

2024 年更年期與更年期荷爾蒙治療：解決關鍵爭議——國際更年期醫學會白皮書

摘要

國際更年期醫學會（IMS）的願景是希望全世界所有女性都能夠輕鬆且平等地獲取以實證為基礎的知識和醫療照顧，使她們有能力做出充分知情的中年健康選擇。本白皮書的目的是在 2024 年世界更年期日之前，提供一個由國際更年期醫學會專家撰寫且立場中立的教育性敘述，探討更年期及更年期荷爾蒙治療（MHT）。這將通過探討人類學和更年期的歷史、更年期荷爾蒙治療的處方原則及爭議，以及將這些內容置於監管和更年期學會的框架下來實現。這份白皮書也為即將更新的國際更年期醫學會對更年期的建議奠定了基礎，並將作為未來從實際和理想角度出發並遵循倫理原則和道德標準的更年期管理藍圖。白皮書中的一個重要部分是‘開立更年期荷爾蒙治療的 5 個 W’：更年期荷爾蒙治療適合誰；更年期荷爾蒙治療的種類和劑量；何時應開始和停止更年期荷爾蒙治療；為什麼更年期荷爾蒙治療很重要；在哪裡可以獲得更年期荷爾蒙治療？本資料的重點摘要將提供給醫療專業人士和公眾。本摘要也針對近期在醫療照顧和媒體焦點中一些開立更年期荷爾蒙治療的爭議性問題，提供了易於獲取的建議。

引言

2024 年白皮書的目標是提供國際更年期醫學會對更年期及更年期荷爾蒙治療的立場聲明，特別是針對一些關鍵爭議進行討論。這篇白皮書的目的是作為一個藍圖，從實際和理想的角度出發，為未來更年期的倫理管理奠定基礎。

國際更年期醫學會的使命是在全球推廣和支持女性更年期過渡期及孕齡後能獲得最佳實務的健康照顧，並使她們能夠在良好的健康與福祉下來實現這一目標。透過有效的溝通和以實證為基礎的更年期教育，讓女性能夠自主決定做出符合其個人目標的知情選擇。

經過多年的被漠視後，更年期問題終於在大眾媒體中獲得了長期欠缺且前所未有的關注，這也賦於女性有更大的自主權去尋求更年期症狀的照顧。然而，媒體甚至學術論文對更年期問題處理的觀點呈現兩極化，這些對立的觀點常讓女性在更年期過渡過程中感到困惑和失去自主決策的能力，而不是受到支持，進而容易受不實宣傳產品的影響。

很少有治療性的醫學介入像更年期荷爾蒙治療那樣引起如此多的爭議，也很少有任何療法的人氣像更年期荷爾蒙治療那樣經歷過興衰榮枯。對於更年期荷爾蒙治療的看法似乎同時受到社會文化氛圍和臨床試驗新證據的影響。這些社會文化因素包括人口統計、教育、宗教、信仰、價值觀、社會階級、性別取向及態度。

尋求一個對更年期議題的平衡敘述仍在持續進行^[1]。本白皮書旨在通過定義更年期和更年期荷爾蒙治療的歷史及現今脈絡，為這種平衡敘述奠定基礎。

本文件的目標不是提供一個包含療效與安全性證據的全面性治療選擇工具包；因為這些已被建議、指引和共識聲明充分涵蓋。此文件主要探討以下幾個方面：

- 從關鍵的人類學的、進化的、歷史的、社會人口學的及文化的議題來探討更年期是自然的生命階段還是現代疾病。
- 對更年期應被治療的期望，以及如何治療；
- 對治療效果和安全性期望；
- 導致女性失望及醫療專業人員困惑的因素；
- 未來應該採取哪些措施來避免觀點的兩極化，從而實現關於更年期荷爾蒙治療的均衡敘事，並賦權於醫療專業人員和處於中年及更年期的女性。

人類學與進化觀點下的更年期

更年期及更年期荷爾蒙治療依然是備受爭議和討論的主題，這對許多女性及整個社會造成不利影響。引發這些爭議的觀點和態度可以從人類學、進化、生物醫學及現代醫學的角度加以理解。

更年期的階段已由生殖老化階段研討會（**STRAW**）+10 小組^[2]明確定義，主要根據月經規律性來分類，荷爾蒙標記則是次要的參考指標。雖然自然停經的平均年齡在某些地區（如歐洲）通常被報導為 51 歲，但全球數據的統合分析顯示，自然停經的平均年齡實際上是 48.8 歲^[3]。來自美國的『全國女性健康研究』（**SWAN**）^[4]以及其他地區（如撒哈拉以南非洲地區）^[5]的研究均顯示停經年齡因多種社會經濟及其他因素（如人類免疫缺陷病毒感染）而有所不同，且在相當比例的人口中，自然停經可能提前或過早出現^[3-5]。

通常令人困擾的症狀從停經前期就開始，甚至在符合 **STRAW+10** 標準所定義的停經前期之前就會出現。然而，政府核准的療法主要針對停經後女性，對停經前期的女性並無特定核准療法。更年期的健康照護系統和治療如果更加注重「症狀導向」而非「階段導向」，將能更好地滿足女性的需求^[6]。

更好的方法是採取「生命歷程」的方式，能夠識別那些有提早停經或早發性卵巢功能不全風險的人，這些問題與骨質疏鬆、心血管疾病和認知障礙等相關。例如，童年和成年早期的吸菸行為與提早停經有關，而規律運動和儘少飲酒則可降低提早停經的風險^[7]。

現在，有許多女性有一半的壽命是在停經後度過的，而由於全球人口老化，預計到 2025 年，全球將有超過 10 億女性是處於接近停經或停經後的年齡階層。

因此，制定健康策略以優化女性在此生命階段的健康和生活品質是至關重要的。更年期是導致女性非傳染性疾病的關鍵因素，包括心血管、骨骼和認知健康。因此，在聯合國健康老齡化十年計劃中，必須將更年期納入考量^[8,9]。

停經是否完全是人類特有的現象？

有三個特徵使自然停經成為人類女性所特有的現象。停經普遍發生於進入老年階段的個體中，通常發生在人類壽命的中段，且具有明確的年齡特徵，儘管不同族群和地區之間存在一定的差異，自然更年期的平均年齡範圍在 46 至 52 歲之間^[3]。

生殖衰老（生物老化）並非人類在動物界中獨有的現象。一些恆河猴和獼猴在其最大壽命前 1 至 2 年停止月經，一些猿類（如倭黑猩猩、侏儒黑猩猩）以及某些鯨魚物種中也有描述更年期的零星案例^[10,11]。關鍵差異在於時間點，靈長類和鯨魚的生殖衰老發生於其壽命上限的末期，而在人類則是在生命的中段出現。

其中一個關鍵問題是停經在人類（智人）中是否具有特定的目的。有許多假說試圖解釋人類停經的原因^[12,13]，以下是其中最為廣泛認可的幾個假說：

- 祖母假說：這一假說認為，生育後這一段時間延長的進化是為了讓祖母能夠照顧女兒的後代，而不是再生育自己的孩子。這使得她們的女兒能夠生育更多孩子，而祖母們也能將其長壽基因傳給更多的後代，後代因這一基因優勢而擁有更長的成年壽命。這一假說解釋了更年期的適應性價值，但並未解釋該特徵的起源^[14]。
- 多效性假說（源自希臘語 **pleio** 「多」和 **tropic** 「影響」）（自然選擇）：就如卵子的生成和儲存一樣，具有高適應價值的特徵在生命早期會自然被選擇。這可能是最佳的設計，用以優化生殖品質，而大約 50 年的生殖期限是所有哺乳動物生殖過程中的固有特徵^[15]。
- 副現象（非選擇論）假說：停經可能只是我們在過去幾個世紀中壽命逐漸延長的副產物，尤其是因感染性疾病發生率的降低所導致的^[16]。

停經及其治療的歷史觀點

早在西元前五世紀，希波克拉底就描述了月經的停止和女性生育能力的喪失，但並未提出針對停經的具體治療方法。

中國古代醫學典籍《黃帝內經》（公元前 475–221 年）也描述女性的生命週期數是 7，每 7 年一次大變化。第五個週期是 35 歲時，皮膚氣色衰退且經常流產；第七個週期是 49 歲時，月經停止，無法生育，進入停經。在公元一世紀的羅馬帝國時期，老普林尼在其著作《自然史》中提到月經與某些特性相關，這些觀點進一步加深了對月經的禁忌^[17]。

中世紀時，人們認為不規則的子宮位置的升降和所引發難以忍受的反應會導致心悸、胸悶、呼吸困難、打嗝及令人困擾的狀況^[18]。到了十九世紀初，停經逐漸被認為是一種具體且可識別的醫學狀況，並與各種病理和疾病聯繫在一起。當時，醫生們模糊了停經和衰老效應之間的界限，認定停經與一系列令人不適甚至致命的症狀相關。並認為這些症狀需要治療。根據同時期男性醫師的說法，停經和各種疾病相關並且需要治療，包括藥物治療、水蛭放血和手術。

在確診為更年期後，維多利亞時代的醫生愛德華·約翰·蒂爾特（Dr. Edward John Tilt）建議使用碳酸蘇打水、鴉片以及將大塊顛茄膏藥貼於胃部，同時進行醋酸鉛溶液的陰道注射，並開立鹽酸嗎啡、氯乙醚及蒸餾水的處方^[19]。

直到 1923 年，科學家埃德加·艾倫（Edgar Allen）和愛德華·A·多伊西（Edward A. Doisy）首次分離出雌激素類固醇^[20]，而在 1942 年，普力馬林（懷孕母馬的尿液）首次獲得專利。1966 年，羅伯特·威爾遜（Robert Wilson）在其著作《永遠嫵媚》中將雌激素推薦為治療「更年期悲劇」的「解藥」。1968 年，英國著名的婦產科醫生約瑟芬·巴恩斯女爵（Dame Josephine Barnes）在熱門廣播節目《女性時刻》中提到更年期過渡期的荷爾蒙變化。當時有人認為在下午兩點談論熱潮紅是“極度尷尬”的！然而，到 1970 年，女權主義者開始挑戰傳統的更年期醫療模式，並將其視為一種積極的轉變。

更年期的醫療化被視為年長者掌控的醫療體系所策劃的一種陰謀，目的是「製造一個可以用藥物進行治療的順從女性患者」。在她的著作《The Change》中，葛曼·葛莉爾（Germaine Greer）表示，“更年期是一個哀悼的時期。應允許更年期的女性擁有她們的安靜時光和憂鬱情緒”^[21]。

在 2010 年出版的《熱潮紅與冷科學》一書中，露易絲·福克斯克羅夫特（Louise Foxcroft）指出，當前對更年期的態度是經過數千年猖獗的沙文主義、共謀、隱瞞和嘗試錯誤後形成的^[22]。

隨著在千禧年之交，幾篇主要更年期荷爾蒙治療試驗的發表，讓圍繞在更年期和更年期荷爾蒙治療管理的爭議與觀點的兩極化進一步加劇。

主要更年期荷爾蒙治療研究的影響

由於在 2002 年美國的女性健康倡議（WHI）研究^[23]及 2003 年英國百萬女性研究（MWS）^[24]的初步報告中提到心血管疾病和乳癌風險增加，這引發了對使用更年期荷爾蒙治療的擔憂，導致更年期荷爾蒙治療的使用量大幅下降了 80%。

這兩項研究的報導對當時的傳統觀念造成了衝擊。在此之前，基於觀察性研究的有利結果，更年期荷爾蒙治療被非常正面地看待，這也促使女性經常被建議使用更年期荷爾蒙治療，不僅是為了緩解症狀，還有預防性理由^[25]。

雖然根據常見標準，女性健康倡議中更年期荷爾蒙治療對健康結果的絕對風險屬於罕見到極罕見，但媒體將數據以百分比變化的方式報導而非絕對數字，這讓結果顯得非常驚人，並宣稱這些風險適用於所有年齡層。這導致更年期荷爾蒙治療的處方量急劇下降，特別是在基層醫療中，使得許多女性「默默承受」症狀，並尋求其他解決的方法。

在初步報告之後，女性健康倡議隨後發表的多篇研究指出，問題主要集中在年齡較大的組群中^[26]，並且可能與女性健康倡議中使用的特定類型和劑量的荷爾蒙治療有關。然而，許多女性及其醫師仍然因對更年期荷爾蒙治療感到擔憂而拒絕重新使用。

進一步的隨機臨床試驗，如克洛諾斯早期雌激素預防研究（KEEPS）^[27]、雌二醇早期與晚期干預試驗（ELITE）^[28]以及丹麥骨質疏鬆症預防研究（DOPS）^[29]，重點鎖定在處於更年期過渡期的女性，並使用現代化類型的更年期荷爾蒙治療，結果顯示在這一年齡組中的風險較低。不幸的是，這些研究的規模不及更年期荷爾蒙治療，因此無法對心血管事件、骨折及癡呆等主要結果指標進行明確評估。

其他更年期荷爾蒙治療研究顯示出與女性健康倡議相矛盾的結果，但均未被納入具有影響力的指南中。例如，法國 E3N 世代研究^[30]顯示，使用生物等同性荷爾蒙做更年期荷爾蒙治療會降低乳癌風險^[31]，但這些數據在乳癌荷爾蒙因素協力小組的最新分析被排除^[32]。相反的，該協力小組強調了乳癌風險凌駕更年期荷爾蒙治療的益處，並排除大部分使用微化黃體素而非合成黃體素的更年期荷爾蒙治療研究數據。

一些近期的指南在某些問題上（特別是初級預防方面）與最具權威性的標準 Cochrane 統合分析結果存在差異。例如，Cochrane 綜述顯示，當和對照組或沒有使用藥物組相比，在停經後不到 10 年就開始使用更年期荷爾蒙治療的女性，其死亡率較低（相對風險 0.70，95% 信賴區間 0.52–0.95；中等品質證據），冠心病（包括心血管原因的死亡及非致命性心肌梗塞）（相對風險 0.52，95%信賴區間 0.29–0.96；中等品質證據）風險降低，但靜脈血栓栓塞症（VTE）風險上升（相對風險 1.74，95%信賴區間 1.11–2.73；高等品質證據）^[33]。

鑒於持續存在的爭議，顯然需要進行一項具有決定性意義的長期隨機臨床試驗，從女性進入停經的常規年齡開始，使用常規監管的生物等同性/生物相似性更年期荷爾蒙治療，並隨訪足夠長的時間和樣本量，以評估主要的結果指標，如心血管事件和乳癌事件。然而，這樣的試驗成本將非常高昂，因此基於現有文獻提供無偏建議顯得更加重要。持續收集高質量的前瞻性觀察登記數據可能是最好的折衷方案。

更年期專家們現在應努力達成數據收集和整合的協調一致。國際更年期醫學會等學會可以協調這些數據的「全面收集」。這項重要的工作可以由國際更年期醫學會教育與研究捐助（EER）資助，國際更年期醫學會也可以充當這些全球數據的儲存庫。這將有助於向醫療專業人員和公眾傳播信息，從而對臨床實踐產生積極影響。與此同時，還將進行全面的系統性綜述和統合分析，以配合 2016 年國際更年期醫學會關於更年期荷爾蒙治療建議的更新^[34]。

更年期管理的理由

更年期雖然是自然生命歷程的一部分，但眾所周知，這段期間可能伴隨著令人困擾的症狀，進而影響個人的生活品質、社交及職業生涯。更年期的典型症狀包括血管舒縮症狀（VMS），如熱潮紅和夜間盜汗，以及泌尿生殖系統症狀（外陰、陰道和泌尿道問題）。除此之外，還有許多其他症狀可能在這個生命階段出現，這些症狀可能是由於雌激素的流失所引起或加劇，但也可能與其他相關因素，例如基因或表觀遺傳，就如 TACR3 基因位點的遺傳變異與血管舒縮症狀相關^[35]。對於亞洲女性而言，身體疼痛、關節不適以及心理症狀被認為比血管舒縮症狀更為普遍^[36]。最近一項針對全球數據的系統性回顧與統合分析發現，關節和肌肉不適是最常見的更年期相關症狀，發生率達到 65.43%（95% 信賴區間 62.51–68.29）^[37]。

關於哪些是屬於真正的更年期症狀一直存在相當大的爭議，這導致在臨床試驗中對應評估的結果和最佳測量標準出現不一致。基於此，最近在 COMMA 全球倡議中開發了一套核心結果套組，用於評估與更年期相關的血管舒縮和泌尿生殖症狀^[38, 39]。

目前已有充分證據顯示，易於出現嚴重血管舒縮症狀的女性也有較高的心血管疾病發生率^[40]。雖然目前尚不清楚這種關聯是否具因果關係，但在「更年期檢查」中評估血管舒縮症狀和心臟健康非常重要。這提供了一個篩檢的機會，並可以在基層照護中按照國際更年期醫學會工具包所建議的標準化步驟和流程表進行^[41]。

更年期相關症狀的多樣性可能對個人的身體、心理和認知健康產生顯著影響，並影響其個人和職業關係。近年來，越來越多的研究認識到，這些症狀可能對工作表現產生深遠的影響，導致個人及企業生產力下降、工作效率降低，甚至失業^[42]。部分女性在經歷更年期時症狀輕微或幾乎沒有症狀，因此不需要治療。然而，廣泛的錯誤訊息和誤導性資訊可能會促使其中一些女性向她們的醫療專業人員要求使用更年期荷爾蒙治療，僅僅是為了維持皮膚、指甲和頭髮的質量，或是基於潛在的初級預防益處，例如心血管和大

腦健康，然而目前對此尚無適應症。這也是最近爭議的關鍵問題之一，因為目前更年期荷爾蒙治療不建議單純用於初級預防，儘管在一些國家中，更年期荷爾蒙治療也獲准用於預防骨質疏鬆症。

更年期荷爾蒙治療的使用不應被視為抗衰老的一種策略。這突顯了女性需要獲得可信的信息，以了解為何以及出於何種目的，可以或不可以使用更年期荷爾蒙治療。

在女性生命中的這個重要階段，採用生物心理社會模式的整體管理，可以優化健康，提升生活品質。這種方法包括透過健康飲食、積極生活方式和預防性接種（如肺炎鏈球菌疫苗、帶狀疱疹疫苗）來進行慢性疾病的初級預防，及時且適當地篩檢慢性疾病和癌症，避免有害物質如吸菸，避免過量飲酒，保持社交活動，並注重心理健康。

在某些國家和地區，這些方法可能是達到健康老化的全部需求或唯一可用的選擇。正如最近對更年期管理的評論中所述^[43]，選擇這些方法的女性不應該因將更年期醫療化而感到壓力。然而，同樣重要的是，不應輕視更年期帶來的困擾症狀及其潛在後遺症^[1]。

更年期也可以通過實證支持的認知行為療法、催眠療法和非荷爾蒙藥物進行有效管理，這些方法應被廣泛宣傳讓所有女性了解。鑒於越來越多的證據顯示這些治療的益處，這些選擇應更加容易獲得，特別是對那些不能或選擇不使用更年期荷爾蒙治療的女性^[41, 43-45]。

目前，許多女性在尋求專業幫助之前，已將多種輔助療法作為管理更年期的一線治療，但這些療法的有效性和安全性往往缺乏證據。儘管這些製劑不太可能造成傷害，但偶爾仍可能與顯著的不良反應相關，且通常缺乏療效。由於一些小型臨床試驗顯示有利的數據，因此對輔助療法的持續研究是有必要的，但對這些產品的銷售需進行適當的監管，以確保更年期管理的倫理、安全和經濟效益^[44, 45]。

更年期荷爾蒙治療處方的 5W

本白皮書此章節的目的是探討過去幾年來出現的一些關鍵爭議問題，這些問題造成醫療專業人員和尋求更年期相關問題治療的女性諸多困惑。此部分並非重複已有的更年期荷爾蒙治療實用處方指南，因為這些資訊已可在各種工具包和立場聲明中找到^[34, 41, 46]，並將在國際更年期醫學會的更新指南以及計劃中的全球醫學會共識更新中提供^[47]。

更年期荷爾蒙治療適合誰？

更年期荷爾蒙治療傳統上適用於經歷自然或手術性停經且出現困擾性血管舒縮症狀和/或外陰陰道症狀的女性。

應該為無症狀的女性開立更年期荷爾蒙治療嗎？

是否應該為無症狀的女性開立更年期荷爾蒙治療存在相當大的爭議。儘管更年期荷爾蒙治療主要用於緩解更年期的困擾症狀，它常被不正確地推銷為「青春靈丹」。

有充分證據顯示，更年期荷爾蒙治療能降低骨質疏鬆症的發病率及骨質疏鬆相關骨折的風險，在一些國家（如美國和澳大利亞），這也是更年期荷爾蒙治療的主要適應症。

還有可靠數據支持更年期荷爾蒙治療能減少心血管疾病風險，進而對預期壽命產生積極影響，但目前全球尚無任何國家批准將更年期荷爾蒙治療用於這些適應症。

另外，有許多女性可能受益於更年期荷爾蒙治療，但根據標籤規定，它們並不適合這些女性使用。例如，患有卵巢功能不全和早發性更年期的女性可能需要更年期荷爾蒙治療來緩解症狀，但也應將其用於初級預防目的。

然而，有關更年期荷爾蒙治療對認知功能和癡呆影響的研究結果可信度較低，仍需進一步研究。

這些問題已在最近四次世界更年期日國際更年期醫學會白皮書中進行了全面回顧，內容涉及早媽性卵巢功能不足^[48]、骨骼健康^[49]、認知健康^[50]和心血管健康^[51]等主題。

是否應為醫學上高風險的女性開立更年期荷爾蒙治療？

一如既往，在這種情況下，必須權衡在治療困擾症狀對女性生活品質改善的益處與更年期荷爾蒙治療可能存在的相關風險。「可接受風險」的定義在醫療專業人員和患者之間可能有很大的差異。

例如，傳統上更年期荷爾蒙治療對患有荷爾蒙接受器陽性的乳癌和子宮內膜癌的女性是被視為禁忌。然而，根據對生活品質的影響程度以及非荷爾蒙替代方案的效果和耐受性，一些女性，尤其是早期癌症治療後的患者，可能願意接受使用或重新使用更年期荷爾蒙治療的風險^[52]。

對於有靜脈栓塞（VTE）病史的女性，如果該事件是由特定情況引發的，例如重大手術或長期不動，可以考慮在使用更年期荷爾蒙治療的同時，合併使用抗凝血藥物預防靜脈血栓。

目前正在進行一些計畫來制定更年期荷爾蒙治療的醫療適應標準，類似於世界衛生組織（WHO）關於避孕的指導原則，為各種不同的臨床案例提供具體的分級指導。這些醫學適用性標準指南未來可能會有幫助，但目前仍在開發中，需要達成一致的共識並廣泛應用^[53, 54]。

更年期荷爾蒙治療的類型和劑量？

決定醫療專業人員通常開立的更年期荷爾蒙治療類型和劑量的因素包括以下幾點：

- 患者的偏好；
- 子宮是否存在；
- 避孕需求；
- 症狀的類型和嚴重程度；
- 共病情況。

最近發表的工具包中的處方流程^[41]明確地指引醫療專業人員在這些因素下的更年期荷爾蒙治療處方決策。

本章節的目的是嚴謹地檢視最近圍繞在更年期荷爾蒙治療推薦的類型與劑量所出現的一些爭議。

雌激素的類型重要嗎？

人體內自然存在四種類型的雌激素：雌酮、雌二醇、雌三醇和雌四醇。有些人，特別是那些推廣複方生物等同性荷爾蒙治療的人，聲稱以正確比例替代這些雌激素對於優化更年期荷爾蒙治療的療效和安全性非常重要。這種說法尚未得到證實，且仍然是對配製複方生物等同性荷爾蒙的安全性和有效性所存在的諸多疑慮之一。

傳統上，受監管的全身性更年期荷爾蒙治療通常含有妊馬雌酮（CEE）、雌二醇和雌二醇戊酸酯。最近，雌四醇已在臨床試驗中被研究作為治療血管舒縮症狀，並可能在市場上推出，就如同它在避孕方面的應用一樣。陰道更年期荷爾蒙治療通常包含雌二醇、雌三醇或最近的去氫異雄酮（prasterone）。

一種全身性口服選擇性雌激素受體調節劑（ospemifene）和二氧化碳及鉕雅克雷射也已被用於治療外陰陰道萎縮（VVA）/更年期泌尿生殖綜合徵（GSM）的症狀。儘管觀察性和非控制性研究的結果令人鼓舞，但針對外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合徵的雷射療法進行的隨機對照臨床試驗尚未在與安慰劑雷射相比的隨機對照臨床試驗中得到確認。

目前很少有正面比較評估常用的全身或局部雌激素（如妊馬雌酮與雌二醇）在緩解更年期症狀方面的優劣的研究。雌酮和雌三醇的生物效力較妊馬雌酮和雌二醇弱，通常不作為全身性更年期荷爾蒙治療的選擇。

最近轉向使用經皮吸收的雌二醇（貼片/凝膠/噴霧）的作法，得到了來自觀察性研究和病例對照性研究的證據支持，這些研究顯示其靜脈血栓栓塞症風險較低^[55]。然而，接受相同經皮製劑治療的女性血清雌

二醇濃度差異可能很大（可能相差 10 倍），且存在顯著的個體間差異。因此，同一劑量的反應在不同女性間可能難以預測。

經皮更年期荷爾蒙治療的療效取決於類固醇通過皮膚的滲透性。飲食、酒精、藥物攝取、吸煙、體力活動和壓力等因素都可能引起周邊血流、吸收和代謝的快速和短暫變化。皮膚血流量也可能存在晝夜節律變化，晚間較高的血流量可增強吸收^[56]。

鑑於所有這些變數，經皮製劑並不一定是每個人的最佳選擇。如果沒有特別的風險因素（如肥胖、靜脈血栓栓塞病史），則沒有不能開立口服雌激素的理由。患者知情後的選擇應該優先考慮。

黃體素類型重要嗎？

目前有相當多的證據顯示，微粒化黃體酮和生物相似黃體素（如地屈孕酮）在代謝方面，並可能在乳房健康方面，相較於具雄激素作用的黃體素具有優勢^[30, 55, 57, 58]。儘管這尚未反映在管理指引或處方說明書中，但在客製化治療中可能產生顯著的影響。

對於有經前症候群（PMS）或經前焦慮障礙（PMDD）病史的女性來說，黃體素的選擇在心理層面上尤為重要，因為她們經常對黃體素有不耐受性^[59]。在這些患者中，可能需要減少微粒化黃體酮的劑量和使用時間，例如在周期性更年期荷爾蒙治療方案中每月使用 7–10 天，每次劑量為 100 毫克（而非 200 毫克）。不過對於這些使用次優劑量和處方的黃體素不耐受女性，必須定期通過超音波檢查和/或子宮內膜採檢進行監測，以排除子宮內膜增生或癌症的可能^[60]。對於「黃體素敏感」的患者，陰道給予微粒化黃體酮可能更容易被接受，但在大多數國家這種用法是屬於藥品仿單標示外使用。其他選擇包括通過宮內裝置釋放黃體素（左炔諾孕酮）以及口服組織選擇性雌激素複合物（TSEC）（妊馬雌酮/貝唑多芬），但目前後者僅在少數國家獲得許可。

雌激素和黃體素的劑量重要嗎？

雌激素

最近有越來越多令人關注的案例報告顯示，有女性被開立的雌激素劑量遠超過了許可的劑量範圍。使用全身性雌二醇貼片和凝膠的劑量，高達建議最大劑量的三到四倍時有所聞，並且有時還會結合不同的給藥途徑一起使用。

儘管有一些證據顯示，對於患有經前症候群/經前不悅症和停經前期抑鬱症的患者，或吸收不良的情況下，可能需要較高劑量的雌激素來穩定內源性週期及抑制症狀^[61, 62]，但遵循使用最低有效劑量的原則仍然十分重要。在早發性卵巢功能不全和提早停期的女性中，通常也需要較高劑量的雌激素來完全緩解症狀和達到促進最佳骨質礦化^[48]。

實際上，為了達到常規血管舒縮症狀緩解和保護骨骼所需的雌二醇劑量其實是相當低的（口服 1–2 毫克雌二醇，25–50 微克的貼片或 1–2 次的雌激素凝膠泵壓）。雖然血管舒縮症狀和骨密度均存在量效關係，但即使使用超低劑量的更年期荷爾蒙治療（如口服 0.5 毫克雌二醇或經皮給藥 14 微克），也能達到療效^[63–65]。

支持使用低劑量更年期荷爾蒙治療以達到足夠療效的原理在於：低劑量雌激素的不良反應（如乳房觸痛、腹脹、出血問題）風險較低，靜脈栓塞和中風的風險也較低，不管是使用口服或經皮吸收的雌激素^[66]。儘管在荷爾蒙依賴型乳癌的風險尚未證明與劑量相關，但過度使用更年期荷爾蒙治療可能增加潛在的風險。證據不足並不代表風險並不存在。

超生理劑量的雌激素還可能因雌激素接受器不敏感，而導致治療效果突然下降，稱為「急速耐藥性」現象。儘管不常見，但這種情況可在使用高劑量經皮吸收的雌激素或植入雌激素顆粒時發生。^[67]。而這一風險可以通過使用最低（完全）有效劑量的雌激素加以降低。雖然雌激素顆粒尚未獲得許可並需要更嚴格的監管，但透過對雌激素濃度的密切監測，在某些國家，仍然可以做為那些對口服或經皮吸收無效的少數女性的選擇之一。

黃體素

必須再次強調，所使用的黃體素劑量應按照標準指南提供足夠的子宮內膜保護^[41]，除非在黃體素不耐受的女性中有必要減少劑量^[68]。這一點在使用周期性聯合更年期荷爾蒙治療中特別重要，因為即使使用標準劑量方案，長期使用時子宮內膜增生的發生率仍然較高^[69]。在標準劑量的雌激素搭配下，典型的黃體素劑量包括在周期性療程中每月使用微粒化黃體素 200 毫克或地屈孕酮 10 毫克，連續使用 12 至 14 天，或者在連續性療程中使用 100 毫克的黃體素或 5 毫克的地屈孕酮。

左炔諾孕酮子宮內裝置是另一種提供有效子宮內膜保護及避孕的方法，儘管並非在所有國家都獲得子宮內膜保護的適應症許可。其他可能避免或減少黃體素不耐受的選擇包括含有結合妊馬雌酮/貝唑多芬的組織選擇性雌激素複合物^[70]，以及選擇性組織雌激素活性調節劑（STEAR）利飛亞^[71]。可惜的是，儘管對更年期荷爾蒙治療有更多客製化的需求，但這些產品僅在少數國家獲得許可。

從 ELITE 研究的最新結果發現，即使使用劑量較低的雌二醇（僅 1 毫克），在周期性更年期荷爾蒙治療中，使用陰道黃體素凝膠可能會增加子宮內膜增生的風險^[72]。雖然陰道黃體素凝膠已不再獲得子宮內膜保護的使用許可，但如果黃體素經陰道給予，無論是何種劑型，應使用與口服黃體素相似的劑量，並且如先前所述，應及時對任何非預期的出血進行監測。

如果增加雌激素的劑量，黃體素的劑量也應相應增加，以提供足夠的子宮內膜保護，儘管目前在使用超出產品許可範圍的較高劑量女性中，相關證據較少^[73]。因此，需要更多的研究來指引在使用較高劑量的雌激素時（如早發性卵巢功能不全的女性），應如何正確調整黃體素的劑量。

更年期荷爾蒙治療劑量的監測

處方的原則應該是「治療病人為先，檢查結果為後」。因此，如果一位在常規年齡停經的更年期患者，使用更年期荷爾蒙治療僅是用來緩解症狀，並且達到了完全的症狀緩解且沒有任何不良反應，那麼就不需要常規檢查其荷爾蒙濃度了。

下列情況，荷爾蒙的數值可能有助於「監測更年期荷爾蒙治療」的結果：

- 開始使用更年期荷爾蒙治療 6-12 週後，症狀緩解仍然不足；
- 開始使用更年期荷爾蒙治療 6-12 週後，持續的出現不良反應；
- 罹患早發性卵巢功能不全和提早停經的女性，目前接受更年期荷爾蒙治療（特別是有一或兩項上述問題，或者是在雙能量 X 光吸光式測定儀掃描中發現骨礦物質化不足）。

需要注意的是，雌二醇濃度最好是在使用經皮製劑時進行解讀，因為口服雌激素部分會代謝為雌酮。質譜法是測量雌二醇濃度的最佳方法，但這種技術並非隨時可用。

為什麼在某些國家女性仍然選擇合成的生物等同性更年期荷爾蒙治療？

在女性健康倡議和其他研究中，媒體報導更年期荷爾蒙治療風險的方式引發了公眾恐慌，導致女性轉向其他選擇來處理她們困擾的更年期症狀。即使在女性健康倡議研究中招募的女性平均年齡為 63 歲，比常規更年期年齡超過 10 年^[23]。

其中一種選擇是合成的生物等同性荷爾蒙治療，這種療法被市場宣傳為與傳統監管的更年期荷爾蒙治療有顯著不同且更為自然，並由各種媒體名人和功能醫學醫師推廣。

這些未經許可的製劑的推廣通常集中於一個概念，即它們可以藉由取得血清和唾液中各種荷爾蒙的濃度，更精確的在劑量和種類上客製化。然而，這種概念並沒有得到實證研究的支持，研究顯示女性卵巢荷爾蒙濃度，特別是在接近停經時，可能在一個月經週期內就有顯著變化^[74]。此外，唾液中性類固醇測試的準確性和可靠性尚未得到確認。

儘管最近對傳統監管的荷爾蒙治療的信心有所提高，但在一些國家仍然持續開立合成型荷爾蒙治療，尤其是在美國、英國、南非和澳大利亞。

最新的全球更年期荷爾蒙治療共識聲明指出，「不推薦使用客製化合成荷爾蒙治療，因為缺乏監管、嚴格的安全性和有效性測試、批次標準化和純度測量」^[47, p.314]。

最近，內分泌學會和美國國家科學、工程與醫學的科學聲明也指出，沒有理由常規開立未經監管、測試且可能有害的客製化合成的生物等同性荷爾蒙，而且由於黃體素不足導致子宮內膜癌的病例已有在此類治療中被報導^[75-77]。

因此，監管機構、醫學會和醫療專業人員需要告知女性，合成型更年期荷爾蒙治療的潛在益處，也可以使用通過傳統監管、經過嚴格測試的生物等同性荷爾蒙來實現，這些產品其有效性和安全性均已被證實。

女性舉固酮處方是否變得過於積極？

一直以來，舉固酮一直被視為是男性專有的荷爾蒙，儘管它也在女性體內產生，舉固酮不被推薦使用於女性。

事實上，直到最近才有針對女性更年期使用的製劑獲得許可。澳洲治療用品管理局（TGA）最近批准了一款 1%舉固酮乳膏，用於治療患有性慾低下障礙（HSDD）及困擾性低性慾的女性。

目前，全球大多數對女性的舉固酮處方仍屬於藥品仿單標示外使用，通常是將男性用的舉固酮製劑調整為女性劑量（通常為男性劑量的 1/10），以達到女性生理範圍內的總舉固酮濃度。

現在有許多隨機對照試驗、系統綜述和統合分析的數據，證明了在自然和手術性更年期中使用舉固酮治療女性性慾低下障礙的療效和安全性，無論是單獨使用舉固酮，還是與「標準 E + P 更年期荷爾蒙治療」聯合使用^[78, 79]。

儘管有證據支持單獨使用舉固酮在更年期的安全性和有效性，通常建議在考慮使用舉固酮來治療持續性的性慾低下障礙之前，應先開始常規更年期荷爾蒙治療，以確保體內的雌激素濃度已經達到足夠的量，特別是在陰道部位。全球共識聲明中建議，應遵循生物-心理-社會的方式來決定是否適合開立舉固酮處方^[80]。

然而，關於舉固酮在改善女性與更年期相關的其他問題（如認知、情緒、精力和整體生活質量）方面的潛在益處，仍缺乏足夠的證據，即使媒體常將這些效益作為舉固酮的潛在優點進行宣傳^[81]。在我們等待經適當設計的研究數據來更好地評估這些結果之前，女性使用舉固酮的主要適應症應仍為性慾低下障礙，任何其他的益處都應被視為次要^[82]。

什麼時候應該開始和停止更年期荷爾蒙治療？

更年期荷爾蒙治療開始的時機在更年期照護中也是一個具爭議的問題。更年期荷爾蒙治療的主要研究對象是已經停經的女性（通常是最後一次月經後的 12 個月）或在某些研究中的很接近停經期的女性（即無月經 6 個月以上且 FSH 濃度顯著升高）。

更年期荷爾蒙治療應該在更年期之前開始嗎？

停經前期開始於最後一次月經前 10 年或更早，是女性生命歷程中常被忽視且管理不善的階段。停經前期的女性通常會經歷多種更年期和月經周期相關症狀，這些症狀可能從卵巢儲備量減少的 30 多歲中期就開始。最近的一項調查顯示，在「非預期時間」出現症狀的女性，即在預期時間之前出現停經前期相關的月經周期變化或症狀，會導致在壓力、滿意度和健康等測量指標上的評分較差^[83]。

在停經前期開立更年期荷爾蒙治療處方可能會是困難的，因為荷爾蒙濃度的波動可能會導致雌激素缺乏的情況迅速被雌激素過量的情況所取代。在更年期過渡期間，雌二醇增加和周期不規則可能是由於「黃

體期錯位」所引起，而這些事件似乎又是由長時間、高濃度的濾泡期濾泡刺激素所觸發的，導致多個濾泡同時被招募^[84]。

如果這些女性出現症狀，可以選擇使用更年期荷爾蒙治療，儘管在這一階段更年期荷爾蒙治療屬於藥品仿單標示外使用。仍需要進行更多研究，來確定停經前期女性的最佳更年期荷爾蒙治療處方。雖然首選為周期性療法，但即便如此，也可能會引起不規則出血。

對於沒有禁忌症的停經前期女性，另一個選擇是使用傳統的乙炔雌二醇複合式口服避孕藥，或較新的以雌二醇或雌四醇為基礎的複合口服避孕藥。左炔諾孕酮子宮內裝置也是此時非常有用的選擇，如果需要更年期荷爾蒙治療，它可以與雌激素聯合使用。

另一種選擇是使用性腺激素釋放素促進劑或拮抗劑來抑制殘餘卵巢活性再加上更年期荷爾蒙治療「回補」療法。這類結合產品已經存在，主要用於治療與子宮肌瘤和子宮內膜異位症相關的出血問題，當然也可以分別單獨使用各個成分^[85]。

非荷爾蒙替代選擇，例如神經激肽（NK）接受器拮抗劑，理論上可以考慮，但尚未在停經前期女性中進行研究，且不能解決月經周期不規則或避孕需求。

是否應該在已經過了更年期過渡期的年長女性中啟動更年期荷爾蒙治療？

大多數醫學會的建議對於首次在 60 歲或以上女性中開立更年期荷爾蒙治療處方時持謹慎態度^[34, 46]。這一建議來自於像女性健康倡議這樣的研究，這些研究發現，在 60 歲及以上，特別是 70 歲以上開始使用更年期荷爾蒙治療的女性，相較於 50 多歲的女性，心血管事件、靜脈血栓栓塞事件、中風和乳癌的發生率更高^[23]。

大多數處於這個年齡段的女性，幾乎很少或沒有血管舒縮症狀，任何陰道萎縮或生殖泌尿系統綜合症的症狀都可以通過陰道雌激素療法有效治療。同時，我們也要瞭解在 60 多歲的女性中有 30–40%，70 多歲的女性中有 10–15% 會有困擾性的血管舒縮症狀^[86, 87]。在這些年齡組中若出現新的血管舒縮症狀就應根據臨床表現進行調查，以排除甲狀腺機能亢進和嗜鉻細胞瘤等病因。

一些 60 歲以上的女性不尋常地尋求使用更年期荷爾蒙治療來治療骨質疏鬆，因為她們希望避免使用非荷爾蒙類的保骨製劑，這些製劑可能帶來不良反應。在做出知情決定時，應仔細權衡所有療法的益處與風險；在做出知情決定時，應仔細權衡所有製劑的利弊得失^[49]。

問題特別出現在那些或有、或無症狀的女性，要求其醫療專業人員開始為其重啟更年期荷爾蒙治療。這些女性認為自己錯過了在 50 多歲時使用更年期荷爾蒙治療的機會，這可能是由於女性健康倡議/百萬女性研究引起的擔憂，或者她們的醫療專業人員「過早」停止了她們的更年期荷爾蒙治療。

這些女性應被提供專業諮詢，告知常規上不建議在此時開始使用更年期荷爾蒙治療。然而，如果確實要開始使用更年期荷爾蒙治療，重點是應開立非常低的劑量，最好是經皮吸收的雌激素以避免不良反應；例如，25 微克的雌二醇貼片、1 泵的雌二醇凝膠或 1 劑的雌二醇噴劑，並搭配 100 毫克的微粒化黃體素或 5 毫克的地屈孕酮以保護子宮內膜。

什麼時候應停止更年期荷爾蒙治療？

大多數監管機構，如英國藥品和醫療產品管理局（MHRA）、歐洲藥品管理局（EMA）或美國食品藥品監督管理局（FDA），仍然建議更年期荷爾蒙治療應以最低劑量、最短時間使用的前提下來緩解症狀，因為更年期荷爾蒙治療可能增加某些癌症、靜脈栓塞（VTE）和中風的風險，且這些風險會隨著更年期荷爾蒙治療使用時間的增加而增加。然而，現今各國及國際更年期醫學會一致認為不應對更年期荷爾蒙治療的使用時間任意設限^[34, 46, 47]。

國際更年期醫學會關於更年期荷爾蒙治療的管理原則指出：「沒有理由對更年期荷爾蒙治療的使用時間進行強制限制」。是否繼續治療應該由知情的女性和她的醫療專業人員決定，取決於具體的治療目標和持續對個人利益和風險的客觀評估^[34, p.111]。是

因此，在現代的更年期管理中，對更年期荷爾蒙治療的使用時間，應該有客製化的考量。

為什麼更年期荷爾蒙治療重要？

我們是否將更年期過度醫療化？

停經本身不需要治療，但與之相關的困擾症狀和狀況確實需要治療。目前使用更年期荷爾蒙治療的適應症是治療血管舒縮症狀和外陰陰道萎縮與更年期泌尿生殖綜合症。估計有 80% 的女性會經歷血管舒縮症狀，其中 25% 的女性會遭遇嚴重的血管舒縮症狀，症狀的中位持續時間為 8-10 年（這意味著一半的女性將經歷超過 8-10 年的症狀）^[88]。在某些國家，更年期荷爾蒙治療還有治療骨質疏鬆症的第二線適應症，如果不進行治療，到 80 歲時，約 50% 的女性將患有骨質疏鬆症。

需要從一開始就告知女性，更年期症狀如血管舒縮症狀、睡眠障礙^[89]、情緒波動和腦霧通常會隨著時間改善，可能不需要治療^[90]。難點在於不確定這些症狀何時會改善，關鍵是如果採取保守的方法，必須確保女性不會無限地受苦。

眾所周知，更年期過渡期通常會伴隨其他一些令人困擾的症狀，如能量低下和肌肉骨骼酸痛，更年期荷爾蒙治療對這些症狀也可能有正面的影響。在開立處方之前，應確定主要症狀，設立切合實際的目標，包括預期改善的程度以及預期治療反應的時間表。最終目標是賦予女性獲得基於實證的信息，使其能夠做出適合自己的客製化選擇。

我們是否應該建議使用非荷爾蒙替代療法，作為更年期荷爾蒙療法的替代或補充？

治療選項越廣泛，越容易進行客製化/個別化治療。正如之前提到的，任何醫療治療都應以優化生活方式、飲食、運動、減少酒精攝入以及避免或戒菸為基礎。

對於出現困擾性更年期相關問題的女性，應提供基於實證，安全的、有效的非荷爾蒙和荷爾蒙治療選擇，作為治療工具包的一部分^[41]。這些選擇應根據個體的願望和病史量身定制——有些女性可能希望避免荷爾蒙療法，或對其有禁忌症。

問題在於缺乏獲准的非荷爾蒙治療選擇，導致某些治療（如抗抑鬱藥物）在治療血管舒縮症狀時屬於藥品仿單標示外使用。2015 年 NICE 指南明確指出，選擇性血清素再攝取抑制劑和血清素和正腎上腺素再攝取抑制劑不應在無更年期荷爾蒙療法禁忌的女性身上作為治療血管舒縮症狀第一線選擇^[90]。

最近的研究帶來了一類新的藥物——神經激肽（NK）接受器拮抗劑，這些藥物已在某些國家獲准用於治療血管舒縮症狀^[91,92]。這為治療更年期症狀提供了另一個獲准的治療選擇，從而有助於治療的個性化。

更年期荷爾蒙治療中尚未滿足的需求領域

在更年期醫學中，仍然有許多未滿足的需求領域，在這些領域中，更年期荷爾蒙治療可能具有巨大的潛在益處，無論是因為這些主題被視為禁忌，還是因為研究和發展尚未專注於這些領域：

- 外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症/性健康：雖然現在有許多產品可用於處理外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症的症狀，但女性仍然相當不願意主動尋求治療，原因包括患者的尷尬情緒、醫療專業人員不願主動提及這些問題，以及對這些症狀影響的忽視^[93]。同樣重要的是性健康問題的管理，如性慾低下障礙，需要提供充足的專業知識和資源，採取生物-心理-社會的方法來管理這些問題，並在必要時使用經批准用於女性的雄激素產品^[94]。
- 早發性卵巢功能不全/早發性停經：這些依然是令人關注的領域，因為公眾和一般醫療專業人員對這些狀況認識不足，這些狀況不僅影響生活品質，還會對長期健康產生影響。過去，早發性卵巢功能不全的女性被稱為「失落的部落」。對於可能有早發性卵巢功能不全/早發性停經之虞的女性，應鼓勵她們及早就診，以便及時診斷並有效使用更年期荷爾蒙治療進行管理，除非有醫療上的禁忌。白皮書和更新的指南固然重要，但只有在全球範圍內充分傳播和翻譯這些資訊，才能發揮實效。歐洲人類生殖與胚胎學會（ESHRE）的早發性卵巢功能不全指南目前正在更新並將很快發布^[95]。

- 停經前期：雖然這已經講過，但需要再強調的是，除了更年期相關症狀外，這一階段的女性生活還可能伴隨困擾的月經紊亂、經前症候群/經前焦慮症以及充滿挑戰性的性健康問題，這些問題需要精心考慮的治療方案^[96]。
- 醫源性更年期起因於：
 - 良性原因/非荷爾蒙依賴性癌症：令人擔憂的是，許多因良性或非荷爾蒙依賴性原因導致醫源性更年期的女性，原本是可以使用更年期荷爾蒙治療卻仍未被提供更年期荷爾蒙治療的選擇。早發性卵巢功能不全和早發性停經對生活品質、多種共病及死亡率的長短期風險現在已得到充分認識，尤其是在雙側卵巢切除術後^[97]。長期以來，癌症治療的重點一直放在提高壽命上，雖然長壽很重要，但如果沒有理想的整體生活和性生活品質，延長壽命的意義不大^[98]。
 - 荷爾蒙依賴性癌症：針對罹患荷爾蒙依賴性癌症之後可使用的治療選項的研究早已延遲多時^[98]。令人鼓舞的是，現在有一些針對非荷爾蒙治療選擇的研究正在進行，例如神經激肽接受器拮抗劑，這些可能被用於有荷爾蒙接受器陽性惡性腫瘤病史且禁用更年期荷爾蒙治療的女性。

更年期荷爾蒙治療可以在哪裡獲得？

在中低收入國家，女性獲取更年期荷爾蒙治療的機會受到限制，甚至完全無法獲取—我們能做些什麼？

有關更年期荷爾蒙治療的許多文獻都假設它是普遍可獲取的，但實際情況顯然並非如此。在一些國家，幾乎沒有或完全沒有接受更年期荷爾蒙治療的選擇。即使更年期荷爾蒙治療在某些地區可以獲得，經常也因缺乏醫學專業知識，以致無法以有效、安全和符合倫理的方式開立處方。因此，採取務實且符合地區/國家/文化敏感性的更年期管理方法是十分重要的^[99]。

國內外更年期學會在提供更年期荷爾蒙治療和更年期護理訓練方面發揮著重要作用。目前，國際更年期醫學會通過附屬更年期學會委員會（CAMS）與 64 個附屬更年期學會建立了聯繫，並在 90 個國家的會員中提供建議，指導如何在國家和地區層面有效管理更年期。

附屬更年期學會委員會提供了一個創新的「成立更年期學會工具包」，以及「牽手計劃」，其中小學會獲得大學會的支持。每月的「更年期時間」網絡研討會提供以當地語言的教育，討論國家和地區重要議題。這些計劃為全球更年期醫學會的成立和持續增長提供了關鍵指導。更年期醫學會現在開始在如非洲和中東這些過去很少或完全沒有更年期學會的地區設立。全球更年期學會的持續發展至關重要，因為它們能夠解決當前醫療專業人員在更年期護理培訓方面的關鍵需求，以及幫助中年女性了解更年期對其健康和福祉的影響。

影響者（醫學、政治和社會）是在創造不切實際的期望，還是恢復應有的平衡？

最近，許多國家在更年期管理方面出現了「復甦」的現象，尤其是英國，更年期的潛在影響終於引起了公眾、醫療專業人員，最重要的是，政策制定者的重視。

在英國，已任命了更年期和更年期荷爾蒙治療領域的專責官員及女性健康大使，負責監督更年期荷爾蒙治療的供應，並確保其以公平的價格，合理分配給社會大眾。

儘管這種賦權給女性去尋求更年期幫助的大致上是一個正面的發展，但也出現了一些出乎意料的後果，這些後果包括以下幾點：

對目前可用的治療選項（含更年期荷爾蒙治療）的效果存在不切實際的期待

- 如果更年期荷爾蒙治療未能在症狀緩解方面達到預期效果，尤其是情緒和認知方面，會引發失望；
- 如果出現意外的不良反應會引起失望；
- 獲取更年期荷爾蒙治療困難或供應中斷；

- 因資源或專業知識的缺乏而難以獲得初級或二級更年期醫療服務；
- 更年期管理的商業化，可能導致過度檢查和過度治療；
- 由缺乏訓練卻又自封專家的人提供未經監管的建議和支持

總體而言，這些後果部分是因為這這次「復甦」主要由公眾和媒體名人推動，而非由政府衛生部門主導。因此，衛生部門必須全面發展協調一致的更年期管理方法，以確保臨床和教育資源充足，並提供公平的、基於實證的建議、更年期荷爾蒙治療及其替代方案的獲取途徑。

潛在的利益衝突

潛在的利益衝突和製藥產業的角色，在更年期醫學中是一個特別棘手的問題，也許比許多其他醫學領域更為顯著。對於那些認為更年期是女性生命歷程中的自然階段，不需要治療的人來說，製藥公司的影響尤其難以接受；即使是那些接受更年期相關困擾性症狀需要治療的人，也對製藥業的干預感到不安。

雖然可以理解為什麼有人認為與製藥產業的合作是不符合倫理的，但現實是政府衛生部門和研究機構無法承擔所有隨機試驗的費用。如果沒有製藥業，大量的醫學研究與發展以及非推廣性的教育活動將無法進行。

國際更年期醫學會和大多數更年期學會的觀點是，只要合作的主要目標如下，與製藥產業的合作是可以符合倫理的：

- 合作的主要受益者是女性/病人/公眾；
- 任何合作都完全透明，並聲明所有潛在的利益衝突；
- 藥物研究和開發應針對未滿足的治療需求，而不僅僅是為了提高財務利潤；
- 任何教育支持的方向應是無限制的、非促銷性的，並由更年期學會而非製藥公司制定。

如果要減少對營利性組織支持的依賴，那麼全球各國的政府衛生部門就必須提供充足的資源，用於獨立研究者主導的研究和開發，以及對醫療專業人員進行更年期相關問題管理的培訓，特別是在低收入和中等收入國家。當然，政府資助的研究也必須遵守同等的倫理標準^[100]。

監管機構的角色

歐洲藥品管理局（EMA，藥品人用委員會）、美國食品藥品監督管理局（FDA）和英國藥品和醫療產品管理局（MHRA）等監管機構的主要角色是保護和改善公共健康。在擔任新型藥品的安全守門人時，這些機構應擁有或利用足夠的專業知識，以對其評估的產品做出公平的判斷。

因此，如果這些機構能夠定期與代表醫療專業人員的國內和國際更年期學會合作，這將大有裨益，因為這些醫療專業人員正是照顧那些使用這些產品的女性，這種合作可以在以下幾個方面為更年期醫學帶來益處：

- 在某些國家，儘管已有常規監管的更年期荷爾蒙治療可用，開立合成生物等同性荷爾蒙的處方醫師/診所仍在增加；
- 儘管沒有任何危害的證據，但在某些國家，仍拒絕將與心血管疾病、癡呆、乳癌、子宮內膜癌等相關的「標準」黑框警告標籤從低劑量局部雌激素療法中移除；
- 全球各地監管機構在產品許可發放上的做法不一致，例如左炔諾孕酮子宮內裝置在美國和加拿大並未獲准作為更年期荷爾蒙治療的一部分。
- 對女性使用睾固酮的許可持謹慎態度，目前僅在澳大利亞獲得許可；
- 傾向於只關注更年期荷爾蒙治療的某一風險因素，例如乳癌，而無考慮整體的風險與利益平衡

[101]

除非有具體原因需要國家或地區的差異，否則全球對這些問題及其他相關議題應採取一致的做法，這對於建立信心及促進全球範圍內安全有效產品的普及至關重要，避免地理或種族歧視。

國際更年期醫學會及其他更年期學會的重要性

更年期學會在促進更年期及中年女性健康的理解、治療和管理方面扮演著重要角色。這些學會的工作包括：

- 推動研究發展；
- 為醫療專業人員、女性及社區開發並傳播教育資訊；
- 倡導政府政策和資金支持；
- 推動治療的公平包容性與可及性；
- 解決錯誤資訊與污名化問題。

已有一些國家和地區的學會專注於當地的問題和實踐，而國際更年期醫學會作為唯一的全球性更年期學會，通過附屬更年期學會委員會將它們聯合起來，以支持其願景的實現。有一些國家和地區的學會專注於當地的議題和服務，而國際更年期學會作為唯一的全球更年期學會，透過附屬更年期醫學會委員會（CAMS）將它們聯繫起來，共同支持國際更年期學會的願景實現。

作為附屬更年期學會委員會的成員，各學會共同合作開發資源、共享資訊並相互推廣，從而使其重要工作能夠惠及不同國家或地區的醫療專業人員和女性。國際更年期醫學會透過附屬更年期學會委員會的‘牽手計劃’，與醫療專業人員合作，在尚無更年期學會的地區設立相關學會。國際更年期醫學會與附屬更年期學會委員會成員合作，創建最先進的教育資源和活動。這些資源由全球在更年期及中年女性健康的權威專家所開發和支持，確保最新的科學研究和全球新興趨勢能夠得到推廣，並讓醫療專業人員和女性容易獲得。

這些廣泛的活動和教育資源被翻譯成多種語言，且其中許多資源是免費提供的，旨在增進知識、促進文化間的認識，並提升在資源匱乏地區的可及性。更年期荷爾蒙治療是這套資源中的一個核心主題，涵蓋以下內容：

- 兩年一屆的世界更年期大會；
- 世界更年期日；
- 學會的雙月期刊《Climacteric》；
- IMPART，一個免費的醫療專業人員在線課程；
- 重要科學論文的專家評論（Menopause Live）；
- 每月網絡研討會系列；
- 每月專訪系列；
- 每月附屬更年期醫學會委員會網絡研討會；
- 臨床座談會系列—更年期的未來之星與權威專家之間的圓桌主題討論；
- 更新國際更年期醫學會關於女性中年健康和更年期的建議，隨後將發布更年期荷爾蒙治療全球共識聲明的進一步修訂版本；
- 國際更年期醫學會與歐洲人類生殖與胚胎學學會、美國生殖醫學學會及莫納什健康研究與實施中心合作，推動了最近歐洲人類生殖與胚胎學學會早發性卵巢功能不全指南的更新；
- 更年期資訊，為女性提供基於實證且可靠的信息。

所有國家和全球層級的更年期醫學會和健康組織必須合作，共同應對有關更年期的兩極化觀點，這些觀點經常讓女性感到困惑並失去自我決策的能力。要從實際和理想的角度去發展並推廣未來更年期的倫理管理，唯一的方法就是融合成一個更年期社群共同合作。

未來對更年期照護的期望

自從第一批市售的雌激素和黃體素問世以來，我們已經走了很長的路。目前，傳統許可的生物等同性更年期荷爾蒙治療似乎比結合雌激素和合成雄激素性黃體素具有某些優勢。令人遺憾的是，監理指引未能體認常規許可更「自然」類型的更年期荷爾蒙療法在生物學和臨床效果上的差異。擴大對更年期研究的資助至關重要，這有助於進一步評估現代更年期荷爾蒙療法的益處和安全性，並開發出能將不良反應降至最低、益處最大化的治療選項。研究的首要任務之一是謹嚴地評估某些機構和媒體所傳播的觀點，即所有類型的更年期荷爾蒙療法對更年期相關健康問題的影響都是相同的。

通過與製藥產業的研究合作，組織選擇性雌激素複合物（TSECs）和選擇性雌激素受體調節劑（SERMs）已被開發為在保持益處的同時將不良反應降至最低的一種治療。持續研究與發展具輔助性、認知性及獲許可的非荷爾蒙療法，對那些無法或選擇不使用更年期荷爾蒙療法的女性至關重要。與產業界合作的另一個例子是對在下視丘發生的病理生理過程，並進而造成令人沮喪的更年期症狀做進一步的理解。這些合作產生了新型治療選擇，如 NK 結合器拮抗劑，這些藥物可以被選擇不使用更年期荷爾蒙療法的女性或有更年期荷爾蒙療法禁忌症的女性使用，並且根據正在進行的試驗結果，該療法也可用於有荷爾蒙敏感型惡性腫瘤病史的婦女，這些人可能是最需要的。

增進對藥物基因學的理解將有助於真正實現客製化的治療選擇，以處理更年期相關症狀，並改變利益風險比率，使其更有利於初級預防因自然停經所帶來的長期併發症。儘管目前已有有利於骨骼和心血管益處的證據，美國預防服務工作小組（USPSTF）仍不建議將更年期荷爾蒙療法用於初級預防^[102]，此事長期以來一直受到更年期專家的批評^[103, 104]。

結論

更年期是女性生命過程中重要的里程碑，並且可能在人類演化中具有特殊意義。儘管自希波克拉底時期起已被認為是一個生命階段，但隨著許多女性進入中年期，更年期的重要性也日益提升，因此不應僅僅將其視為老化過程的一部分。

儘管最近的重點是在賦權女性能夠積極主動地管理困擾她們的更年期症狀，但同樣重要的是要推廣一種積極的觀點，即將更年期視為女性生命中的自然階段，並將其作為重新評估和解決當前及未來健康問題的機會。

卵巢活動的停止可以使女性擺脫與月經週期相關的困擾症狀，如經前症候群/經前不悅症、經期偏頭痛和疼痛性月經過多^[105]。這也是一個擺脫顧慮懷孕的機會，讓女性能夠在其人生道路上探索新的機遇。

對於全世界需要治療的女性來說，獲取基於實證的資訊以及安全且有效的治療選擇，刻不容緩。持續推進醫療人員的培訓和中年女性的教育，不僅能優化個人健康，也能提升社會的健康和生產力，並減少非傳染性疾病，這一 21 世紀最主要的健康負擔。

在全球推進更年期護理和教育有助於消除對更年期和女性老化的誤解和污名化，從而鼓勵更多女性尋求她們所需的護理，以優化她們在中年及以後的健康。全球的醫療提供者有責任提供一個支持性的、資訊豐富的環境，使女性能夠自由討論更年期對她們個人的影響，表達她們的關切和優先事項，並獲得個性化的護理，以優化她們後半生的健康和福祉。

重點說明

雖然大多數與更年期相關的個人經驗來自於順性別女性（出生時為女性且自我認同為女性），跨性別男性以及部分不認同自己是男性或女性的人也會經歷更年期。本白皮書所提到的「女性」是基於現有數據，這些數據通常不包括性別認同。

目前關於跨性別和性別多元群體在更年期的體驗的數據相對缺乏。跨性別和性別多元者有其獨特的與年齡相關的健康需求，臨床醫生應考慮這些需求，並在必要時轉介至專科服務^[106]。

利益揭露聲明：

N. Panay 曾接受 Abbott、Astellas、Bayer、Besins、Gedeon Richter、Mithra、Theramex 和 Viatrix 的顧問工作及講者費用。

S.B. Ang 曾接受 Organon、Novo Nordisk、Pfizer 和 Amgen 的顧問費及差旅補助，目前擔任國際更年期學會（IMS）的秘書長。

R. Cheshire 沒有可報告的利益衝突。

S.R. Goldstein：參與 Astellas Pharma 和 Pfizer 的婦科顧問委員會，Bayer 和 Mithra 的數據與安全監控委員會（DSMB），Mylan 的臨床裁定委員會，及 Cook Obstetrics/Gynecology 擔任顧問。

P. Maki 擔任 Astellas 和 Bayer 的顧問委員會成員，並持有 Estrigenix、MidiHealth 和 Respin 的股份。

R.E. Nappi 曾接受 Abbott、Astellas、Bayer、Besins、Exeltis、Fidia、Gedeon Richter、Merck & Co、Novo Nordisk、Shionogi、Theramex、Viatrix 及 Vichy Laboratories 的顧問工作及講者費用。

致謝

本白皮書由台灣更年期醫學會蔡永杰教授所翻譯

引用

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyooden NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021-2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.

- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016.00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *the beatification of the ladies*. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] 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 Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] 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.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/14651858.cD002229.pub4.

- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner's toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts' perspective. *expert Rev clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.

- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] 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. erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre-menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [66] Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.

- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust*. 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] 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(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] 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. doi: 10.1097/GMe.000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.

- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women’s daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysoombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninou AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillo WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.

附錄 1. 更年期荷爾蒙治療處方原則的重點摘要 — 5 個 Ws

1.) 更年期荷爾蒙治療的適用對象

- 更年期荷爾蒙治療的常見適應症
 - 更年期所引起困擾的血管舒縮症狀 (VMS) 和外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症 (VVA/GSM)
 - 預防骨質疏鬆 (在某些國家為一線治療, 其他國家為二線治療)
- 無症狀女性
 - 更年期荷爾蒙治療主要適用於有症狀的女性
 - 更年期荷爾蒙治療不應被視為「青春的萬靈丹」
 - 更年期荷爾蒙治療目前不建議用於在常規年齡停經的女性做為心血管疾病或癡呆的初級預防, 但對於有原發性卵巢功能不全 (POI)/提早停經的女性, 即使無症狀, 也是一種重要的預防療法
- 高風險女性
 - 與接受任何其他藥物一樣, 需要仔細評估利益風險平衡
 - 「可接受的風險」定義會有所不同, 需客製化處方
 - 正在擬稿中的醫療適應標準將會有幫助 (如同避孕藥)

2.) 更年期荷爾蒙治療的種類與劑量 ?

- 雌激素的種類
 - 沒有證據顯示需要精確複製四種人類雌激素 (雌酮、雌二醇、雌三醇、雌四醇) 的比例
 - 只要使用的劑量足夠, 大多數類型的雌激素可以緩解血管舒縮症狀和外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症
 - 儘管更年期荷爾蒙治療中不同類型的雌激素存在生物學上的差異, 但幾乎沒有臨床證據顯示這些差異在效果和安全性上有顯著影響
 - 給藥途徑 (如口服與非口服) 具有心臟血管代謝意義 (例如, 使用經皮雌激素無靜脈血栓風險 [VTE])
 - 在常規年齡停經的健康女性若偏好口服更年期荷爾蒙治療, 或無法吸收或對經皮雌激素過敏, 則可以選擇口服
- 黃體素製劑的種類
 - 黃體素製劑在更年期荷爾蒙治療中的主要用途是預防子宮內膜增生或子宮內膜癌
 - 大多數黃體素製劑若使用的劑量和時間足夠, 都能達到這個效果
 - 黃體素製劑在耐受性和安全性方面存在差異, 開立更年期荷爾蒙治療時應考慮這些因素
 - 生物等同性黃體素製劑與類似人體的黃體素製劑 (如地屈孕酮) 對心臟血管代謝和乳房風險標誌的負面影響較少, 與雄激素性黃體製劑相比, 更為安全

- 雌激素與黃體素製劑的劑量
 - 開立更年期荷爾蒙治療時應以能達到最大益處並將不良反應降至最低的最小有效劑量為原則
 - 在非固定劑量的更年期荷爾蒙治療配方中，若增加雌激素劑量，黃體素製劑劑量也應增加，以維持足夠的子宮內膜保護
 - 對於不耐受黃體素製劑的女性，可能需要使用較低劑量和較短療程——此時必須透過超音波 ± 子宮鏡 ± 子宮內膜採檢，來進行子宮內膜監測
 - 其他選項（在某些國家可能不被授權或無法取得）包括陰道黃體素製劑、子宮內左炔諾孕酮，以及口服選擇性組織雌激素複合物(TSEC)（妊馬雌酮[CEE]/貝啞多芬）
- 更年期荷爾蒙治療的監測
 - 對在常規年齡停經的女性，開始或監測更年期荷爾蒙治療時，無需常規檢測荷爾蒙數值
 - 在以下情況下，荷爾蒙檢測可能有助於評估，尤其是更改治療處方之後：
 - 開始或更換更年期荷爾蒙治療後 12 週內症狀未得到充分緩解
 - 開始或更換更年期荷爾蒙治療後 12 週內持續出現不良反應
 - 在早發性卵巢功能不足（POI）/提早停經的個案中使用更年期荷爾蒙治療，尤其是當對療效問題/不良反應或對骨密度不足/骨質疏鬆存在擔憂時
 - 注意：在使用經皮雌激素療法時，雌二醇水平最能代表療效，應使用質譜分析技術來測量（如可取得該技術）
- 合成的生物相同性荷爾蒙治療
 - 不建議使用客制化的合成生物相同性荷爾蒙治療，因為在監管、嚴格的安全性與效力測試、批次標準化及純度控制方面存在疑慮
 - 合成的生物相同性(bioidentical)荷爾蒙治療的潛在益處，可以用經過嚴格測試且已常規監管的生物等同性(Body-identical)更年期荷爾蒙治療來取代，這類治療已經過嚴格的效力與安全性測試
- 睪固酮
 - 睪固酮是女性體內的重要荷爾蒙，隨著女性一生的過程自然下降
 - 睪固酮替代療法在女性中的主要適應症是性慾低下障礙 (HSDD)——即造成困擾的低性慾
 - 對於其他症狀（如認知功能、情緒）的益處，根據目前的試驗數據尚未確立，因此不應作為開立睪固酮的主要適應症
 - 性慾低下障礙的診斷應採取生物心理社會模式，並根據全球共識聲明進行開立處方
 - 睪固酮製劑在大多數國家仍未獲得女性適用的授權，因此需將男性製劑如凝膠的劑量減少（通常為男性劑量的十分之一）

3.) 何時應開始及停止更年期荷爾蒙治療？

- 早發性卵巢功能不足/提早停經
 - 一旦診斷為早發性卵巢功能不足/提早停經，應儘早開始荷爾蒙治療（更年期荷爾蒙治療或複合型口服避孕藥 [COCs]），除非有禁忌症
 - 及早開始治療可恢復生活品質，並降低長期健康風險（如骨質疏鬆/心血管疾病/癡呆症）的風險
 - 治療應至少應持續到常規的停經年齡，接著再依個人需要，根據利益風險評估，考慮是否持續接受更年期荷爾蒙治療
- 停經前/圍停經期
 - 目前更年期荷爾蒙治療主要適用於已進入更年期或圍停經期晚期的女性
 - 更年期相關症狀通常在停經前或圍停經期的早期就會開始出現
 - 更年期荷爾蒙治療可以在這些女性中以藥品仿單標示外使用，但由於內源性雌激素間歇性產生，可能會有較高的不良反應發生率
 - 複合型口服避孕藥（COCs）可以用於沒有其他禁忌症（除了年齡）的女性，新型的雌二醇和雌四醇複合型口服避孕藥可能具有較低的靜脈血栓風險
 - 針對停經前/圍停經期的新療法研究迫切需要進行
- 年長的停經後女性（≥60 歲）
 - 不建議從 60 歲開始常規使用更年期荷爾蒙治療，因為可能會增加某些風險（如口服更年期荷爾蒙治療製劑增加靜脈血栓和中風的風險）
 - 不建議將更年期荷爾蒙治療作為 60 歲及以上女性治療/預防骨質疏鬆的第一線選擇
 - 根據個人的利益-風險評估進行客製化處方是可接受的，尤其是對於那些持續有血管舒縮症狀的女性
 - 建議這個年齡族群的女性使用局部雌激素來治療外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症症狀，且無禁忌
- 何時應停止更年期荷爾蒙治療
 - 更年期荷爾蒙治療的使用不應任意設定時間限制（例如 5 年），
 - 應根據每個人的個體差異量身定制計畫，讓女性能夠基於實證做出個人的決定
 - 持續使用更年期荷爾蒙治療，而非在 ≥60 歲才開始使用，可能會在心血管疾病/靜脈血栓事件的中表現出較佳的風險-利益結果

4.) 為什麼更年期荷爾蒙治療很重要？

- 更年期是否被過度醫療化？
- 更年期不一定需要以其它超過優化生活方式、飲食、運動等來進行治療。
- 然而，醫護人員應積極識別和處理造成困擾的更年期相關症狀和風險
- 使用更年期荷爾蒙治療和其他藥物替代療法時，應以健康優化措施為基礎，並在適當時搭配心理諮商
- 在全球常規提供「更年期檢查」有助於減少痛苦，並透過早期篩檢識別問題，減少非傳染性疾病的發生，特別是血管舒縮症狀的有無與心血管疾病的發生風險增加有關
- 國際更年期醫學會的願景是，全球所有女性都能輕鬆且公平地獲得基於實證的知識和醫療照護，並賦權她們做出充分知情的中年健康選擇
- **非荷爾蒙選項的角色**
 - 治療選擇越多，越容易針對個別女性進行客製化的更年期管理
 - 對於那些選擇不使用荷爾蒙療法，症狀緩解不足，症狀持續至晚年，出現不良反應，或對更年期荷爾蒙治療有禁忌症的女性，應能選擇基於實證的非荷爾蒙選項
 - 選擇性血清素再吸收抑制劑（SSRIs）和血清素和去甲腎上腺素再吸收抑制劑（SNRIs），不應常規使用於無更年期荷爾蒙治療禁忌症的女性，作為治療血管舒縮症狀之用
 - 大多數國家需要改善對心理諮商的可及性，例如認知行為療法或催眠療法
 - 治療血管舒縮症狀適應症中非荷爾蒙選項（例如神經激肽受體拮抗劑）的持續發展和可及性是擴大治療選擇的關鍵
- 治療領域中未滿足的需求
 - 儘管對更年期的認識有所提高，但仍有未滿足的需求，這些包括：
 - 外陰陰道萎縮/更年期泌尿生殖綜合症- 症狀影響超過 50%的停經後女性，但只有少數人接受局部更年期荷爾蒙治療，許多女性「默默忍受痛苦」
 - 早發性卵巢功能不足/提早停期 – 發病率比原先認為的更高（早發性卵巢功能不足高達 4%，特別是在中、低收入國家[LMICs]；許多患者就診時已經太晚，或根本未就診，這時可預防的併發症已經出現，並造成更大的問題。
 - 圍絕經期 – 症狀常見且擾人，但由於荷爾蒙濃度波動，荷爾蒙治療更具挑戰性，因此儘管可以進行治療，但往往沒有嘗試
 - 醫源性停經起因於：
 - 良性疾病/非荷爾蒙依賴型癌症 – 更年期荷爾蒙治療通常可以開立處方，但往往被忽視，導致患者痛苦並引發不必要的非傳染性疾病（NCDs）。
 - 荷爾蒙依賴型癌症 – 應積極討論更年期荷爾蒙治療和非荷爾蒙選項的利益風險平衡

5.) 更年期荷爾蒙治療的可及性

- 中、低收入國家的更年期荷爾蒙治療可及性
- 許多國家的女性，尤其是在中、低收入國家，對更年期荷爾蒙治療和其他更年期管理選項的可及性有限或幾乎沒有，這種情況需要改善
- 國家及國際更年期醫學會在提高對更年期和更年期荷爾蒙治療的認識以及提供教育方面扮演了重要角色——這可以通過翻譯指南、在線教育工具、應用程式及人工智慧（AI）等來實現
- 有鑑於在聯合國健康老齡化十年中，全球人口老化和非傳染性疾病的流行，改善更年期醫療服務至關重要
- 「社會和政治影響者」對更年期荷爾蒙治療的影響
- 社交媒體及其他媒體中的錯誤資訊和造假資訊可能導致女性對更年期和更年期荷爾蒙治療的困惑並失去自主權
- 對更年期荷爾蒙治療潛在的利益風險期望經常與現實不符，這可能導致更年期荷爾蒙治療使用者感到失望
- 政府、醫療專業人員和整個社會有責任向女性提供完整的更年期資訊，賦予她們做出適合自己選擇的能力
- 適當的更年期/更年期荷爾蒙治療建議不僅對個人有益，還能通過以下方式對社會產生積極影響：
 - 減少社會醫療負擔
 - 提升職場效率和生產力

備註：

(1) 詳情請參閱完整手稿，其中包括更年期荷爾蒙治療的類型、劑量、方案、參考資料等。

(2) 連結：國際更年期醫學會（IMS）<https://imsociety.org> 和更年期資訊網站 <https://menopauseinfo.org>。

(3) 黃體素製劑 = 天然黃體素與合成黃體素（progestogens = progesterone 和 synthetic progestins）。