.
42. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010-8.
43. Nasjonal veileder for Endokrinologisk forening: Osteoporose og paratyroidea. Osteoporose. Adresse: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=hD856nBp> (oppdatert mars 2023).
44. FRAX. Verktøy for å vurdere risiko for brudd. Adresse: [frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=no](http://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=no).
45. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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(3):321-33.
46. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2271-86.
47. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-70.
48. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1-14.
49. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020;23(1):3-8.
50. The British Menopause Society. Menopause: diagnosis and management. Update 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>.
51. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385-90.
52. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(1):62-70.
53. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol*. 1994;4(3):214-20.

54. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause*. 2004;11(5):563-8.
55. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):267-72.
56. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):414-20.
57. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
58. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-90.
59. 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.
60. Fait T, Sailer M, Regidor PA. Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Séréllys® in the management of women with menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(4):360-3.
61. 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>.
62. 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](https://www.menopause.org.au/images/stories/infosheets/docs/AMS_Nonhormonal_Treatments_for_Menopausal_Symptoms.pdf).
63. 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.