

# Preliminär SFOG-RÅD FÖR MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019

## BAKGRUNDSDOKUMENT

### Innehållsförteckning

Bakgrund  
Hormonella behandlingar  
  Indikationer  
  Kontraindikationer  
  Försiktighet  
  Kontroller före ställningstagande till MHT  
  Behandling perimenopausalt  
  Behandling postmenopausalt  
  Hysterektomerade kvinnor  
  Uppföljning  
  Avslutning av behandling  
  Aktuella preparat  
Risk-Nytta med MHT  
  Bröstcancer  
  Ovarialcancer  
  Endometriecancer  
  Kolorektalcancer  
  Venös tromboembolisk sjukdom  
  Kränskärlsjukdom och total dödlighet  
  Stroke  
  Benmassa och fakturrisk  
  Depression  
  Kognition och Demens  
Kroppseget (mikroniserat) progesteron  
Dydrogesteron  
Androgensubstitution  
Fytoestrogener  
Andra icke hormonella behandlingar  
  Fysisk aktivitet  
  Akupunktur  
  SSRI/SNRI  
Särskilda tillstånd  
  Prematur ovarialinsufficiens och för tidig menopaus  
  Ärtflighet för bröstcancer  
  Bröst och Endometriecancer  
  Ovarialcancer  
  Diabetes  
  Kardiovaskulära sjukdomar/Risker och Metabolt syndrom  
  Anamnes på djup ventrombos  
  SLE  
Lokal behandling vid vulvovaginal atrofi

## Ordlista

CEE: Conjugated equine estrogens (konjugerat östrogen)  
DHEA: Dehydroepiandrosteron  
DRSP: Drospirenon  
DVT: Djup ventrombos  
ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol  
EMA: European Medical Agency (Europeiska läkemedelsmyndigheten)  
EMAS: European Menopause and Androgen Society  
Endokrin-Arg: Arbetsgruppen i endokrinologi inom SFOG  
E3N-kohorten: Fransk prospektiv kohortstudie (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, MGEN)  
EPIC-studien: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study  
HR: hormone replacement  
KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study  
LNG: Levonogestrel  
MHT: Menopausal hormonterapi  
MPA: Medroxyprogesteron  
NAMS: North American Menopause Society  
NETA: Noretisteron  
PEPI-studien: Postmenopausal estrogen/progestin interventions trial  
RCT: Radomised controlled trial  
RR: Relativ Risk  
SFOG: Svensk Föreningen för Obstetrik och Gynekologi  
SIR: Standardised Incidence Ratio  
VVA: Vulvovaginal atrofi  
VTE: Venös tromboembolism  
WHI: Women's Health Initiative study

## Bakgrund

Under senare år har intresset och forskning ökat om menopausal hormonbehandling (MHT) efter en period där förskrivningen minskat dramatiskt både i Sverige och internationellt som en följd av de första resultaten från WHI-studien som publicerades år 2002. Flera nya internationella riktlinjedokument har publicerats sedan 2014 baserade på nya forskningsdata. Arbetsgruppen i endokrinologi (Endokrin-Arg) inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) tog därför initiativet till att göra en uppdatering av rekommendationerna om MHT.

De aktuella rekommendationerna sammanfattas i dokumentet "SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019", och är en uppföljning och komplettering av rekommendationerna i ARG-rapporten "Hormonbehandling i klimakteriet, 2010". Detta dokument ger en bakgrund och innehåller fakta med referenser till originalartiklar och metaanalyser. Uppdateringen fokuserar framför allt på ny evidens om risk-nytta balansen med olika typer av preparat och behandlingsduration. I likhet med begreppen i "SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2018" används MHT som en betäckning för systemisk hormonbehandling som antingen består av östrogen kombinerat med gestagen eller enbart av östrogen.

## Hormonella behandlingar

Sju av tio kvinnor i övergångsåldern har vasomotorsymtom i form av svettningar, värmevallningar och sömnproblem. Besvären kan debutera redan före menopaus och kvarstår hos dem som fått besvär ofta i mer än 5 år efter den sista menstruationen. En tredjedel av alla kvinnor i klimakterieåldern har så svåra besvär att de önskar någon form av behandling (Lindh-Åstrand 2015). Hormonbehandling rekommenderas till kvinnor med östrogenbristsymtom som påverkar livskvaliteten negativt. Det finns stark evidens för att MHT i samband med klimakteriet är effektiv mot vasomotorsymtom och andra östrogenbristrelaterade symtom samt att risk-nytta förhållandet är klart fördelaktigt om behandlingen initieras i nära anslutning till menopaus.

### Indikationer för MHT

- Vasomotorsymtom hos kvinnor yngre än 60 år eller kortare än 10 år efter menopaus
- Tidig menopaus, yngre än 45 år oberoende av symtom
- Förebyggande av benförlust vid hög risk för fraktur hos kvinnor yngre än 60 år eller kortare än 10 år efter menopaus

### Kontraindikationer för MHT

- Odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometrie-cancer
- Anamnes på bröstcancer
- Aktuell djup ventrombos eller lungemboli
- Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke, hjärtinfarkt
- Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom

**Försiktighet** bör iaktas hos kvinnor med:

- Diabetes med trolig kärlpåverkan
- Tidigare djup ventrombos eller lungemboli eller kända riskfaktorer för dessa (gäller oral östrogenbehandling)
- Gallblåsesjukdom
- Tidigare endometriecancer

Se vidare nedan under **Risk-nytta med MHT**.

### **Kontroller före ställningstagande till MHT**

Inför ställningstagande till MHT görs en bedömning av kvinnans symtom, eventuella kontraindikationer samt individuell risk-nyttavärdering. Beakta differentialdiagnoser som till exempel tyreoidarubbning och depression. Vid typiska symtom hos en i övrigt frisk kvinna som passerat menopaus torde hormonanalyser i blod eller saliv inte behövas. Vidare ingår allmän information om betydelsen av livsstil, vikt, rökning och fysisk aktivitet. Blodtrycket ska kontrolleras och gynekologisk undersökning inklusive ultraljud görs vid behov. Kvinnor som påbörjar MHT ska följa de gällande screeningprogrammen för mammografi- och cellprover.

### **Behandling perimenopausal**

Kvinnor som fortfarande menstruerar och som har behandlingskrävande klimakteriesymtom rekommenderas sekventiell behandling med östrogen och cykliskt gestagen istället för kontinuerlig regim. Sekventiell behandling ger vanligen bortfallsblödning och bättre blödningskontroll för denna patientgrupp. Behandlingen kan ges i form av ett kombinationspreparat (östrogen + gestagen som tablett eller plåster) alternativt individuell behandling med östrogen och gestagen se tabell 1. För specifika preparatval, var god se Regionala terapirekommendationer.

Östradiol, dvs kroppseget eller så kallat bioidentiskt östrogen finns i transdermal form (plåster, gel, spray) eller i tablettform. Transdermal administration är att föredra vid ökad risk för kardiovaskulär-, metabol- och leversjukdom. Lägsta effektiva östrogendos rekommenderas. Gestagentillägg måste ges till alla kvinnor som har livmodern kvar för att motverka oönskad östrogenstimulering av endometriet, se nedan också avsnitt om mikroniserat progesteron. Gestagen kan ges i tablettform cykliskt (12 dagar varje månad eller 14 dagar var tredje månad vid utglesad terapi) eller tillföras uterus via hormonspiral som då ofta ger blödningsfrihet.

### **Behandling postmenopausal**

Kvinnor med klimakteriebesvär och sista menstruation för mer än 1 år sedan och som inte vill ha några blödningar bör behandlas med kontinuerlig regim av östrogen och gestagen, alternativt tibolon, se kombinationspreparat samt preparat med enbart östrogen och gestagen i tabell 1. För specifika preparatval, var god se Regionala terapirekommendationer.

### **Hysterektomerade kvinnor**

Kvinnor som saknar livmoder behöver inte gestagentillägg och bör behandlas med enbart östrogen kontinuerligt t.ex. i transdermal form (plåster, gel, spray) eller i tablettform (tabell

1). Undantag är kvinnor med endometriosis som bör ha kontinuerlig kombinerad MHT även om de genomgått hysterektomi.

### **Uppföljning efter insatt behandling**

Vid nyförskrivning rekommenderas uppföljning efter ca 3 månader och kan göras per telefon. Återbesök med förnyad risk-nyttavärdering bör erbjudas med 1-2 års intervall. Vid behov justeras dos, regim och administrationssätt. Byte till transdermalt östrogenpreparat kan övervägas vid stigande ålder och/eller vid tillkomst av hjärt-kärlrisker och metabola risker. Beträffande kroppseget progesteron, se separat avsnitt nedan om kontroll av endometriet.

### **Avslutande av behandling**

Beslut om avslutande av behandling tas tillsammans med kvinnan, efter bedömning av eventuella risker, persisterande symtom, förebyggande av fraktur och livskvalitet. Alltför tidiga utsättningsförsök riskerar att misslyckas och nyttan av upprepade, årliga utsättningsförsök kan ifrågasättas. Dessutom har det kommit en del studier som talar för att risken för kardiovaskulär död är förhöjd första året efter man avslutat MHT. Sålunda var totalmortaliteten högre i MHT-gruppen än placebogrupperna i WHI-studien vid en 3-års uppföljning efter avslutad behandling (Manson 2013). En stor finsk studie fann att kardiovaskulär mortalitet var 2,3 ggr ökad hos kvinnor som avbröt MHT jämfört med de som fortsatte behandlingen (Mikkola 2015). Kvinnor med tidig menopaus eller prematur ovariell svikt bör fortsätta behandling till minst normal menopausålder (52 år) och längre vid behov. Vid avslutande av behandling, finns det ingen evidens för att risken är mindre för återkomst av vasomotoriska symtom om man trappar ner behandlingen jämfört med om man slutar tvärt (Lindh-Åstrand 2010).

**TABELL 1. Aktuella registrerade hormonpreparat för systemisk MHT***För val av preparat, var god se Regionala terapirekommendationer*

Preparatnamn	Administrations form	Substans	Dosering
<b>Östrogen enbart</b>			
Estradot	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol	25 - 100 mikrog
Divigel	Gel, 1/dag	Östradiol	0,5 - 1 mg
Lenzetto	Spray, 1/dag	Östradiol	25 - 50 mikrog
Progynon	Tablett, 1/dag	Östradiol	1 - 2 mg
Femanest	Tablett, 1/dag	Östradiol	1 - 2 mg
<b>Kombinationspreparat</b>			
Sequidot, sekventiell	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol och NETA	50 mikrog/ 250 mikrog
Divina plus, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	2 mg/ 10 mg
Trivina, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	2 mg/ 20 mg
Novofem, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/1 mg
Femasekvens, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	2 mg /1 mg
Femoston, sekventiell	Tablett, 1/dag	Östradiol och Dydrogesteron	1 mg + 1 mg/10 mg, 2 mg + 2 mg/10 mg
Estalis, kontinuerlig	Plåster, 2 ggr/v	Östradiol och NETA	50 mikrog/ 250 mikrog
Indivina, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och MPA	1 mg/2,5 mg, 1mg/5 mg, 2 mg/5 mg
Activelle, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Cliovelle, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Noresmea, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	1 mg/ 0,5 mg
Femanor, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	2 mg / 1 mg
Eviana, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och NETA	0,5 mg/0,1 mg
Angemin, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och DRSP	1 mg / 2 mg
Femostonconti, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Östradiol och Dydrogesteron	0,5 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg
Livial, kontinuerlig	Tablett, 1/dag	Tibolon	2,5 mg
<b>Gestagener/Progesteron</b>			
Mirena/Levosert	Spiral	LNG	20 mikrog/24t
Provera	Tablett	MPA	2,5-5/10 mg/d <sup>b</sup>
Primolut Nor	Tablett	NETA	2,5-5/10 mg/d <sup>b</sup>
Dydrogesteron <sup>a</sup>	Tablett	Dydrogesteron	2,5 -5/10 mg/d <sup>c</sup>
Utrogest, Utrogestan <sup>a</sup>	Tablett/kapsel	Mikroniserat progesteron	100/200 mg/d <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Licenspreparat (maj 2019)<sup>b</sup> Kontinuerlig/sekventiell regim. I sekventiell regim, används den dagliga dosen under 12 dagar varje månad alternativt i 14 dagar 4 gånger om året.<sup>c</sup> Kontinuerlig/sekventiell regim i likhet med gestagen. I sekventiell regim används 10 mg dagligen under 12 dagar varje månad. I kontinuerlig regim används 2,5-5 mg dagligen.<sup>d</sup> I sekventiell regim, används 200 mg under 12 dagar varje månad. I kontinuerlig regim används 100 mg dagligen

NETA=Norestisteron, MPA=Medroxiprogesteron, DRSP=drosiprenon, LNG=levonorgestrel

## Risk-nytta med MHT

Det finns många tillgängliga preparat och administrationssätt för MHT som har olika fördelar och nackdelar. Därmed är det viktigt med individualiserad behandling efter noggrann anamnes och bedömning av specifik riskprofil samt kartläggning av kvinnans önskemål.

### BRÖSTCANCER

Risken att få bröstcancer med MHT är beroende av många olika faktorer såsom regim (kombinerad eller enbart östrogen, sekventiell eller kontinuerlig), olika typer av östrogen eller gestagen, olika beredningsformer och doser, liksom när behandlingen påbörjas i relation till menopaus, behandlingssduration och individuella faktorer hos den behandlade kvinnan.

#### Kombinerad östrogen-gestagen behandling

I WHI-studien (randomiserad kontrollerad studie (RCT) med 16.608 postmenopausala kvinnor i åldern 50-79 år) med daglig kontinuerlig kombinerad behandling med konjugerat östrogen (CEE) och medroxiprogesteron (MPA) ökade risken för bröstcancer med 9 ytterligare fall per 10.000 kvinnoår efter i medeltal 5,6 års behandling (HR 1,24; 95% CI 1,01-1,53) (Manson 2013). Riskökningen var dock inte signifikant efter korrigering för multipla jämförelser eller multipla riskfaktorer (Manson 2013, Chlebowski 2010, Stanczyk 2013). I en subanalys påvisades riskökningen enbart hos kvinnor med tidigare MHT-användning (HR 1,85; 95% CI 1,25-2,80), medan hos kvinnor som inte använt MHT före studien var bröstcancerincidensen inte signifikant påverkad (HR 1,16; 95% CI 0,98-1,37) (Chlebowski 2010, Anderson 2006). Som jämförelse kan nämnas en mindre dansk RCT (1006 postmenopausala kvinnor i åldern 45-58 år) där behandling med östradiol/NETA inte ökade risken för bröstcancer efter i genomsnitt 11 års behandling och 16 års uppföljning (Schierbeck 2012). Det primära utfallsmåttet i denna studie var dock hjärtkärlhändelser som minskade signifikant (se nedan). Sammanfattningsvis kan sägas att kombinerad hormonbehandling ger en liten durationsberoende ökning för bröstcancer.

#### Enbart östrogenbehandling

Kvinnor som fick enbart CEE i WHI-studien (10.739 postmenopausala kvinnor i åldern 50-79 år) hade en icke-signifikant minskad risk för bröstcancer efter i genomsnitt 7,2 års behandling, med 7 färre fall av invasiv bröstcancer per 10.000 kvinnoår (HR 0,79; 95% CI 0,61-1,02) (Manson 2013). Den icke-signifikanta reduktionen av bröstcancer kvarstod upp till en kumulativ uppföljningstid på 13 år. En statistiskt signifikant minskad risk för bröstcancer sågs hos de kvinnor i WHI-studien som var minst 80 % behandlingsfölj samma med CEE (HR 0,67; 95% CI 0,47-0,97) och hos kvinnor som inte tidigare använt MHT (HR 0,65; 95% CI 0,46-0,92) (Stefanick 2006). Andra mindre RCTs har visat liknande icke-signifikanta minskningar i bröstcancer med östrogen enbart (Schierbeck 2012, Cherry 2014) medan flera men inte alla observationsstudier har visat ökad risk (Prentice 2009, Lyytinen 2006, Bakken 2011). Sammantaget saknas evidens för att östrogen ökar risken för bröstcancer men kunskapsläget är fortfarande oklart.

### **Gestagens roll för bröstcancerrisk**

Det finns klar evidens för att gestagener spelar en avgörande roll för bröstcancerrisken i samband med MHT då både observationsstudier och randomiserade studier visar större riskökning med kombinationsbehandling jämfört med östrogen i monoterapi som inte visar någon säker riskökning (se ovan). Vidare kan risken variera beroende på typ av gestagen. De flesta observationsstudier tyder på en relativt större risk för bröstcancer med MPA jämfört med noretisteron (NETA) i kombination med östrogen (Million women study collaborators 2003). I studien av Lyytinen 2009 var det dock tvärtom. Vidare har observationsstudier visat en större risk för bröstcancer med kontinuerlig jämfört med sekventiell behandling med gestagen (Bakken 2004, Lyytinen 2010).

Tibolon som är en syntetisk substans med östrogena, gestagena och androgena egenskaper har i olika studier visat varierande resultat med både ökad, neutral och minskad risk för bröstcancer (Million women study collaborators 2003, Opartny 2008, Kenemans 2009). Hormonspiralen Mirena har i finska studier visat samband med en ökad incidens för bröstcancer (Lyytinen 2010, Soini 2016). Dessa resultat har dock inte konfirmerats i en färsk systematisk översikt (Samson 2018) samt i en stor norsk kohortstudie (Jareid 2018). Evidensläget för tibolon och hormonspiral är således oklart.

För information om kroppseget progesteron, se separat avsnitt nedan.

### **Mortalitet i bröstcancer**

Under senare år har ett antal uppföljningsstudier publicerat resultat om MHT och bröstcancermortalitet. I den tidigare omnämnda danska RCTn (Schierbeck 2012), visades en minskad mortalitet i bröstcancer efter i genomsnitt 11 års behandling med östradiol/NETA. Studien är dock liten med få fall av död i bröstcancer. I en stor finsk studie (Mikkola 2016) följdes nära en halv miljon kvinnor som använt MHT någon period mellan 1994 - 2009. Det visade sig att bröstcancermortaliteten var ungefär hälften så stor i gruppen med MHT jämfört med befolkningen som helhet, något större reduktion med östrogen enbart än med kombinerad MHT och signifikant i alla åldersgrupper upp till 79 år. Vidare har det publicerats en 18-års uppföljning av WHI-studien (27.347 kvinnor) som visade en signifikant minskad mortalitet i bröstcancer med CEE enbart och neutral effekt av kombinationsbehandlingen CEE/MPA (Manson 2017). Hypotetiskt är bröstcancer som uppträder i samband med eller efter MHT mer hormonkänslig och samtidigt mindre aggressiv än bröstcancer utan samband med MHT.

### **Livsstilsfaktorer och bröstcancer**

Det är av intresse att jämföra den relativa risken för bröstcancer kopplad till kombinerad hormonbehandling med andra riskfaktorer. Enbart fetma (body mass index > 30) hos postmenopausala kvinnor ger t.ex. en fördubblad risk för bröstcancer och ökar även bröstcancermortaliteten (Bandera 2018) medan hormonbehandling med östrogen/gestagen ökar risken med 1,3-1,7 men ökar inte mortaliteten i bröstcancer. WHI-studien visade att postmenopausala kvinnor som gick ner i vikt hade lägre risk för bröstcancer i jämförelse med kvinnor med stabil vikt (Chlebowski 2017). Vidare har alkoholkonsumtion ett positivt samband med bröstcancerrisk i nivå med relativa risken för kombinerad hormonbehandling (Jung 2016).



## **OVARIALCANCER**

Det finns inga övertygande data som visar att MHT initierar eller påverkar utvecklingen av epitelial ovarialcancer. I WHI-studien fanns inget signifikant samband mellan 5,6 års användning av CEE/MPA och ökad risk för ovarialcancer (HR 1,41; 95% CI, 0,75-2,66). Efter 13 års uppföljning var den absoluta risken med CEE/MPA 4 fall mot 3 fall i placebogrupperna per 10.000 kvinnoår, vilket inte nådde signifikans (Manson 2013).

Observationsdata har dock antytt en ökad risk för ovarialcancer med långtids-MHT i några, men inte alla studier. Det är stora riskskillnader mellan studierna. I den brittiska Million Women Study var det kalkylerade extra antalet fall av ovarialcancer 0,8 per 10.000 kvinnoår med MHT och 0,6 ytterligare dödsfall i ovarialcancer per 10.000 kvinnoår med MHT (Beral 2007, Beral 2015). I en 26-årig uppföljning i Nurses' Health Study fann man en signifikant ökad risk för ovarialcancer efter minst fem års MHT, oberoende av om det var tidigare eller pågående användning (Danforth 2007).

I linje med detta såg man i den s.k. NIH-AARP Diet and Health Study ökad ovarialcancer risk med minst 10 års östrogen enbart eller i kombination med gestagen (Trabert 2012). En aktuell metaanalys av 52 epidemiologiska studier (21.488 kvinnor) bekräftade en liten men signifikant ökad risk för ovarialcancer med upp till 5 års pågående eller nyligen avslutad användning av MHT (RR 1,37; 95% CI 1,29-1,46) (Beral 2015). Riskökningen innebär ett extra fall per 1000 användare. Det var ingen skillnad mellan östrogen enbart eller kombinationsbehandling. Riskökningen sågs framförallt för serös och endometroid ovarialcancer. Studiens resultat har dock kritiserats bland annat för att inte korrigeras för vissa kända riskfaktorer t.ex. hysterektomi och sterilisering (Flöter-Rådestad 2015). Vidare finns inget säkert samband mellan duration av MHT och risk för ovarialcancer varken från WHI-studien eller observationsdata. Begränsade observationsdata har inte visat någon ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder MHT och har en familjehistoria av BRCA mutationer (Gabriel 2009).

## **ENDOMETRIECANCER**

Det är välkänt att behandling med enbart östrogen hos postmenopausala kvinnor ökar risken för endometriecancer (NAMS positionstatement 2017). Denna risk är både dos- och durationsberoende och riskökningen kvarstår många år efter avslutad behandling (Funes et al 2012). Även lågdoserad peroral behandling med östriol kan hos enstaka äldre kvinnor öka risken för endometriecancer (Weiderpass 1999). Adekvat kombination med ett gestagen rekommenderas därför kvinnor med intakt uterus och behov av systemisk östrogenbehandling. Stora epidemiologiska studier har visat att kombinationsbehandling med gestagen ger ett fullgott skydd mot endometriecancer och att kombinationsbehandling i kontinuerlig regim snarare minskar risken för endometriecancer (Allen 2010, Fournier 2014b).

För information om kroppseget progesteron, se avsnitt nedan.

## **KOLOREKTAL CANCER**

Observationsstudier talar för en minskad risk för kolorektal cancer hos kvinnor som använt MHT, särskilt om behandlingen påbörjats kort tid efter menopaus (Mørch 2016). I WHI-studien hade kvinnor som fick CEE/MPA 38% lägre risk för kolorektal cancer än de som fått

placebo (Manson 2013) Dock försvann den signifikanta skillnaden med längre tids uppföljning efter avslutad behandling (Manson 2013, Marjoribanks 2017).

### **VENÖS TROMBOEMBOLISM**

Data från WHI-studien visar ökad risk för venös tromboembolism (VTE) med CEE med eller utan tillägg av MPA och med högst risk under de 2 första åren efter insatt behandling (Cushman 2004, Anderson 2004). Även en metaanalys av studier som undersökt kvinnor som påbörjat MHT före 60 års ålder eller mindre än 10 år efter menopaus visade en riskökning för VTE med oralt MHT jämfört med placebo (RR 1,74; 95% CI 1,11-2,73) (Boardman 2015).

Lägre doser av peroralt östrogen kan innebära mindre risk än högre peroral dos men det saknas data från jämförande RCTs (Renoux 2010, Speroff 2010, Canonico 2010, Canonico 2007). Data från observationsstudier och metaanalys av sådana studier talar för att transdermalt östrogen inte ökar risken för VTE (Scarabin 2018, Vinogradova 2019). Som förväntat har man inte sett någon påverkan på VTE-risken vid vaginal östrogenbehandling. Gestagenkomponenten kan modifiera effekten av östrogen på koagulation. Det finns visst stöd för att VTE-risken är större med MHT innehållande MPA jämfört med preparat innehållande NETA (Sweetland 2012).

För information om kroppseget progesteron, se avsnittet nedan.

### **KRANSKÄRLSSJUKDOM OCH TOTAL DÖDLIGHET**

WHI-studien fann att både CEE enbart och än mer för CEE/MPA ökade risken för kranskärlssjukdom (CHD), framför allt hos kvinnor som startade mer än 10 år efter menopaus. Detta var orsaken till att läkemedelsmyndigheter i västvärlden i början av 2000-talet ändrade riktlinjer till betydligt mer restriktiva råd angående MHT.

Det har senare visat sig att MHT tycks vara en säker och effektiv behandling av menopausala symtom om den påbörjas hos friska postmenopausala kvinnor som är yngre än 60 år eller inom 10 år efter menopaus. Risken för CHD varierar således beroende på vid vilken ålder och hur lång tid efter menopaus som behandlingen påbörjas. Det finns både äldre och nyare data från t.ex. ELITE studien (Early versus Late Intervention Trial With Estradiol surrogate markers), the Danish Osteoporosis Prevention Study (Schierbeck 2012) och meta-analyser som i motsats till vad som visats hos äldre kvinnor istället visar en skyddseffekt för CHD hos kvinnor som påbörjar MHT före 60 års ålder eller inom 10 år efter menopaus. Detta bekräftades i en Cochrane-översikt från 2015 (19 RCTs inklusive WHI, 40.410 kvinnor) som visade att MHT insatt inom 10 år efter menopaus minskade CHD hos postmenopausala kvinnor jämfört med placebo-behandlade kvinnor (RR 0,52; 95% CI 0,29-0,96) (Boardman 2015).

I en stor finsk populationsbaserad registerstudie (489.105 kvinnor, > 40 år, östradiolbaserad hormonbehandling 1994-2009) visades minskad risk för kardiovaskulär dödlighet samt total dödlighet med MHT (Mikkola 2015). I absoluta tal var det 19 färre kardiovaskulära dödsfall samt 60 färre dödsfall i total mortalitet per 10.000 kvinnoår efter mer än 10 års MHT. Cochrane-rapporten ovan bekräftade minskad total mortalitet för kvinnor som påbörjat MHT före 60 års ålder (RR 0,70; 95% CI 0,52-0,95). I en 18-års-uppföljning av data från WHI-studien fann man ingen påverkan på total dödlighet i gruppen som behandlats med

CEE+MPA men med östrogen enbart minskade dödligheten signifikant (HR 0.55; 95% CI 0,33-0,92) (Manson 2017).

## **STROKE**

En meta-analys av RCTs fann ingen ökad risk för stroke hos kvinnor som påbörjat MHT före 60 år och/eller inom 10 år efter menopaus (Boardman 2015) medan resultaten av observationsstudier är blandade. I en subgruppsanalys av WHI-studien fann man i båda behandlingsgrupperna (CEE/MPA samt CEE enbart) en låg absolut risk för stroke (< 1/1000 kvinnoår) hos kvinnor som påbörjat MHT före 60 år men med en viss ökning hos kvinnor som fått östrogen enbart insatt inom 10 år efter menopaus (Fournier 2014). Observationsstudier över alla åldrar, inklusive metaanalyser, talar för att lågdos peroralt MHT (Canonica 2016) eller transdermalt (Renoux 2010) innebär lägre risk för stroke än standarddos MHT, men RCT data saknas. Inga jämförande studier mellan transdermalt och peroralt östrogen finns, men det har bedömts osannolikt att transdermalt östradiol skulle öka bakgrundsriskerna (Hamoda 2016/ BMS riktlinjer). British Menopause Society uppmärksammar att det kan finnas skillnader vad gäller risk för stroke beroende på gestagen-komponenten (Hamoda 2016).

För information om kroppseget progesteron, se avsnittet nedan.

## **BENMASSA OCH FRAKTURRISK**

Östrogenbehandling enbart eller kombinerad med gestagener motverkar förlust av benmassa under behandlingstiden. MHT, som initieras före 60 års ålder, har en primärpreventiv effekt med en ungefär halverad risk för höftfraktur och kotfrakturer (Torgerson 2001), liksom för alla osteoporosbetingade frakturer sammantaget (Rossow 2002). I en översiktsartikel fann man behandlingar baserade på östradiol effektivare än de med CEE (Zhu 2015). Efter avslutad behandling avtar effekten snabbt genom accelererad förlust av benmassa (Manson 2013).

## **DEPRESSION**

Kvinnor med påtagliga vasomotorsymtom nattetid har ofta sömnproblem vilket också har samband med trötthet, humörpåverkan samt ökad risk för depression. Det senare har dock inte övertygande visats och därför kan MHT inte rekommenderas som behandling vid klinisk depression.

Nyligen publicerade studier talar dock för att MHT kan motverka symtom på depression hos kvinnor i klimakteriet. I en studie gav behandling med tibolon till perimenopausala kvinnor med depression en signifikant förbättring i jämförelse med placebo (Kulkarni 2018). En annan studie baserad på KEEPS projektet visade att kvinnor som fick behandling med CEE hade signifikanta förbättringar i självskattningar av depression och ångest i jämförelse med placebo (Gleason 2015).

För information om kroppseget progesteron, se avsnitt nedan.

## KOGNITION OCH DEMENS

I en alldeles färsk systematisk översikt undersöktes om olika farmakologiska interventioner inklusive MHT kan förebygga eller bromsa kognitiv försämring (Fink et al 2018). För MHT sågs en viss riskökning för lindrig kognitiv störning eller demens som kombinerat utfall. Fynden baserades framför allt på två RCTs från WHIMS (Womens Health Initiative Memory Study) som inkluderade kvinnor i åldern 65-79 år och som behandlades med MHT eller placebo och följdes drygt fem år efter avslutat medicinering. Resultaten bedömdes ha låggradig evidensstyrka.

Effekten av MHT på kognition förefaller vara beroende av kvinnans ålder för när behandlingen påbörjas. Mindre RCTs och epidemiologiska studier har visat positiva effekter av östrogen på kognitiv funktion vid tidig kirurgisk och naturlig menopaus (Philips 1992, Rocca 2007), neutral effekt vid normal menopausålder (Gleason 2015, Henderson 2016) och ogynnsam effekt då behandlingen påbörjas i högre ålder (>65 år) (Fink 2018).

I en nyligen publicerad finsk populationsbaserad fall-kontrollstudie med nästan 85.000 kvinnor visades en ökad risk för Alzheimers sjukdom med 9 procent av enbart östrogen och 17 procent med östrogen i kombination med gestagen efter mer än 10 års användning hos kvinnor som påbörjade medicineringen vid en ålder yngre än 60 år (Savolainen-Peltonen 2019). Författarna drog slutsatsen att hormonbehandling kan öka risken för sjukdomen efter längre tids användning även om riskökningen i absoluta mått förefaller vara liten. Studien har dock kritiserats för att inte ta hänsyn till riskfaktorer för Alzheimers sjukdom. Kunskapsläget beträffande demens och MHT bedöms fortfarande vara oklart.

## Kroppseget (mikroniserat) progesteron

Under senare år har intresset varit stort hos både patienter och gynekologer i Sverige för så kallat bioidentiskt progesteron, dvs kroppseget eller ”naturligt” progesteron, som ett alternativ till gestagen (Löfqvist 2014, Löfqvist och Rylander 2014, Bixo och Hirschberg 2015, Löfqvist 2018, Hirschberg 2018). Bakgrunden är att bioidentiskt progesteron i kombination med östrogen av vissa hävdats vara säkrare avseende risk för bröstcancer jämfört med gestagen som tillägg till östrogen. Frågan är dock vad det finns för evidens för bröst- och endometriesäkerhet med bioidentiskt progesteron. Vidare om det finns andra fördelar med progesteron jämfört med godkända gestagener vad gäller till exempel risken för venös trombos, metabola effekter eller humörpåverkan.

I Sverige idag saknas mikroniserat progesteron som registrerat preparat för MHT. Mikroniserat progesteron kan förskrivas på licens och ges vanligen i dosen 200 mg dagligen för sekventiell regim eller 100 mg dagligen kontinuerligt i kombination med östrogen.

### Bröst

Det saknas randomiserade studier som har jämfört östrogenkombinationer med mikroniserat progesteron och gestagen avseende incidensen av bröstcancer som primärt utfallsmått. Tidiga resultat från den prospektiva franska E3N-kohorten (80.377 kvinnor)

antydde lägre risk för bröstcancer med östradiol/mikroniserat progesteron (justerad RR 1,00; 95% konfidensintervall (CI) 0,83-1,11) jämfört med östradiol/gestagen (RR 1,69; 95% CI 1,50-1,91) (Fournier 2008). Längre tids uppföljning >5 år visar dock en något ökad risk för bröstcancer även med kombinationen östradiol och mikroniserat progesteron alternativt dydrogesteron (justerad RR 1,31, 95% CI 1,15-1,48) (Fournier 2014a). Efter att ha slutat med MHT innehållande mikroniserat progesteron eller dydrogesteron försvinner riskökningen och är inte längre signifikant efter 3 månader till 5 år (RR 1,15; 95% CI 0,93-1,42) (Fournier 2014a).

I en färsk systematisk översikt sammanfattas att upp till 5 års användning av MHT med mikroniserat progesteron ger ingen signifikant riskökning för bröstcancer (Stute 2018). Däremot finns det samband med en något ökad risk för bröstcancer med östrogen/mikroniserat progesteron efter i medeltal 6 års behandling (Stute 2018). Det saknas data för transdermalt progesteron och endast en studie för vaginalt progesteron (Hodis 2018).

### **Endometrium**

Incidensen av endometriecancer med mikroniserat progesteron i kombination med östrogen har undersökts i två prospektiva kohortstudier; EPIC-studien inkluderande 115.474 kvinnor med en uppföljningstid 9 år (Allen 2010) och E3N-studien bidrog med 65.630 kvinnor och en uppföljningstid 10,8 år (Fournier 2014b). Båda studierna visade en signifikant ökad risk för endometriecancer (EPIC: HR 2,42; 95% CI 1,53-3,83 och E3N: HR 1,96; 95% CI 1,41-2,73). I E3N-studien sågs riskökningen först efter mer än 5 års behandling. Som jämförelse gav gestagen i kombination med östrogen ingen riskökning för endometriecancer (HR 0,65; 95% CI 0,41-1,02). Det finns tre mindre randomiserade studier som har jämfört endometriesäkerhet vid östrogen/mikroniserat progesteron med annan behandling, varav den amerikanska PEPI-studien som inte visade någon ökad risk för endometriecancer efter 3 år (The Writing Group for the PEPI trial 1996).

En nyligen publicerad systematisk översikt konkluderar att oralt mikroniserat progesteron i sekventiell regim 200 mg dagligen i 12-14 dagar/månad är säkert för endometriet upp till 5 år medan risken för endometriecancer är ökad efter mer än 5-års behandling (Stute 2016). Däremot finns otillräckligt underlag för konklusion om säkerheten med oralt mikroniserat progesteron i kontinuerlig regim med östrogen. En RCT som inkluderade 1845 kvinnor visade inga fall av endometriehyperplasi eller atypi efter 1 års behandling både med 1 mg östradiol och 100 mg mikroniserat progesteron och 0.5 mg östradiol och 100 mg mikroniserat progesteron (Lobo 2018). Vaginalt progesteron i dosen 45 mg/dag eller 100 mg varannan dag kan vara endometriesäkert medan transdermalt mikroniserat progesteron inte ger endometriesäkerhet och kan därför inte rekommenderas (Stute 2016).

Vid behandling med mikroniserat progesteron rekommenderas regelbundna ultraljudskontroller av endometrietjockleken.

### **Venös trombos, stroke och metabol påverkan**

En meta-analys från 2018 baserad på sju populationsbaserade observationsstudier bekräftade att transdermalt östrogen enbart inte ökar risken för venös trombos medan oralt östrogen ökar risken signifikant (Scarabin 2018). Vidare visades att gestagen/progesteron

komponenten påverkar risken. Tillägg av mikroniserat progesteron till transdermalt östrogen gav ingen riskökning för venös trombos (RR 0,93, 95% CI 0,65-1,33) medan motsvarande estimat för gestagentillägg med MPA och NETA var RR 1,37 (95% CI 0,97-1,93).

Få randomiserade studier har undersökt effekten av kombinationsbehandling med progesteron jämfört med gestagen när det gäller metabola parametrar. Detta har dock undersökts i en RCT, nämligen PEPI-studien (Greendale 1996). I denna studie randomiserades 875 kvinnor till fem olika behandlingar varav konjugerat östrogen (CEE) och cykliskt MPA samt CEE och cykliskt mikroniserat progesteron kombinerades. Kombinationsbehandling med progesteron hade den mest fördelaktiga ökningen av HDL men det var inga andra signifikanta förändringar mellan dessa behandlingar inklusive LDL, triglycerider, total kolesterol, blodtryck, fibrinogen samt insulin- och glukosnivåer vid oral glukosbelastning.

### **Humörpåverkan och kognition**

Nyligen visade en RCT att transdermalt östrogen i kombination med cykliskt mikroniserat progesteron var tredje månad i ett år motverkade utvecklingen av depressiva symtom under klimakteriet (Gordon 2018).

När det gäller kognition har två RCTs (KEEPS och ELITE) undersökt detta. ELITE-studien visade neutral effekt av oralt östradiol kombinerat med cykliskt mikroniserat progesteron på kognitiva funktioner hos kvinnor som påbörjat behandling i nära anslutning upp till 10 år efter menopaus (Henderson 2016). KEEPS-studien visade ingen positiv effekt på kognition av transdermalt östrogen kombinerat med cykliskt mikroniserat progesteron jämfört med placebo (Gleason 2015). Däremot visade konjugerat östrogen i kombination med mikroniserat progesteron positiva effekter på depression och oro jämfört med placebo (Gleason 2015).

## **Dydrogesteron**

Dydrogesteron är ett racemat till progesteron och delar i stort dess egenskaper och räknas därför till gruppen bioidentiskt progesteron (Muerck 2009, Stevenson 2013).

### **Bröst**

Det saknas randomiserade studier som har utvärderat bröstsäkerhet med dydrogesteron i kombination med östrogen. En finsk registerstudie visade ingen ökad risk för bröstcancer med dydrogesteron i kombination med östrogen även efter mer än 5 års behandling (SIR 1,13; 95% CI 0,49-2,22), (Lyytinen 2009). Det totala antalet fall av bröstcancer var dock litet. Den franska E3N-kohorten visade heller ingen ökad risk för bröstcancer efter ca 8 års uppföljning (RR 1,16; 95% CI 0,94–1,43) (Fournier 2008). En färsk systematisk översikt och meta-analys av olika slags MHT och bröstcancerriksk visade ingen ökad risk för bröstcancer med kombinationen östrogen/dydrogesteron baserat på tre observationsstudier (OR 1,10; 95% CI 0,89-1,36) (Yang 2017).

### **Endometrium**

Det saknas randomiserade studier för endometriesäkerhet med dydrogesteron. En finsk registerstudie visade ingen ökad risk (Jaakkola 2009), men det totala antalet cancerfall var litet. E3N-kohorten visade däremot en ökad risk för endometriecancer efter mer än fem års behandling (HR 1,69, 95% CI 1,06-2,70) (Fournier 2014b).

Vid behandling med dydrogesteron rekommenderas regelbundna ultraljudskontroller av endometrietjockleken.

### **Humör och kognition**

Det saknas randomiserade studier om humörpåverkan och kognition med denna substans.

## **Androgensubstitution**

En del kvinnor upplever nedsatt libido och vitalitet trots adekvat östrogensubstitution, vilket kan ha samband med låga androgennivåer. Detta gäller framför allt vid tidig kirurgisk eller naturlig menopaus, prematur ovarialinsufficiens samt hypofys- eller binjurebarkssvikt (Jayasena 2018). Hos naturligt postmenopausala kvinnor finns dock ingen klar korrelation mellan androgennivåer och specifika symtom. Amerikanska Endocrine Society har därför avrått från att ge diagnosen androgenbristsyndrom (Wierman 2014).

Flera studier inklusive systematiska översikter har dock visat att testosteronmedicinering enbart eller i kombination med MHT har positiva effekter på sexuell lust, respons och tillfredsställelse hos både naturligt och kirurgiskt postmenopausala kvinnor (Davis 2008, Jayasena 2018). Vidare har studier visat ökad muskelmassa och vissa, men inte alla, ökad benmassa med testosteronersättning jämfört med placebo eller som tillägg till östrogenbehandling (Jayasena 2018). Däremot saknas ännu evidens för en tydlig positiv effekt av testosteronbehandling på psykologiskt välbefinnande hos postmenopausala kvinnor.

Litet är känt om långtidsrisker med testosteronmedicinering till kvinnor, som t.ex. risk för hjärtkärlsjukdom samt hormonberoende cancer. En systematisk översikt konkluderade att befintliga studier inte ger hållpunkter för skadliga metabola effekter eller ökad hjärtkärlrisk med testosteronbehandling till kvinnor (Spoletini 2014). När det gäller bröstcancer, visade en 4-årig, öppen säkerhetsstudie på över 900 kvinnor ingen ökad risk för bröstcancer jämfört med bakgrundspopulationen (Nachtigall et al 2011). Testosteron har en atrofisk effekt på endometriet och det finns inga belägg för en ökad risk för endometriecancer (Zang 2007, Jayasena 2018).

### **Indikation för androgensubstitution**

- Nedsatt libido som vid s.k. hypoaktiv sexuell luststörning

### **Kontraindikationer**

- Bröstcancer
- Gynekologisk cancer
- Hjärtkärlsjukdom
- Leversjukdom

Trots evidens för positiv effekt av testosteronbehandling på sexuell funktion hos kvinnor saknas klara riktlinjer för behandling. Dessutom finns det idag inget godkänt preparat på den svenska marknaden för behandling av kvinnor. Det som återstår är därför att använda preparat avsedda för män. Testosterongel/kräm 5 mg/dag alternativt 10 mg varannan dag förefaller vara en lämplig dos till kvinnor. Det är viktigt att följa serumnivån av testosteron. Risken för biverkningar i form av acne och ökad kroppsbehåring bör beaktas. Allvarliga androgena biverkningar (virilisering inklusive röstpåverkan) är dock sällsynta om testosteronnivåerna hålls inom referensområdet för kvinnor i fertil ålder.

### **Systemisk DHEA behandling**

Dehydroepiandrosteron (DHEA) är ett androgen som bildas i binjuren och är en inaktiv prekursor till aktivt testosteron och östrogen hos båda könen. Omvandlingen sker intracellulärt i perifera vävnader. Efter menopaus anses DHEA vara den huvudsakliga källan till både testosteron- och östrogenproduktion hos kvinnor. Systemisk behandling med DHEA har använts vid nedsatt libido, vitalitet och menopausala symtom hos kvinnor. I Sverige kan systemiskt DHEA (Prasteron) endast förskrivas på licens eller som extemporeberedning. En meta-analys från 2014 av 23 RCTs (1188 kvinnor) visade dock att oralt DHEA i dosen 25 - 100 mg inte hade någon signifikant behandlingseffekt på sexuell funktion eller metabola markörer som serumlipider, glukos eller benmineralhalt hos kvinnor med normal binjurfunktion (Elraiyah 2014).

## **Fytoestrogener**

Fytoöstrogener är växtföreningar med östrogenlika egenskaper. Det finns fyra klasser av fytoöstrogener: isoflavoner, lignaner, coumestaner och stilbener. Sojaprodukter som t.ex. tofu innehåller rikligt med isoflavoner, under det att lignaner kan återfinnas i linfrö, fullkorn, grönsaker och frukt. Stilbener som resveratrol utvinns ur vindruvsskal och andra bär. Den kemiska strukturen på fytoöstrogener liknar det naturliga östrogenet, och substanserna kan ha östrogena och anti-östrogena effekter beroende på målorgan och östrogennivåer, sannolikt också beroende på relationen mellan de två olika östrogenreceptorerna alfa- och beta i målorganet. Intresset för fytoöstrogener härstammar från det faktum att vasomotorsymtom förefaller mindre vanligt i asiatiska länder, samtidigt som kosten i dessa länder innehåller högre nivåer av fytoöstrogener.

Ett antal systematiska översiktsartiklar kring fytoöstrogener har publicerats de senaste åren. Två systematiska översikter, inkluderande 15 respektive 62 randomiserade studier, fann en klar förbättring av vasomotorsymtom och vaginala symtom bland de kvinnor som behandlats med fytoöstrogener, samtidigt som biverkningsprofilen inte skiljde sig åt mellan grupperna. Fytoöstrogener påverkar inte vikten hos friska kvinnor men kan leda till viktökning hos kvinnor med typ 2 diabetes eller pre-diabetes. Däremot saknas det tillräckligt med data för



att i nuläget uttala sig om långtidseffekter av fytoöstrogener avseende hjärt-kärlsjukdom, bröstcancer, blodpropp och stroke (Chen 2015, Franco 2016, Glisic 2018, Rienks 2017, Oropreza 2005, Lobos 2013).

## Andra icke-hormonella behandlingar

### FYSISK AKTIVITET

Det saknas evidens för att fysisk aktivitet kan förebygga eller minska klimakteriebesvär men många studier talar för att så är fallet (Lindblom 2018). Det är oklart om någon viss typ av aktivitet har bättre effekt än någon annan men studier bör undersöka om träningsform, intensitet, frekvens och duration spelar roll för effekten. Eftersom fysisk aktivitet även har positiv inverkan på andra risker relaterade till östrogenbrist, såsom benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, kan fysisk aktivitet i princip alltid rekommenderas till kvinnor i klimakteriet.

### AKUPUNKTUR

Akupunktur, särskilt elektroakupunktur med förmodat kraftfull effekt, ger en rad påvisade biologiska effekter. Fram till idag har många studier genomförts med akupunktur som behandling av värmevallningar och svettningar. De flesta visar på en tydlig minskning av symtomen men man har inte lyckats påvisa skillnader i effekt mellan elektroakupunktur och kontrollbehandling s.k. ytlig akupunktur eller "placeboakupunktur" (som egentligen inte existerar då alla metoder innebär taktil påverkan), varför mer ospecifika effekter kan vara de som har mest effekt på symtomen. För många kvinnor med vasomotorsymtom och där MHT är kontraindicerat, t.ex. vid bröstcancer (och män med prostatacancer) kan akupunktur dock vara ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen (Befus 2018).

### SSRI-SNRI

Selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin och noradrenalin återupptagshämmare (SNRI) kan utgöra behandlingsalternativ mot svettningar och värmevallningar för kvinnor som inte vill eller kan använda hormonpreparat. En särskilt angelägen grupp att kunna erbjuda alternativ till östrogen är kvinnor som behandlats för bröstcancer och som har adjuvant behandling som förvärrar klimakteriesymtomen.

SSRI och SNRI har indikation depressions- och ångesttillstånd med dokumenterat god effekt men biverkningar förekommer. De vanligaste biverkningarna är illamående, sexuell funktionsstörning, yrsel, tremor, somnolens, sömnlöshet och svettningar som i många fall klingar av med tiden. Dock brukar de sexuella biverkningarna, nedsatt lust och orgasm dysfunktion, i högre grad kvarstå hos de individer som drabbas. När det gäller klimakteriesymtom, har fluoxetin, sertralin, paroxetin, escitalopram, venlafaxin och desvenlafaxin visat signifikant bättre effekt än placebo i korttidsstudier. Paroxetin godkändes av FDA 2013 för behandling av klimakteriebesvär. Fluoxetin och paroxetin interagerar med CYP2D6 vilket kan påverka effekten av tamoxifen, och sådan kombination bör därför undvikas.

Senare studier har visat god effekt av escitalopram samt desvenlafaxin jämfört med placebo under 1 års behandling. I jämförande studier har 37,5 mg venlafaxin och 10-20 mg escitalopram visat lika god effekt som 0,5 mg östradiol enbart. Sammanfattningsvis, finns ett måttligt starkt underlag för att rekommendera escitalopram eller venlafaxin som behandling mot svettningar och värmevallningar (Nelson 2006, Freeman 2011, Pinkerton 2013, Joffe 2014, Guthrie 2015).

## Särskilda tillstånd

### PREMATUR OVARIALINSUFFICIENS OCH TIDIG MENOPAUS

Prematur ovariell insufficiens (POI) är ett tillstånd med hypergonadotrop hypogonadism (FSH > 40 E/L) hos en kvinna yngre än 40 år och som har amenorré. POI kan ge upphov till alla slags östrogenbristsymtom som svettningar, vallningar, sömnstörningar och humörsvängningar samt lokala symtom inklusive dyspareuni (Kovanci 2015). POI, oavsett bakomliggande orsak, har också samband med vissa hälsorisker på lång sikt som ökad förlust av benmassa ledande till osteoporos (Svejme 2012), samt ökad risk för hjärtkärlsjukdom (Atsma 2006, Muka 2016) demens (Rocca 2007), stroke och mortalitet (Mondul 2005, Tao et al 2016). POI innebär ökad dödlighet i framför allt hjärtkärlsjukdom (Tao 2016). Däremot är risken för bröstcancer och endometrie cancer minskad (Titus-Ernstoff 1998, Ewertz 2005, Mondul 2005). Bilateral ooforektomi hos kvinnor i premenopausal ålder ger upphov till motsvarande symtom samt hälsorisker som vid POI men symtomen kommer abrupt och är mer uttalade (Gallicchio 2006). Tidig menopaus, d.v.s. mellan 40-45 år anses också öka risken för negativa hälsoeffekter p.g.a. östrogenbrist.

### Indikation

Det finns evidens för att MHT hos kvinnor med POI eller tidig menopaus motverkar ovanstående hälsorisker (Popat 2014, Kovanci 2015). Hos unga patienter kan kombinerade p-piller vara ett alternativ. Östrogensubstitution rekommenderas upp till (minst) normal klimakterieålder (52 år) (ESHRE POI guideline 2016, NAMS Position statement 2017). I vissa fall kan medicineringen förlängas efter normal menopausal ålder om fördelarna bedöms överväga eventuella risker. Hormonmedicinering ökar inte risken för bröstcancer vid POI (Ewertz 2005). Diskussionen om risker med MHT för kvinnor i normal klimakterieålder gäller därför inte för kvinnor med POI/tidig menopaus. Det saknas dock evidensbaserade riktlinjer för vilken typ och dos av hormonell substitution som är optimal. Allmänt rekommenderas östrogen i standarddos (2-4 mg peroralt östradiol, 100 mikrogram transdermalt) och ej lågdos för att uppnå en normal premenopausal serumkoncentration av östradiol på 180-370 pmol/l (ESHRE POI guideline 2016; NAMS Position statement 2017). Östrogenmedicineringen ska kombineras med gestagen som endometrieskydd.

### Kontraindikationer

Det finns i praktiken få kontraindikationer till östrogensubstitution vid POI/tidig menopaus. Anamnes på VTE utgör ingen absolut kontraindikation då risk-nytta förhållandet med östrogenbehandling bedöms vara övervägande fördelaktigt. Dessa patienter bör dock ordinerars transdermal östrogenmedicinering som inte ökar risken för venös trombos (Scarabin 2018). Hereditet för bröstcancer utgör inte heller kontraindikation för

östrogensubstitution vid dessa tillstånd. Endast pågående VTE, aktuell arteriell kärlsjukdom eller bröstcancer innebär kontraindikation för MHT vid POI/tidig menopaus.

### **KVINNOR MED ÄRFTLIGHET FÖR BRÖSTCANCER**

Bröstcancer hos första- eller andragsgradsläktingar är ingen kontraindikation för systemisk MHT men bör beaktas som en riskfaktor i den individuella rådgivningen.

Resultat från den s.k. Two Sister Study talar emot att MHT ökar bröstcancerrisken hos unga kvinnor med ärftlighet för bröstcancer (O'Brien 2015). I denna studie följdes 1419 systrar till kvinnor som diagnosticerats med bröstcancer före 50 års ålder och jämfördes med 1665 kontroller. Risken för bröstcancer före 50 års ålder var inte förhöjd med kombinerad MHT (OR 0.80; 95% CI 0.41-1.59), medan östrogenbehandling enbart var associerad med färre fall av diagnosticerad bröstcancer före 50 års ålder (OR, 0,58; 95% CI 0,34-0,99).

Bärare av BRCA1 eller BRCA2 mutation har en ökad risk för bröstcancer men detta gäller framförallt östrogenreceptor-negativ bröstcancer. Hos premenopausala BRCA bärare rekommenderas hormonell antikonception som ett skydd mot den associerade risken för ovarialcancer. Hos BRCA-bärare som genomgått bilateral salpingooforektomi kan därför systemisk MHT övervägas för att balansera de hälsorisker som orsakats av en tidig menopaus. I dessa fall kan man överväga MHT till dess att kvinnan uppnått medianåldern för menopaus (52 års ålder). Fortsatt MHT-behandling hos BRCA-bärare bör individualiseras.

En meta-analys från 2018 visar att MHT inte påverkar bröstcancerrisken hos BRCA1 och BRCA2 bärare som genomgått profylaktiskt bilateral salpingooforektomi och att enbart östrogenbehandling har samband med mindre risk för bröstcancer (Marchetti 2018).

### **BRÖST- OCH ENDOMETRIECANCER**

Kvinnor med anamnes på bröst- eller endometriecancer som besväras av vasomotorsymtom bör i första hand rekommenderas icke-hormonella alternativ. Byte av antihormonell behandling från tamoxifen till aromatashämmare leder ofta till symtomförsämring avseende vasomotorsymtom.

MHT kan övervägas hos kvinnor med kirurgiskt behandlad endometriecancer om icke-hormonell behandling inte haft tillräcklig effekt och vasomotorsymtomen är uttalade. Detta gäller särskilt kvinnor med lågrisk endometriecancer, d.v.s. FIGO stadium I-II och som är östrogen- och progesteronreceptornegativa. En metaanalys av ett litet antal retrospektiva studier och en RCT, sammanlagt ca 2 000 kvinnor med endometriecancer visade ingen ökad risk för återfall i cancersjukdom bland dem som behandlats med MHT (Shim SH2014). Kvinnor med endometriecancer av FIGO stadium III och IV och intermediär eller högrisk endometriecancer avrådes från MHT men här saknas väsentligen data.

För lokal behandling av vulvovaginala symtom, se under avsnittet Lokal behandling.

### **CERVIXCANCER**

Det finns evidens för att MHT inte ökar risken för cervixcancer eller recidiv (Deli T 2019) Vasomotorsymtom hos kvinnor med cervixcancer kan därför behandlas med MHT.

## **OVARIALCANCER**

MHT kan övervägas hos kvinnor med epitelial ovarialcancer om icke-hormonell behandling är verkningslös och om kvinnans vasomotorsymtom är uttalade. En metaanalys av två randomiserade prövningar och 4 kohortstudier, sammanlagt omfattande 1.500 kvinnor med epitelial ovarialcancer, påvisade inte någon ökad risk för återfall i cancersjukdom (Li 2015). Ytterligare en retrospektiv studie har publicerats efter denna metaanalys och även denna studie kommer till liknande slutsats (Power 2016). Kvinnor vars ovarialcancer uttrycker östrogenreceptorer, som granulosa-cellstumörer och Sertoli-Leydig-cellstumörer bör tills vidare ej erbjudas MHT, då säkerhetsdata saknas.

## **DIABETES**

Menopaus är associerad med en försämrad metabol profil samt ökad risk för diabetes. MHT förbättrar glukoskontrollen hos kvinnor med och utan diabetes. Avseende effekten av hormonbehandling på komponenter i det metabola syndromet finns det en meta-analys av 107 randomiserade kliniska prövningar med över 33 000 deltagare och kring 50 000 personårs uppföljning (Salpeter 2006). Resultaten visar att hormonbehandling minskar abdominellt fett, insulinresistens, insjuknande i diabetes, blodtryck, inflammatoriska markörer, koagulationsfaktorer samt förbättrar lipidprofilen hos kvinnor utan diabetes.

Hos kvinnor med diabetes förbättras insulinresistens och fasteblodsocker. Diabetes utgör således ingen kontraindikation för MHT men man bör individualisera behandlingen, baserat på kvinnas kardiovaskulära riskprofil. Enligt European Menopause and Andropause Society's (EMAS) riktlinje "Menopause and Diabetes" (Slopien 2018) rekommenderas följande:

1. Transdermal eller oral östrogenbehandling till kvinnor med diabetes och låg kardiovaskulär risk
2. Transdermal östrogenbehandling till kvinnor med diabetes som har kardiovaskulära riskfaktorer som till exempel obesitas
3. Gestagen med neutral effekt på glukosmetabolismen hos kvinnor med diabetes, som till exempel transdermalt NETA, hormonspiral, mikroniserat progesteron eller dydrogesteron
4. Livsstilsintervention, inkl. kost och motion bör rekommenderas och är basen för diabetesprevention bland kvinnor i menopaus

## **KARDIOVASKULÄRA SJUKDOMAR/RISKER- METABOLT SYNDROM**

För kvinnor med hög risk för kardiovaskulära sjukdomar bör inte MHT rekommenderas, utan de bör erbjudas icke-hormonella alternativ. För de med moderat risk rekommenderas transdermalt östradiol i kombination med gestagen som har visat sig inte påverka blodtryck, triglycerider och glukosmetabolism negativt alternativt med mikroniserat progesteron (se avsnitt om "Diabetes" ovan) (Stuenkel 2015).

## **ANAMNES PÅ DJUP VENTROMBOS (DVT)**

Kvinnor med anamnes på DVT som i övrigt inte uppvisar några riskfaktorer för DVT kan förskrivas transdermalt östrogen (helst i kombination med mikroniserat progesteron eller en av de minst trombogena gestagenerna, se ovan under avsnittet "Risk-Nytta") (Sweetland 2012, Stuenkel 2015). Individuell riskbedömning och information till patienten om risker är av stor vikt.

Kvinnor med anamnes på DVT plus andra riskfaktorer för DVT som DVT hos förstegradssläktning, ålder > 60 år eller högt BMI, bör inte förskrivas MHT.

### **SLE**

MHT förefaller inte öka risken för att SLE sjukdomen försämras, mätt som förekomst av lätta eller medelsvåra skov. Data är ännu så länge sparsamma och försök till meta-analyser har försvårats av stora skillnader i design och utfall mellan studier (Rojas-Villarraga 2014). Den huvudsakliga anledningen till försiktighet vid MHT förskrivning är att kvinnor med SLE har en ökad risk för venös tromboembolism, vilket framkommer även i de relativt små kliniska prövningar som gjorts på området (Buyonet 2005, Sanchez-Guerrero 2007). Förskrivning bör följa de rekommendationer som ges för att minska trombosrisken, dvs i första hand användning av transdermalt östrogen.

## **Lokal behandling vid vulvovaginal atrofi**

### **LOKAL ÖSTROGENBEHANDLING**

Ungefär hälften av alla postmenopausala kvinnor har symtom på vulvovaginal atrofi (VVA) i form av torrhets känsla, sveda, klåda och dyspareuni. Behandling med lokalt östrogen är mycket effektiv vid dessa symtom (Lethaby 2016) och kan erbjudas de allra flesta kvinnor (se kontraindikationer nedan). Urinvägsbesvär som täta trängningar samt recidiverande urinvägsinfektioner har också samband med atrofiska slemhinnor och lokal östrogenbrist hos postmenopausala kvinnor. Systemisk MHT hjälper inte i dessa fall och kan t.o.m. öka incidensen av stressinkontinens (Cody 2012). Däremot finns evidens för att lokal östrogenbehandling motverkar överaktiv blåsa, trängningsinkontinens samt recidiverande urinvägsinfektioner (Cody 2012; Duenas-Garcia 2016). Lokalt östrogen är effektivt vid dyspareuni genom att öka lubrikation och blodflöde i underlivet (Long 2006) medan sexuell funktion och libido inte påverkas (Santoro 2016).

Det finns inget stöd för att lokal östrogenbehandling ökar risken för vare sig endometriecancer eller bröstcancer (Le Ray 2012). Behandlingen ger endast minimalt och övergående systemiskt upptag av östrogen (Santen 2015). Gestagentillägg behövs därför inte vid lokal östrogenbehandling men om vaginal blödning uppstår måste detta utredas på sedvanligt sätt.

### **Indikationer**

Vid följande symtom finns det evidens för behandling med lokalt östrogen:

- Torrhets känsla, sveda, irritation och klåda
- Dyspareuni, minskad lubrikation
- Överaktiv blåsa, dysuri och samtidig förekomst av urogenital atrofi
- Recidiverande urinvägsinfektioner

### **Kontraindikationer**

Bröstcancerpatienter som får adjuvant behandling med aromatashämmare bör inte behandlas med lokalt östrogen. Detta är den enda kontraindikationen till lokal östrogenbehandling idag. Behandling med aromatashämmare, som ges under 5 år, och

eventuellt längre, syftar till att hämma östrogenproduktionen till omätbara nivåer och brukar ge VVA. Eftersom den lokala östrogenbehandlingen leder till en liten men övergående ökning av östrogen i cirkulationen, har onkologer avrått från lokal östrogenbehandling till denna patientgrupp. Övriga former av bröstcancer är dock inget hinder för lokal östrogenbehandling, ej heller ovarialcancer eller endometriecancer (NAMS riktlinjer 2017). Medicineringen bör dock ske i samförstånd med patientens onkolog. Studier pågår som utvärderar effekt och säkerhet av ultralåg dos av lokal östriolbehandling till kvinnor som har haft bröstcancer och som behandlas med aromatashämmare.

### Preparat

Nedanstående tabell visar registrerade preparat för lokal östrogenbehandling. Samtliga preparat har visat god effekt jämfört med placebo men effekten är dosberoende och östradiolpreparat är mer potenta än östriolpreparat, särskilt när det gäller den urogenitala slemhinnan. För specifika preparatval, var god se Regionala terapirekommendationer.

### TABELL 2. Aktuella registrerade hormonpreparat för lokal östrogenbehandling

*För val av preparat, var god se Regionala terapirekommendationer*

Preparatnamn	Läkemedelsform	Östrogensubstans	Dos
Oestring	Vaginalinlägg	Östradiol	7,5 µg/24 timmar
Vagifem	Vaginaltablett	Östradiol	10 µg
Ovesterin	Vaginalkräm, vagitorium	Östriol	500 µg
Blissel	Vaginalgel	Östriol	50 µg
Estrokad	Vagitorium	Östriol	30 µg

### LOKALT DHEA

För systemisk behandling med DHEA (se ovan).

I januari 2018 godkände Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) lokalt DHEA (Intrarosa® 6,5 mg vagitorium dagligen) på indikationen VVA hos postmenopausala kvinnor.

Två RCTs (Archer 2015, Labrie 2016) har studerat effekten av lokalt DHEA och funnit en signifikant effekt beträffande objektiva tecken och subjektiva symtom på VVA jämfört med placebo efter 12 veckors behandling. Serumnivåer av DHEA ökar något av lokal behandling men ligger inom normalområdet för postmenopausala kvinnor (Martel 2016). Serumnivåer av östrogen ökar dock inte. Lokalt DHEA påverkar inte endometriet eftersom aromatas saknas i endometriet och DHEA kan därför inte omvandlas till östrogen i endometriet.

Så vad tillför lokalt DHEA jämfört med lokalt östrogen? Som nämnts ovan är lokalt östrogen en mycket effektiv behandling vid symtom på VVA (Lethaby 2016) men påverkar inte specifikt sexuell funktion och libido (Santoro 2016). Två RCTs har studerat effekten av lokalt DHEA på sexuell funktion hos postmenopausala kvinnor med VVA och funnit signifikant förbättring av lust, upphetsning, lubrikation, orgasm, sexuell tillfredsställelse och smärta jämfört med placebo (Labrie et al 2009; Labrie et al 2015). FDA har godkänt lokalt DHEA på indikationen måttlig till uttalad dyspareuni, ett symtom på VVA hos postmenopausala kvinnor.

**Indikationer** (enligt EMA)

- Uttalad VVA

**Kontraindikationer** (enligt EMA)

- Vaginal blödning av oklar orsak
- Endometriehyperplasi
- Bröstcancer
- Leversjukdom
- Aktuell eller tidigare venös eller arteriell trombos
- Porfyri

**Referenser**

Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. Effects of hormone replacement therapy on immunological factors in the postmenopausal period. *Climacteric* 2016; 19(3):234-9.

Abdi F, Mobedi H, Bayat F, Mosaffa N, Dolatian M, et al. The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. *Iran J Pharm Res.* 2017;16(1):380-389.

ACOG Practice Bulletin no. 8: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6): 1-11.

ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-16.

Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403.

Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;99:27-3.

Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, Krikidis D, Lambrinouadaki I et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk. Where are we now?. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018; 8.

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55: 103 - 115.

Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, et al; VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015 Sep;22(9):950-63.

Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79.

Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climateric* 2016;19(2):109-50.

Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45-64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(9):850-6.

Bandera EV, Esther MJ. Obesity, Body Composition, and Breast Cancer. An Evolving Science, *JAMA Oncol*. 2018;4(6):804-805.

Befus D, Coeytaux RR, Goldstein KM, McDuffie JR, Shepherd-Banigan M, et al. Management of Menopause Symptoms with Acupuncture: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*. 2018;24(4):314-323.

Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27

Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703- 710.

Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385:1835-42.

Bixo M, Hirschberg AL. Ännu inte visat att östradiol och »naturligt« progesteron är säkert. Evidens saknas för bröst- och endometrieskydd. *Läkartidningen*. 2015;112.

Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post – menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD002229.

Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR. Cochrane corner: oral hormone Therapy and cardiovascular outcomes in post-menopausal women. *Heart*. 2016; 102(1):9-11.

Bolijn R, Onland-Moret NC, Asselbergs FW, van der Schouw YT. Reproductive factors in relation to heart failure in women: A systematic review. *Maturitas*. 2017; 106:57-72.

Brinton RD. Investigative models for determining hormone therapy – induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1052:57 - 74.



Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, et al. The effects of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142:1014-5.

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840- 845.

Canonico M, Alhenc- Gelas M, Plu- Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17: 1122 – 1127.

Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 2016;47: 1734-1741.

Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2015;18(2):260-9.

Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, et al; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684 -1692.

Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Thomson CA, Manson JE, et al Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2919-2926.

Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchner H, Hannaford P. Long- term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14- year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG* 2014;121:700 - 705.

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.

Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55:702-71.

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 Oct 6;292(13):1573-80.

Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96:151-156.

Danska riktlinjedokument. Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline 2017.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359:2005-2017.

Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016;22(2):63-9.

de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016;19:313-5.

Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2019, 8. Review.

Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3536-4.

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37.

Ewertz M, Møller L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1293-7.

Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 21;315(23):2554-63.

Fei C, Deroo LA, Sandler DP, Weinberg CR. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study. *J Natl Cancer Inst*. 2012 ;104(13):1021-7.

Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, et al. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):39-5.

Flöter-Rådestad A. Hormone therapy in menopause can increase the risk of ovarian cancer. *Läkartidningen*. 2015 May 5;112.

Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer research and treatment* 2008;107(1):103-11.

- Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2014a;145:535-43.
- Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014b;180:508-17.
- Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267-74.
- Fu C, Zhao N, Liu Z, Yuan LH, Xie C, et al. Acupuncture Improves Perimenopausal Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *Sleep* 2017;40(11).
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402.
- Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D, Miller KP, Langenberg P, et al. Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1432-40.
- Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, 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).
- Glisic M, Kastrati N, Musa J, Milic J, Asllanaj E, et al. Phytoestrogen supplementation and body composition in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas.* 2018; 115:74-83.
- Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, et al. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018;75:149-157.
- Greendale GA, Bodin-Dunn L, Ingles S, Haile R, Barrett-Connor E. Leisure, home, and occupational physical activity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogens/Progestins Intervention (PEPI) Study. *Arch Intern Med.* 1996 26;156(4):418-24.
- Guideline from the American Heart Association: Update. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women- 2011 *Circulation* 2011;123 (11) 1243-1262.
- Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE, Joffe H, Newton KM, et al. Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):413-22.

Hamoda H, Panay N, Arya R et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health* 2016, 22(4): 165-183.

Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*. 2016; 699-708.

Hirschberg, A.L. Replik till Hilde Löfqvist. Mer kunskap behövs om bioidentiska hormoner. *Läkartidningen*. 2018;115.

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, et al. ELITE Research Group Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.

Hodis HN, Sarrel PM. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? *Climacteric*. 2018;1- 8.

Hong SC1, Yoo SW, Cho GJ, Kim T, Hur JY, et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5):835-40.

Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(6):1197-204.

Jareid M, Thalabard JC Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol*. 2018;149(1):127-132.

Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, et al. A systematic review of randomised controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2018 nov 29.

Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Use of hormone replacement therapy improves the prognosis in patients with colorectal cancer: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2003-2010.

Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, et al. Randomized controlled trial of low-dose estra- diol and the SNRI venlafaxine for vasomotor symptoms. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66.

Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun;45(3):916-28.

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, 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(2):135-4.

- Kim S, Ko Y, Lee HJ, Lim JE. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):667-675.
- Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):153-61.
- Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib AR, Worsley R, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *J Affect Disord.* 2018;236:88-92.
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Crusan L et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(5):923-31
- Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, et al. Prasterone Research Group. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med.* 2015;12(12):2401-1.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al; VVA Prasterone Research Group. 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.* 2016;23(3):243-56.
- Lan YL, Wang X, Lou JC, Ma BB, Xing JS, et al. Update on the effect of exogenous hormone use on glioma risk in women: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *J Neurooncol.* 2018;137(2):357- 365.
- Lantto H, Haapalahti P, Viitasalo M, Väänänen H, Sovijärvi AR, et al. Vasomotor hot flashes and cardiac repolarization: a randomized placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 2017;24(12):1386-1391.
- 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.
- Leeangkoonathian E, Pantasri T, Chaovitseree S, Morakot N. The effect of different progestogens on sleep in postmenopausal women: a randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):933-936.
- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 aug 8.
- Li W, Lin X, Wang R, Wang F, Xie S, et al. Hormone therapy and lung cancer mortality in women: systematic review and meta-analysis. *Steroids* 2017; 118:47-54.
- Lindblom et al 2017 FYSS kap 6. Del 1. Utges på Läkartidningen förlag, 2017 och tillgängligt på [www.fyss.se](http://www.fyss.se)

Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL, Sundström-Poromaa I, Hammar M. A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause*. 2010;17(1):72-9.

Lindh-Åstrand L, Hoffmann M, Hammar M, Spetz Holm AC. Hot flushes, hormone therapy and alternative treatments: 30 years of experience from Sweden. *Climacteric*. 2015;18(1):53-62.

Liu C, Liang K, Jiang Z, Tao L. Sex hormone therapy's effect on dry eye syndrome in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(40): 12572.

Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, et al. A 17  $\beta$ -Estradiol-Progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):161-170.

Lobos G, Trakakis E, Pliatsika P, Augoulea A, Vaggopoulos V, et al Efficacy and safety of D56a (Femarelle) compared to hormone therapy in Greek postmenopausal women. *J Endocrinol. Invest*. 2013;36(7):521-6.

Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13(5):737-43.

Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(1):65-73.

Lyytinen H, Dyba T, Pukkala E, Ylikorkala O. Do the dose or route of administration of norethisterone acetate as a part of hormone therapy play a role in risk of breast cancer: national-wide case-control study from Finland. *Int J Cancer*. 2010; 127(1):185-9.

Löfqvist H. Hormonersättningsbehandling med progesteron bör kunna förskrivas. *Läkartidningen*. 2014 Feb 12-18;111(7):284-5.

Löfqvist H, Rylander E. Hormonbehandling i klimakteriet – risk för oseriös verksamhet. *Läkartidningen*. 2014;111:C3CH.

Löfqvist H. Bioidentiska hormoner bör kunna förskrivas i Sverige. *Läkartidningen*. 2018;115:336-337.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353- 1368.

Manson JE, Aragaki A K, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL 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):927-938.

Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018; 132:111-115.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

Martel C, Labrie F, Archer DF, Ke Y, Gonthier R, et al. Prasterone Clinical Research Group. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;159:142-5.

Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, et al. Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(12):4588-94.

Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause*. 2016;23(11):1199-1203.

Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P. Lower Death Risk for Vascular Dementia Than for Alzheimer's Disease with Postmenopausal Hormone Therapy Users. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):870-877.

Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M, Ylikorkala O. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormonal therapy. *Climacteric*. 2017;20(1):5-10.

Miller VM, Harman SM. An update on hormone therapy in postmenopausal women: mini-review for the basic scientist. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 313:1013-1021.

Mirkin S, Ryan KA, Chandran AB, Komma BS. Bazedoxifene/ conjugated estrogens for managing the burden of estrogen deficiency symptoms. *Maturitas* 2014;77:24 - 31.

Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(11):1089-97.

Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women- 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011, 22; 123(11): 1243-1262.

Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol* 2016;31:481 – 489.

Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2009 ;65 Suppl 1: S51-60. Review

Muka, T., et al., Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause with Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2016. 1(7): p. 767-776.

Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(1):39-48.

NAMS guideline. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25(11):1362-1387

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006; 295(17): 2057-71.

O'Brien KM, Fei C, Sandler DP, Nichols HB, De Roo LA, et al. Hormone therapy and young-onset breast cancer. *Am J Epidemiol* 2015;181:799 - 807.

Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008;115(2):169-75.

Oropreza M.V. Orozco S, Ponce H, Campos MG. Tofupill lacks peripheral estrogen-like actions in the rat reproductive tract. *Reproductive Toxicology* 2005; 20(2): 261-66

Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(5):485-95.

Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RF. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20:38-46.

Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas ME et al. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 229:45-56.

Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3418-26.

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12- 23.

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

Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.



Rojas-Villarraga, A., Torres-Gonzalez, J.V., Ruiz-Sternberg, A.M. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, *PloS One*. 2014;9(8).

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, 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

Rienks J, Barbaresco J, Nöthlings U. Association of isoflavone biomarkers with risk of chronic disease and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev*. 2017; 75(8):616-64.

Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*. 2005;16(4):556-62.

Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 538-54.

Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta – analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;12:1016-1022.

Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, Steck SE. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan;155(1):3-12. Epub 2015 Dec 23.

Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3070-9.

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1 s66.

Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015;18(2):121-34.

Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13(3):305-1.

Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, Pal L, Lobo RA, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause*. 2017;24(3):238-246

Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Cardiac Death Risk in Relation to the Age at Initiation or the Progestin component of Hormone Therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7):2794-801.

Scarabin P-Y. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric* 2018; 21:341-345.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345.

Schüssler P, Kluge M, Adamczyk M, Beitinger ME, Beitinger P, et al. Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women- A randomized, double-blind cross over study. *Psychoneuroendocrinology* 2018;92:81-86.

Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(9):1628-37.

Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016;91:25-35.

Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017; 84:60-68.

Slopien R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10.

Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*. 2016;55(2):188-92.

Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 19;4.

Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010;13:429 - 432. Spoletini I, Vitale C, Pelliccia F, Fossati C, Rosano GM. Androgens and cardiovascular disease in postmenopausal women: a systematic review. *Climacteric*. 2014, 17(6):625-34.

Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;34:171-208.

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647 - 1657

Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas*. 2013;76(1):10-

- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
- Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016;19:316–328.
- Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 2018;21:111–122.
- Svejme O, Ahlborg H, Nilsson JA, Karlson M. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG* 2012; 119: 810–816.
- Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27-36.
- Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM et al. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med*. 2017; 177(10):1471-1479.
- 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.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-7.
- Titus-Ernstoff, L., et al., Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(9):783-9.
- Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH – AARP diet and health study. *Br J Cancer* 2012;107:1181-1187
- US preventive service Task Force. Recommendations Statement. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women 2017 *JAMA* 2017;318(22):2224-2233.
- van Driel C, de Bock GH, Schroevers MJ, Mourits MJ. Mindfulness based stress reduction for menopausal symptoms after risk - reducing salpingo-oophorectomy. (PURSUE study): a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019;126(3):402-411
- Velentzis L, Salagame U, Canfell K. Menopausal hormone therapy: a systematic review of cost-effectiveness evaluations. *BMC Health Services Research* 2017; 17:326.
- Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2017; 25(4):375-379.

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

Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2017;8(46):81109-81124.

Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: 14.

Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1824-8

Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, Dietert SE, Liff JM, Daling JR. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:95 - 98.

Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99(10):3489-510

Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2017; 33(2): 87-92.

Yeh ML, Liao RW, Hsu CC, Chung YC, Lin JG. Exercises improve body composition, cardiovascular risk factors and bone mineral density for menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Appl Nurs Res*. 2018;40:90-98.

Yoon BK, Chin J, Kim JW, Shin MH, Ahn S et al. Menopausal hormone therapy and mild cognitive impairment: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018;25(8):870-876.

Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer* 2017;24(5):643-657.

Zang H, Sahlin L, Masironi B, Eriksson E, Lindén Hirschberg A. Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2169-75.

Zhong GC, Liu Y, Chen N, Hao FB, Wang K, et al. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Update*. 2016; 23(1):126-138.

Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641 - 651.

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):461-7.

### Internationella riktlinjer

1. **ACOG** Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-16.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women- 2011 Update: A Guideline From the **American Heart Association**. *Circulation* 2011, 22; 123(11): 1243-1262.
3. Hamoda H, Panay N, Arya R et al. The **British Menopause Society** & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health* 2016, 22(4): 165-183.
4. **NICE guideline**. Postmenopausal hormon terapi med udgangspunkt i NICE guideline. *Menopause: diagnosis and management*. Nov 2015 nice.org.uk/guidance/ng23
5. **Danska riktlinjedokument**. Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline 2017.
6. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An **Endocrine Society** Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11): 975-4011.
7. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, et al. Revised **global consensus statement** on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 ;91:153-5.
8. **NAMS guideline**. The 2017 hormone therapy position statement of **The North American Menopause Society**. *Menopause*. 2018;25(11):1362-1387.