

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Hormonbehandling i overgangsalderen

Louise Bjørkholt Andersen¹, Jeppe Bennekou Schroll^{2,3}, Henrik Horwitz⁴, Ellen Løkkegaard⁵, Lotte Hvas⁶

I forbindelse med overgangsalderen (menopausen) oplever mange kvinder blødningsforstyrrelser, hede-svedeture og atrofisk vaginitis. Hede-svedeture kaldes også vasomotoriske symptomer og kan lindres ved behandling med det kvindelige kønshormon østrogen, som oftest gives i kombination med gestagen. I 2020 var der ca. 51.000 kvinder, der brugte systemisk hormonbehandling for gener relateret til overgangsalderen, en markant reduktion fra år 2002, hvor ca. 188.000 kvinder i Danmark brugte systemisk hormonbehandling [1]. Hormonbehandling er effektiv, men kan også have en række alvorlige bivirkninger. Denne artikel perspektiverer de nyligt udgivne nationale rekommandationer om hormonbehandling for blødningsforstyrrelser og hede-svedeture i forbindelse med overgangsalderen [2]

Lokale gener som svie eller kløe ved skede og urinveje kan behandles

med lokal vaginal østrogen, som beskrevet i Månedssbladet for Rationel Farmakoterapi nr. 3, 2019 [3].

Definition af overgangsalderen

Klimakteriet kan konstateres efter 45-årsalderen ved hede-svedeture og uregelmæssige blødninger, og menopause konstateres efter 12 måneder uden blødninger. Hos kvinder uden livmoder stilles diagnosen på baggrund af hede-svedeture og vaginale gener,

der skyldes tørre slimhinder. I Månedssbladet for Rationel Farmakoterapi 6, 2016 er definitionerne af klimakterie og menopause nærmere beskrevet [4].

Systemisk behandling med østrogen eller østrogen og gestagen for hede-svedeture

Det er forskelligt fra kvinde til kvinde, hvor svære hede-svedeturene er, og hvornår symptomerne er værst [5]. Et amerikansk studie har påvist, at en

Faktaboks 1 Vejledning til behandlingsvalg

Ved indikation for systemisk hormonbehandling og fravær af kontraindikationer anbefales:

Østrogen i kombination med gestagen (til kvinder med en livmoder) i lavest mulige dosering eller

Østrogen i monoterapi (til kvinder uden en livmoder) i lavest mulige dosering

Overordnet anbefales præparater med lavdosisøstrogen:

≤ 1 mg tablet estradiol/estradiolvalerat, eller ≤ 37,5 µg estradiolplaster, i kombination med levonorgestrel eller norethisteronacetat [2]. Østrogendosis kan øges ved manglende effekt.

Hede-svedeture og andre gener ved overgangsalderen er ufarlige og går ofte over af sig selv. Systemisk hormonterapi bør kun bruges ved persisterende, moderate til svære gener, der påvirker livskvaliteten. Vejledende flowchart for anvendelse af systemisk hormonbehandling for hede-svedeture ses i **Figur 1**.

Nogle kvinder vil opleve alvorlige bivirkninger særligt ved langvarig behandling med systemisk hormonterapi. Høje doser er mest effektive, men er også forbundet med flest alvorlige bivirkninger [2]. Dette bør drøftes med kvinden, før behandlingen påbegyndes.

Oversigt over risiko for kardiovaskulære bivirkninger og kræft kan ses i **Tabel 1** og **Tabel 2**.

1) Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Enhed for Evidensbaseret Medicin, Sundhedsstyrelsen

2) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital

3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

4) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

5) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

6) Dansk Selskab for Almen Medicin

tredjedel til halvdelen af alle kvinder fik moderate til svære hede-svedeture i forbindelse med overgangsalderen, og at symptomerne varede i ca. fem år [6]. Overordnet vurderes det, at hormonerapi med østrogen eller østrogen i kombination med gestagen er de mest effektive behandlinger af hede-svedeture set i forhold til alle andre kendte farmakologiske og non-farmakologiske behandlingsmuligheder [7, 8]. Hormonerapi er effektiv, idet der ses en 75% reduktion af hyppigheden af hede-svedeture i forhold til placebo [9].

Østrogen som monoterapi kan anvendes til kvinder uden en livmoder, hvorimod kvinder med en livmoder skal have østrogen og gestagen i kombination. Kombinationsbehandling kan gives enten som kontinuerlig behandling (ingen blødninger) eller sekvensbehandling, hvor der opstår bortfaldsblødninger i perioderne uden gestagen. Systemisk østrogen som monoterapi kan også gives til kvinder med en livmoder, såfremt dette sker i kombination med en højdosis hormonspiral (Mirena, Levosert) for at modvirke vækst af livmoderslimhinden. Der foreligger dog ikke studier, der belyser risikoen for langtidsbivirkninger herunder kræft og kardiovaskulær sygdom ved denne kombination.

Ved behandlingskrævende gener, inden der er forløbet 12 måneder uden blødninger, er sekvensbehandling god klinisk praksis, da det giver færre uregelmæssige blødninger. Efterfølgende kan man fortsætte med sekvensbehandling eller overgå til kontinuerlig behandling, efter individuel afvejning af bivirkninger og patientpræferencer. Kvinder med behandlingskrævende gener kan henvises til gynækolog, hvis der er kontraindikation for behandling med hormonerparat, generende bivirkninger ved hormonerbehandling eller usikkerhed om den bedst egnede behandlingsmulighed.

Behandlingsvarighed og opfølgning

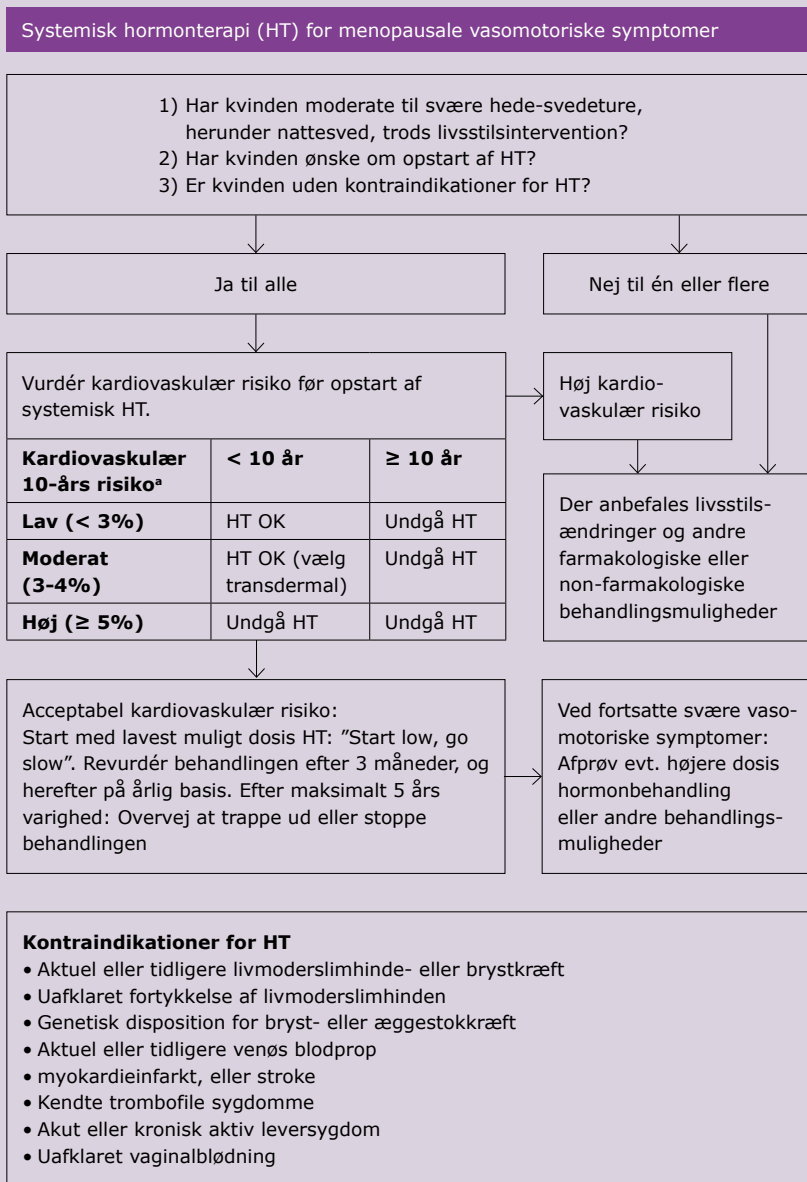
Det anbefales at følge op på hormonerbehandling efter tre måneder for at vurdere effekt og tolerans og herefter årlig opfølgning. Samlet behandlingsvarighed bør ikke overstige fem år, og indikationen for behandlingen bør løbende revurderes [4].

Kontraindikationer og forsigtighedsregler ved systemisk hormonbehandling

Systemisk hormonbehandling har den mest favorable profil i forhold til effekt vs. bivirkninger for kvinder < 60 år, og når det er < 10 år, siden menopausen er indtruffet [10]. Påbegyndelse af hormonerapi bør overvejes nøje for

kvinder > 60 år, eller hvis der er gået > 10 år siden menopausen. Der skal også tages højde for kvindens generelle kardiovaskulære tiårsrisiko (Figur 1), som afhænger af blodtryk, rygestatus, kolesteroltal og alder. Kontraindikationer til systemisk hormonerapi omfatter aktuel eller tidligere livmoderslimhinde- eller brystkræft,

Figur 1. Hormonale kombinationspræparater og risiko for tromboembolisk sygdom



a) baseret på den europæiske SCORE-tabel for lavrisikolande, ESC 2019; <https://nbv.cardio.dk/forebyggelse>

Kilder:
 Guideline "Postmenopausal hormonerapi med udgangspunkt i NICE guideline". Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2016.
 Pinkerton "Hormone Therapy for Postmenopausal Women" New England Journal of Medicine, 2020.

kendt fortykkelse af livmoderslimhinden eller genetisk disposition for bryst- og æggestokkræft. Herudover er hormonterapi kontraindiceret ved aktuel eller tidligere venøs blodprop, myokardieinfarkt, stroke, kendte trombofili-sygdomme, akut eller kronisk aktiv leversygdom samt uafklaret vaginalblødning.

Livsstilsintervention og ikke-hormonale behandlinger af hede-svedeture

Livsstilsintervention med motion, eventuelt kostomlægning, og rygestop kan muligvis reducere omfanget af gener fra hede-svedeture [11], men evidensen er sparsom [12]. Disse interventioner kan dog bedre livskvaliteten og kan forsøges før farmakologisk behandling [13]. Kognitiv terapi, yoga og mindfulness kan også afprøves som alternativer til hormonal behandling, men der er beskedent evidens for effekten på hede-svedeture [14]. Ikke-hormonale farmakologiske behandlingsmuligheder for hede-svedeture omfatter lavdosis SSRI og SNRI-præparater samt gabapentin, men disse anbefales ikke rutinemæssigt og er off-label [4]. Der findes også planteøstrogener, som kan købes uden recept, i form af fødevarer, kosttilskud eller naturlægemidler. Planteøstrogener beskrives i en separat artikel i dette månedsblad. Såfremt kvinden ønsker at afprøve kosttilskud med planteøstrogener, bør man drøfte fordele og ulemper ved denne behandling med hende.

Bivirkninger:

Venøse og arterielle blodpropper

Hormonterapi i menopausen er forbundet med øget forekomst af venøse og arterielle blodpropper (**Tabel 1**) [2, 16]. Brug af orale præparater er i observationelle studier associeret med højere forekomst af venøse blodpropper og stroke, i forhold til brug af transdermal behandling [2]. Transdermal behandling anbefales derfor som førstevalg til kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom.

Bivirkninger:

Brystkræft, æggestokkræft samt kræft i livmoderslimhinden

Hormonbehandling kan øge risikoen for visse typer kræft (**Tabel 2**). Alle typer systemisk østrogen i menopau-

Tabel 1. Forekomst af blodpropper ved brug af systemisk hormonterapi.

Modificeret fra Cochrane review, Marjoribanks et al, 2017 [16].

| Bivirkning | Baggrundsrisiko - placebo | Absolut risiko (95% konfidens-interval) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| Hormonterapi med østrogen og gestagen | | |
| Stroke (opfølgningstid 3 år) | 6 ud af 1.000 | 8 ud af 1.000 (6 til 12 ud af 1.000) |
| Venøse blodpropper; dyb vентrombose eller lungeemboli (opfølgningstid 1 år) | 2 ud af 1.000 | 7 ud af 1.000 (4 til 11 ud af 1.000) |
| Koronare events; myokardieinfarkt eller hjertelateret død (opfølgningstid 1 år) | 2 ud af 1.000 | 4 ud af 1.000 (3 til 7 ud af 1.000) |
| Hormonterapi med østrogen som monoterapi | | |
| Stroke (opfølgningstid 7,1 år) | 24 ud af 1.000 | 32 ud af 1.000 (25 til 40 ud af 1.000) |
| Venøse blodpropper; dyb vентrombose eller lungeemboli (opfølgningstid 1-2 år) | 2 ud af 1.000 | 5 ud af 1.000 (2 til 10 ud af 1.000) |
| Koronare events; myokardieinfarkt eller hjertelateret død (opfølgningstid 7,1 år) | 41 ud af 1.000 | 38 ud af 1.000 ^a (32 til 46 ud af 1.000) |

a) Ikke statistisk signifikant forskellig fra baggrundsrisikoen.

Evidensgraden for alle bivirkningerne er moderat. Resultaterne er fra forskellige studier, hvori opfølgningstiden varierede betydeligt, hvilket giver store forskelle i baggrundsrisiko.

Tabel 2. Forekomst af kræftsygdom ved brug af systemisk hormonterapi.

De viste tal er tilpassede fra Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019 [17] og Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015 [19].

| Bivirkning | Baggrundsrisiko - placebo eller ingen hormonbehandling | Absolut øget forekomst |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Hormonterapi med østrogen og gestagen | | |
| Brystkræft, incidens i alderen 50-69 år (ved behandlingsstart i alderen 50 år) | 63 ud af 1.000 | 5 års behandling: Kontinuerlig: 83 ud af 1.000 Sekvensbehandling: 77 ud af 1.000 |
| Æggestokkræft, femårs-incidens (ved behandlingsstart i alderen 50-54 år) | 1,2 ud af 1.000 | 5 års behandling: 1,7 ud af 1.000 |
| Hormonterapi med østrogen som monoterapi | | |
| Brystkræft, incidens i alderen 50-69 år (ved behandlingsstart i alderen 50 år) | 63 ud af 1.000 | 5 års behandling: Kontinuerlig: 68 ud af 1.000 |
| Æggestokkræft, femårs-incidens (ved behandlingsstart i alderen 50-54 år) | 1,2 ud af 1.000 | 5 års behandling: 1,7 ud af 1.000 |

sen er associeret med en øget forekomst af brystkræft [17]. Forekomsten er direkte proportional med den absolutte hormonmængde og dosis af gestagen, og er højest ved kontinuerlig behandling (Tabel 2). Den øgede forekomst er højest under hormonbehandlingen og falder efter ophør med hormonbehandling til en ca. 20% øget forekomst i forhold til kvinder, der ikke har anvendt hormonbehandling i menopause.

Østrogentilskud i klimakterie og menopause er forbundet med øget forekomst af æggestokkræft. Startes behandlingen ved 50-årsalderen, vil der efter fem års behandling være ca. ét ekstra tilfælde af æggestokkræft pr. 1.000 brugere af østrogen/gestagenbehandling sammenlignet med ikkebrugere [2]. Anvendelse af sekvensbehandling med østrogen og gestagen er forbundet med en fordoblet risiko for livmoderslimhindekræft fra en incidensrate på 0,5 pr. 1.000 personår til ca. 1 tilfælde pr. 1.000 personår [18]. Anvendelse af kontinuerlig behandling med østrogen og gestagen er ikke forbundet med øget forekomst af kræft i livmoderslimhinden.

Gestagenpræparater mod blødningsforstyrrelser

Blødningsforstyrrelser forekommer hyppigt i årene op til menopause. Der ses episoder med kraftige og

langvarige blødninger vekslende med pletblødninger og lange intervaller mellem blødningerne. Blødningsforstyrrelser kan behandles med gestagenpræparater, alternativt med tranexamsyre eller med operative indgreb. Akutte blødningsforstyrrelser behandles typisk med medroxyprogesteron som tablet (Provera®) 10 mg dagligt i 10 dage, hvorefter livmoderslimhinden afstødes som en bortfaldsblødning [2]. Behandlingen kan evt. gentages efter 2-4 uger. Ved behov for længerevarende behandling af blødningsforstyrrelser kan højdosering hormonspiral (Mirena, Levo-sert) anvendes, og i nogle tilfælde kan en gestagenspiral med lavere dosis yde tilstrækkelig blødningskontrol [2]. Gestagenspiral forhindrer desuden uønsket graviditet og beskytter mod den fortykkelse af livmoderslimhinden, som kan optræde ved behandling med systemisk østrogen. Før oplægning af spiral i livmoderen kan medroxyprogesteron tablet anvendes til afstødning af livmoderslimhinden, alternativt kan oplægning foretages efter en blødning, for at mindske blødningsrelaterede gener efterfølgende. Et dansk studie har vist, at aktuel eller tidligere anvendelse af hormonspiral er associeret med en ca. 21% øget forekomst af brystkræft i forhold til kvinder, der aldrig har anvendt nogen form for hormonel kontraception. Dette sva-

rer til 16 yderligere tilfælde pr. 100.000 person-år [20].

Systemisk behandling med tibolon for hede-svedeture

Tibolon er et præparat med virkning på østrogen-, progesteron- og androgenreceptorer, som kan anvendes til kvinder med en livmoder. Præparatet reducerer omfanget af hede-svedeture, men er ikke lige så effektivt som eksempelvis kombinationsbehandling med østrogen og gestagen. Tibolon fordobler forekomst af stroke, svarende til en øgning fra 2 ud af 1.000 kvinder til 4 ud af 1.000 kvinder [2]. I registerstudier er der fundet en øget forekomst af æggestokkræft svarende til yderligere ét tilfælde pr. 1.000 kvinder og en øget forekomst af kræft i livmoderslimhinden svarende til omtrent ét yderligere tilfælde pr. 2.000 kvinder ved brug af tibolon [2]. Brug af tibolon i >5 år er forbundet med en øget forekomst af brystkræft fra 63 ud af 1.000 kvinder til 99 ud af 1.000 kvinder [17]. Tibolon anbefales kun i særlige tilfælde, hvor østrogen i kombination med gestagen ikke tåles, eller hvor andre særlige forhold gør sig gældende.

Korrespondance:

Louise Bjørkholt Andersen
loba@sst.dk

Habilitetserklæringer og referencer

kan ses på www.irf.dk

Planteøstrogener

Mathies Mørck Jepsen¹, Henrik Horwitz¹

Indledning

Der kan være en del gener forbundet med menopause, som får kvinder til at rette henvendelse til almen praksis. En del af disse gener er relateret til et fald i den endogene produktion af østrogen. Der findes mange veldokumenterede lægemidler til behandling af menopausegener, men der er blandt kvinderne en frygt for bivirkninger, fx blodpropper og kræft.

Der findes et stort marked for planteøstrogener til behandling af menopausegener, og brugen af komplementær behandling til menopausegener er i studier fundet at være op mod 50% [1]. Det er derfor relevant, at den praktiserende læge er opdateret på den tilgængelige viden om effekten af planteøstrogen, og vi vil i det følgende gennemgå denne med særligt fokus på hede-svedeture (kaldes også vasomotoriske gener), bone-mass-density (BMD) og frakturrisiko samt kræftirisiko.

Forekomst og virkning

Planteøstrogener er naturligt forekommende stoffer, hvis kemiske struktur ligner estradiol. De findes blandt andet i soja, rødkløver og korn. De fleste kosttilskud, der bruges til lindring af menopausegener, baserer sig på én type planteøstrogen, nemlig isoflavon [2]. Evidensen for effekt er mest solid indenfor isoflavoner og specielt fermenteret isoflavon [3].

Planteøstrogener kan binde til østrogenreceptor alfa og beta og udøve både agonistisk og antagonistisk

effekt [4]. Der er studier, der tyder på, at den gavnlige effekt på hede-svedeture og BMD primært skyldes en enkelt metabolit, der omdannes af specifikke bakterier i tarmen. Samme studier finder, at tilstedeværelsen af de nødvendige tarmbakterier hovedsageligt findes hos asiater og måske kun findes hos 20% af en vestlig population [5, 6].

Effekt på hede-svedeture

En metaanalyse fra 2016 finder, at isoflavon reducerede antallet af daglige hede-svedeture med ca. 1 [7]. Studierne, der ligger til grund for metaanalysen, var ganske heterogene og dækkede over et varieret felt af isoflavon-formuleringer [7]. Et litteraturstudie fra 2021 finder ligeledes, at der formentligt er en lille, men heterogen effekt af planteøstrogen på hede-svedeture. Antallet af hede-ture pr. døgn spændte fra 1-20 i de inkluderede studier, og den samlede reduktion var ca. 1 [8].

Effekt på BMD og frakturrisiko

Studier har vist, at isoflavoner kan øge BMD, hvis isoflavonerne er på en såkaldt aglykon-molekyleform [3, 9, 10]. Dette vil oftest være i form af et fermenteret produkt [3]. En metaanalyse over 52 randomiserede studier fra 2019 har vist, at isoflavoner øger BMD med 0,8% i den lumbale rygsøjle, med 0,2% i hoften og med 2,3% i lårbenshalsen [11]. Det er usikkert, om de fundne forøgelse af BMD er klinisk relevante. Vi er ikke bekendt med randomiserede og placebo-kontrollerede studier, der har vist effekt på risikoen for frakturer, men et prospektivt kohortestudie på

japanske kvinder med 15 års follow-up finder, at der er en association mellem isoflavonindtag og nedsat risiko for frakturer [12].

Bivirkninger

Langtidsbivirkninger er ikke velundersøgt, og sikkerheden af disse kosttilskud er genstand for debat [8, 10, 13, 14]. Der foreligger viden om, at 150 mg isoflavon pr. dag i 2,5 år ikke har vist øget forekomst af livmoderkræft hos kvinder uden tidligere kræft [14]. Et studie på 81 brystkræftpatienter undersøgte rødkløverbehandling under samtidig tamoxifenbehandling. Behandlingen havde ingen klinisk relevant effekt på brystvæv eller endometrievæv [15].

Konklusion

Kosttilskud bliver flittigt brugt mod menopausegener. For planteøstrogener kan der være nogen effekt på hede-svedeture og BMD. Sikkerhedsprofilen for planteøstrogener hos kvinder med tidligere bryst- eller livmoderkræft er fortsat omdiskuteret. Hormonbehandling i overgangsalderen er gennemgået i hovedartiklen i denne udgave af månedsbladet.

Kvinder, der ønsker at afprøve planteøstrogener, bør informeres om, at der er mangelfuld evidens for både effekt og bivirkninger.

Hormonbehandling i overgangsalderen er gennemgået i hovedartiklen i denne udgave af månedsbladet.

Korrespondance:

Mathies Mørck Jepsen
mathies.moerck.jepsen@regionh.dk
Habilitetserklæringer og referencer
kan ses på www.irf.dk

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

IRF Stormøde

Hvordan kan vi forebygge og håndtere polyfarmaci ved multisygdom?

Torsdag den
2. juni 2022

Foreløbigt program

08:30 Morgenmad og registrering

09:30 Velkomst og dagens program

- Søren Brostrøm, Sundhedsstyrelsen og Solveig Forberg, IRF

09.45 Oplæg

- Hvad er polyfarmaci ved multisygdom?
Hvilke problemstillinger er der og hvorfor er det et vigtigt emne?
Anne Jung og Anne Frølich, Dansk Selskab for Multisygdom og Polyfarmaci
- Hvilke udfordringer er der i almen praksis?
Anders Beich, Dansk Selskab for Almen Medicin
- Hvilke udfordringer oplever kommunerne?
Kommunal repræsentant følger
- Hvordan arbejder regionerne med polyfarmaci i forbindelse med multisygdom?
Regional repræsentant følger
- Hvordan er det at være person med polyfarmaci og multisygdom?
Og hvilke problemer oplever de?
Morten Freil, Danske Patienter
- Godkendelse af medicin – Regulatorisk og klinisk evaluering af lægemidler
Lægemiddelstyrelsen
- Ulighed i sundhed på lægemiddelområdet. Hvilke forhold skal vi være opmærksomme på og hvordan bliver vi bedre?
Oplægsholder følger

12:30 Frokost

13:30 Parallelle workshops

- Medicingennemgang og kommunikation
- Digital medicin beslutningsstøtte – Hvordan får vi samlet alle gode råd?
- Brugerinddragelse og sundhedskompetence
- Hvordan laver vi gode guidelines der tager højde for polyfarmaci og multisygdom?
- Forskellige tilbud på tværs af sektorer – muligheder og udfordringer
- Ny forskning på vej om polyfarmaci

16:00 Paneldebat og opsamling

17:30 Stående buffet

19:00 Tak for i dag

Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen.
<https://medstat.dk/>.
2. Sundhedsstyrelsen. Den nationale rekommandationsliste: Hormonbehandling i klimakterie og menopause. 2021.
3. Wåhlin-Jakobsen S, Tønnes A. Lokal behandling af vulvovaginal atrofi. *Rationel Farmakoterapi* 2019(3).
4. Løkkegaard E, Elers J. Hormonbehandling til klimakteriet og menopausen. *Rationel Farmakoterapi* 2016(6).
5. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(10):1067-1074.
6. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-932.
7. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-880.
8. Sarri G, Pedder H, Dias S et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017;124(10):1514-1523.
9. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD002978.
10. DSOG. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi – Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline, 2017.
11. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):478.e1-478.e17.
12. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006108.
13. Daley A, Macarthur C, Stokes-Lampard H et al. Exercise participation, body mass index, and health-related quality of life in women of menopausal age. *Br J Gen Pract*. 2007;57(535):130-135.
14. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD008582.
15. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446-455.
16. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168.
18. Morch LS, Kjaer SK, Keiding N et al. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1506-1515.
19. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015;385(9980):1835-1842.
20. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.

Referencer

1. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
2. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* 2019;24:1076.
3. Lambert MNT, Langkjer ST, Jeppesen PB. Isoflavoner som behandlingsmulighed ved østrogenmangel. *Ugeskr Læger*. 2020;182(21):V11190643.
4. Ewies AA. Phytoestrogens in the management of the menopause: up-to-date. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(5):306-13.
5. Jackson RL, Greiwe JS, Desai PB, Schwen R. J. Single-dose and steady-state pharmacokinetic studies of S-equol, a potent nonhormonal, estrogen receptor β -agonist being developed for the treatment of menopausal symptoms: *Menopause*. 2011;18(2):185-93.
6. Tousen Y, Ezaki J, Fujii Y et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2011;18(5):563-574.
7. Franco OH, Chowdhury R, Troup J et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(23):2554-63.
8. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*. 2021;24:57-63.
9. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017;106(3):801-811.
10. Olsen A, Kyrø C, Schwarz P et al. Kosttilskud med planteøstrogener. *Ugeskr Læger*. 2018;180:V04180286.
11. Akhlaghi M, Nasab MG, Riasatian M, Sadeghi F. Soy isoflavones prevent bone resorption and loss, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(14):2327-2341.
12. Kojima A, Ikehara S, Kamiya K et al. Natto intake is inversely associated with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Japanese women. *J Nutr*. 2020;150(3):599-605.
13. Isoflavoner som behandlingsmulighed ved østrogenmangel. *Ugeskriftet.dk* <https://ugeskriftet.dk/debat/isoflavoner-som-behandlingsmulighed-ved-ostrogenmangel>[TK1] .
14. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J*. 2015;13:4246.
15. Ferraris C, Ballestra B, Listorti C et al. Red clover and lifestyle changes to contrast menopausal symptoms in premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer receiving tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(1):157-165.