
Lavere terskel for hormonterapi hos kvinner med multippel sklerose

KRONIKK

CECILIA SMITH SIMONSEN

cecsim@vestreviken.no

Cecilia Smith Simonsen er spesialist i nevrologi og overlege ved Nevrologisk avdeling, Drammen sykehus og postdoktor ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag og/eller konsulentvirksomhet fra Biogen, Sanofi, Merck og Novartis.

METTE HAASE MOEN

Mette Haase Moen er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus og professor emerita ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag og konsulentvirksomhet fra Gedeon Richter, Besins, Ferring, Astellas, Exeltis og Merck.

ELISABETH GULOWSEN CELIUS

Elisabeth Gulowsen Celiuss er spesialist i nevrologi og overlege ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus og professor i nevrologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar for foredrag og/eller deltakelse i vitenskapelige rådgivende styrever for Biogen, BMS, Janssen, Sanofi, Merck, Novartis, Roche og Teva. Hennes avdeling har mottatt uavhengige forskningsmidler fra Biogen, Novartis, Merck og Genzyme.

Vi mener at menopausal hormonterapi bør vurderes tidligere og oftere hos kvinner med multippel sklerose.

For kvinner som allerede er belastet med en kronisk nevrodegenerativ sykdom, bør gevinsten ved å lindre menopausale symptomer og å muligens bremse nevrodegenerasjon veie tungt. Overgangsalderen medfører en dramatisk reduksjon av det kvinnelige kjønns hormonet østrogen, noe som kanskje kan fremme nevrodegenerasjon (1). Likevel er vår erfaring at menopausal hormonterapi undervurderes hos kvinner med multippel sklerose (MS).

Overlappende symptomer

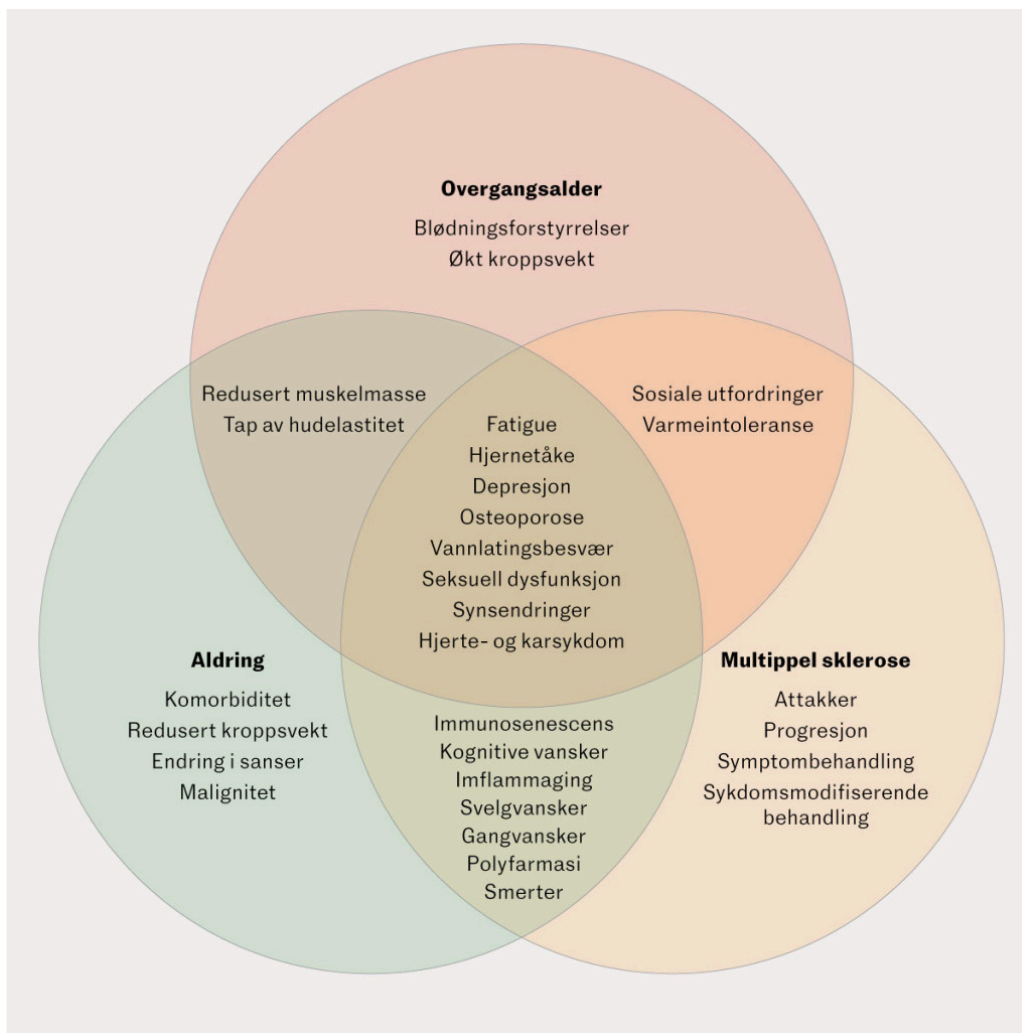
Multippel sklerose er en autoimmun sykdom karakterisert av inflammasjon og nevrodegenerasjon i sentralnervesystemet (2). Nevroinflammasjonen er mest uttalt i yngre år, men avtar med alderen når nevrodegenerasjonen øker (3). Når man snakker om angrep ved multippel sklerose, snakker man om en episode med ny eller forverret nevrologisk dysfunksjon som skyldes fokal inflammasjon og demyelinisering i sentralnervesystemet.

Menopause defineres som siste menstruasjon, og perioden rundt omtales som overgangsalderen. Gjennomsnittlig alder for menopause i Norge er 51 år, med variasjon fra 40 år til 60 år (4).

En tredjedel av personer med multippel sklerose er peri- eller postmenopausale kvinner. Kvinner med multippel sklerose opplever ofte at overgangsalderen forverrer subjektive symptomer, som fatigue, kognitive vansker og vannlatingsbesvær (5). Vi opplever at middelaldrende kvinner med sykdommen henvises til nevrologisk poliklinikk for vurdering av sykdomsaktivitet eller bivirkninger av medikamenter, når symptomene egentlig skyldes overgangsalder. Vår forskning viste at 30 % av kvinner startet, endret eller sluttet med immunmodulerende behandling det året de nådde selvrapportert menopause. Vi fant også at kvinner som når menopause før diagnostisering av multippel sklerose, har lengre tid fra sykdomsdebut til diagnose. En mulig forklaring er at man forveksler MS-symptomer og menopausale plager (6). Kvinner med multippel sklerose har ofte en kompleks sykdomsbyrde, og det er på høy tid å anerkjenne betydningen av østrogenernes rolle i denne sammenhengen.

«Kvinner med multippel sklerose har ofte en kompleks sykdomsbyrde, og det er på høy tid å anerkjenne betydningen av østrogenernes rolle i denne sammenhengen»

De fleste peri- og postmenopausale kvinner opplever hetetokter, og hos kvinner med multippel sklerose kan økt kroppstemperatur midlertidig forverre eksisterende nevrologiske symptomer, også kjent som Uhthoffs fenomen (7). Overgangsalder kan medføre depresjon, angst, fatigue, søvnforstyrrelser, vannlatingsbesvær, seksuelle problemer, hjernetåke og kognitive vansker – symptomer som også er vanlige ved multippel sklerose (figur 1) (8).



Figur 1 Assosiasjonen mellom multippel sklerose, aldring og menopause, modifisert etter Bove et al (8). Inflammaging = et begrep introdusert av immunologen Claudio Franceschi som beskriver kronisk, lavgradig betennelse som utvikler seg med alderen og bidrar til aldersrelaterte sykdommer.

Østrogen, neurodegenerasjon og inflammasjon

Østrogen antas å ha nevroprotektive egenskaper ved å redusere inflammasjon, fremme reparasjon av myelin, beskytte nevroner mot oksidativt stress og øke nevroplastisitet (9). Tidlig menopause øker risikoen for neurologiske sykdommer, kognitiv svikt og neurodegenerasjon (10–12). Noen studier indikerer at overgangsalderen fremskynder funksjonstap hos kvinner med multippel sklerose, mens andre studier ikke finner endringer i progrediering etter menopause (6, 13–15). Selv om man ikke ser klare endringer på måleinstrumenter som vektlegger gangfunksjon, viser biologiske studier at neurodegenerasjonen i hjernen øker med menopause (1).

Høye østrogennivåer virker antiinflammatorisk, mens lave nivåer fremmer betennelse (16). Under graviditet beskytter høye østrogennivåer mot attakker hos kvinner med multippel sklerose, mens risikoen øker de første månedene etter fødsel, når østrogennivået er lavt (17). Slik sett ville man forvente at sykdomsaktiviteten øker også ved menopause, når østrogennivået faller drastisk. Likevel viser studier at nevroinflammasjon avtar med økende alder.

Dette kan bety at alderen, snarere enn østrogennivået, har størst betydning for attackraten [\(14\)](#). En av grunnene er aldersrelatert svekkelse av immunsystemet og kronisk lavgradig betennelse [\(3\)](#). En registerstudie fant at kvinner hadde flere inflammatoriske angrep enn menn før fylte 50 år, men ingen forskjell etter [\(18\)](#). I vår studie av 559 postmenopausale kvinner med MS fant vi ingen signifikant forskjell i angrepsrate før og etter menopause [\(6\)](#).

Menopausal hormonterapi

Etter Women's Health Initiative-studien [\(19\)](#), som viste økt forekomst av hjertesykdom, brystkreft og slag blant kvinner som fikk menopausal hormonterapi, falt hormonforbruket markant over hele verden i de påfølgende årene. Nyere forskning støtter en mer individualisert tilnærming til menopausal hormonterapi. Kvinner som starter behandling tidlig i overgangsalderen og bruker moderne hormonpreparater, kan ha betydelige helsemessige fordeler med akseptabel risiko [\(20\)](#).

«Kvinner som starter behandling tidlig i overgangsalderen og bruker moderne hormonpreparater, kan ha betydelige helsemessige fordeler med akseptabel risiko»

Dyremodeller og enkelte humane studier tyder på at eksogent østrogen kan være antiinflammatorisk og nevroprotektivt også hos kvinner med multipel sklerose [\(21, 22\)](#). Et problem er at man i tidligere studier har sett på høyere doser og formuleringer av østrogen som ikke benyttes i dag. Optimalisering av søvn, humør og hetetokter forbedret mental helse hos menopausale kvinner med multipel sklerose [\(23\)](#). En studie viste at menopausal hormonterapi brukt under fem år ikke påvirker sykdomsutviklingen av multipel sklerose [\(24\)](#).

Med hensyn til nevroproteksjon hos alle kvinner anbefales oppstart av menopausal hormonterapi så tidlig som mulig etter menopause [\(10\)](#). Tidspunkt for oppstart av menopausal hormonterapi er vanskelig å fastslå, da hormonanalyser er usikre [\(25\)](#). Symptomer som hetetokter og utsettende menstruasjon indikerer redusert østrogennivå, og menopausal hormonterapi bør da vurderes.

Behandlingsprinsippene er de samme

Veileder i gynekologi gir oppdatert informasjon om behandlingsprinsipper og langtids effekter ved menopausal hormonterapi hos alle kvinner [\(26\)](#). Disse gjelder også kvinner med multipel sklerose. I Norge er østradiol det vanligste østroget i menopausal hormonterapi, og transdermal applikasjon foretrekkes, da det tilsynelatende ikke øker risikoen for trombose og hjerneslag. Østrogen kan stimulere endometriet til unormal vekst, i verste fall til endometriecancer, og må derfor kombineres med naturlig progesteron eller

syntetisk gestagen. Langvarig østrogenbehandling, særlig i kombinasjon med gestagen, øker risikoen for brystkreft, men risikoøkningen er lav ved kombinasjonen østrogen og naturlig progesteron eller ved østrogen brukt alene hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi [\(27\)](#). Tidligere brystkreft og trombofili er kontraindikasjoner.

«Menopausal hormonerapi har gunstige effekter på hetetokter, livskvalitet, søvn, frakturrisiko, debut av diabetes og totalmortalitet»

Menopausal hormonerapi har gunstige effekter på hetetokter, livskvalitet, søvn, frakturrisiko, debut av diabetes og totalmortalitet [\(26\)](#). Effekten på risiko for koronar hjertesykdom har vært omdiskutert, men hvis hormonerapien startes tidlig i overgangsalderen, oppnås beskyttelse mot hjerte- og karsykdom [\(28\)](#). Menopausal hormonerapi bør derfor initieres før 60 års alder og senest ti år etter menopausen [\(26\)](#). Ved kontraindikasjoner kan man tilby ikke-hormonelle behandlinger (selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SSRI/SNRI), gabapentin, oxybutinon, fezolinetant) samt lokal østrogen for urogenitale plager. Det er i prinsippet ingen begrensning i varigheten av bruken av menopausal hormonerapi [\(26\)](#).

Liten grunn til skepsis

Det har sannsynligvis vært en skepsis blant leger til å bruke menopausal hormonbehandling hos kvinner med multipel sklerose grunnet den proinflammatoriske effekten av østrogen i lavere doser på nevroinflammasjon, samt en tro om at menopause beskyttet mot sykdomsaktivitet. I en oversiktsartikkel fra 2024 konkluderte forfatterne med at menopausal hormonerapi ikke bør avvises for kvinner med multipel sklerose, men flere langsiktige studier er nødvendige for å vurdere mulige nevroprotektive effekter av østrogen [\(29\)](#).

De fleste kvinner opplever plager i overgangsalderen, og for kvinner med multipel sklerose kommer disse i tillegg til sykdomsbyrden de allerede har. Kunnskapen rundt temaet bør økes blant alle som behandler kvinner med multipel sklerose, inkludert fastleger, nevrologer og gynekologer. Kvinner med multipel sklerose som nærmer seg menopause, bør få grundig informasjon om behandlingsalternativer, inkludert menopausal hormonerapi [\(30, 31\)](#). Med tanke på østrogenets mulige nevroprotektive effekt bør terskelen for hormonbehandling være lav, samtidig som vanlige retningslinjer for behandling må følges.

REFERENCES

1. Silverman HE, Bostrom A, Nylander AN et al. Association of Menopause With Functional Outcomes and Disease Biomarkers in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology* 2025; 104: e210228. [PubMed][CrossRef]

2. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023; 22: 78–88. [PubMed][CrossRef]
3. Graves JS, Krysko KM, Hua LH et al. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023; 22: 66–77. [PubMed][CrossRef]
4. Gottschalk MS, Eskild A, Hofvind S et al. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: a population study of 312 656 women in Norway. *Hum Reprod* 2020; 35: 464–71. [PubMed][CrossRef]
5. Bove R, Healy BC, Secor E et al. Patients report worse MS symptoms after menopause: findings from an online cohort. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 18–24. [PubMed][CrossRef]
6. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L et al. The influence of menopause on multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2025; 32: e16566. [PubMed][CrossRef]
7. Midaglia L, Otero S, Baró F et al. Menopause and multiple sclerosis: Influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2022; 28: 173–82.
8. Bove R, Sutton P, Nicholas J. Women's Health and Pregnancy in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2024; 42: 275–93. [PubMed][CrossRef]
9. Mosconi L, Berti V, Dyke J et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Sci Rep* 2021; 11: 10867. [PubMed][CrossRef]
10. Guo H, Liu M, Zhang L et al. The Critical Period for Neuroprotection by Estrogen Replacement Therapy and the Potential Underlying Mechanisms. *Curr Neuroparmacol* 2020; 18: 485–500. [PubMed][CrossRef]
11. Wood Alexander M, Wu C-Y, Coughlan GT et al. Associations Between Age at Menopause, Vascular Risk, and 3-Year Cognitive Change in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2024; 102: e209298. [PubMed][CrossRef]
12. Bove R, Secor E, Chibnik LB et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014; 82: 222–9. [PubMed][CrossRef]
13. Bove R, Healy BC, Musallam A et al. Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2016; 22: 935–43.
14. Baroncini D, Annovazzi PO, De Rossi N et al. Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1201–6. [PubMed][CrossRef]
15. Otero-Romero S, Midaglia L, Carbonell-Mirabent P et al. Menopause does not modify disability trajectories in a longitudinal cohort of women with

- clinically isolated syndrome and multiple sclerosis followed from disease onset. *Eur J Neurol* 2022; 29: 1075–81. [PubMed][CrossRef]
16. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology* 2019; 156: 9–22. [PubMed][CrossRef]
17. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–91. [PubMed][CrossRef]
18. Magyari M, Koch-Henriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 716–22. [PubMed][CrossRef]
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL 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: 321–33. [PubMed][CrossRef]
20. Eriksen EF, Moen MH, Iversen OE. Østrogener i menopausen – på tide å endre anbefalingene? *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.1059. [PubMed][CrossRef]
21. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT et al. Oral contraceptives combined with interferon β in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e120. [PubMed][CrossRef]
22. Voskuhl R, Itoh Y. The X factor in neurodegeneration. *J Exp Med* 2022; 219: e20211488. [PubMed][CrossRef]
23. Morales-Rodriguez D, Anderson A, Nylander A et al. Well-being at midlife: Correlates of mental health in ambulatory menopausal women with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2023; 29: 1493–502.
24. Kopp TI, Lidegaard Ø, Magyari M. Hormone therapy and disease activity in Danish women with multiple sclerosis: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2022; 29: 1753–62. [PubMed][CrossRef]
25. Hale GE, Hughes CL, Burger HG et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16: 50–9. [PubMed][CrossRef]
26. Metodebok i gynekologi og obstetikk. Overgangsalder -menopause (2024). <https://metodebok.no/index.php?action=chapter&item=56FpnQEJ> Lest 15.3.2025.
27. Saul H, Gursul D, Cassidy S et al. Risk of breast cancer with HRT depends on therapy type and duration. *BMJ* 2022; 376: o485. [PubMed][CrossRef]

28. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 257–71. [PubMed][CrossRef]
29. Hsu S, Bove R. Hormonal Therapies in Multiple Sclerosis: a Review of Clinical Data. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2024; 24: 1–15. [PubMed][CrossRef]
30. Voskuhl R. All women with multiple sclerosis should start hormone replacement therapy at menopause unless contraindicated: Yes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2024; 30: 1107–9.
31. Magyari M. All women with multiple sclerosis should start hormone replacement therapy at menopause unless contraindicated: No. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2024; 30: 1109–11.
-

Publisert: 17. april 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0070

Mottatt 30.1.2025, første revisjon innsendt 4.3.2025, godkjent 15.3.2025.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. mars 2026.