

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

**Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und
Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause - Eine
Stellungnahme des 43. Arbeitstreffens des "Zürcher
Gesprächskreises" (43. Arbeitstreffen vom September 2009)**

Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mück AO, Neulen J
Thaler CJ

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (1)

(Ausgabe für Österreich), 12-19

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 21-28

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica
www.kup.at/gynaekologie

Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

Eine Stellungnahme des 43. Arbeitstreffens des „Zürcher Gesprächskreises“ (43. Arbeitstreffen vom September 2009)

M. Birkhäuser, W. Braendle, H. Kuhl, A. O. Mück, J. Neulen, C. J. Thaler

Für die Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause wird eine differenzierte Indikationsstellung gefordert, die auf einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risikoabwägung beruhen soll. Als Grundlage dieser Bewertung eignen sich vorrangig die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), soweit deren Untersuchungskollektive den Patientinnen in der Praxis entsprechen. Nur unter diesen Voraussetzungen sind fundierte Aussagen über die Wirksamkeit und Risiken einer bestimmten Therapie bei Patientinnen möglich, die in der Peri- und frühen Postmenopause wegen Hitzewallungen und anderen klimakterischen Beschwerden ärztlichen Rat suchen. Große solide Beobachtungsstudien sind die zweite Quelle, die zur Beurteilung von Nutzen und Risiken der HRT hinzugezogen werden darf, wenn die Studienpopulation dem zu behandelnden Patientinnenkollektiv besser entspricht. Dennoch werden noch in nationalen Empfehlungen zur HRT aus RCTs Schlussfolgerungen für Patientinnengruppen gezogen, die sich hinsichtlich des Alters oder unrealistischer Selektionskriterien von denen dieser Studien wesentlich unterscheiden.

Sexualhormone haben nicht nur eine essenzielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer).

In der WHI-Studie waren Hitzewallungen ein Ausschlusskriterium, und die teilnehmenden Frauen unterschieden sich auch hinsichtlich anderer relevanter Kriterien von den Patientinnen in der Praxis. Etwa 70 % waren 60 Jahre und älter, 70–80 % waren übergewichtig oder adipös, 50 % waren Raucherinnen und mehr als ein Drittel (48 % im CEE-Monotherapie-Arm bzw. 34 % im kombinierten CEE-MPA-Arm) hatte eine arterielle Hypertonie. Vor allem für die Gruppe der symptomatischen Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause liegen keine RCTs vor, deren Population den Charakteristika der zu behandelnden Patientinnen entspricht. Hier muss auf große, qualitativ hochstehende Beobachtungsstudien zurück-

gegriffen werden (z. B. die „Nurses' Health Study“), wie dies bei den Empfehlungen der internationalen Menopausengesellschaft IMS und EMAS der Fall ist [1–3]. Somit müssen für eine ausgewogene Bewertung der Hormonersatztherapie (HRT) in der Praxis alle relevanten epidemiologischen, klinischen und experimentellen Ergebnisse herangezogen werden. Beispielsweise zeigen die vorliegenden Daten einschließlich der Ergebnisse der WHI-Studie, dass der rechtzeitige Beginn einer Hormontherapie vor Atherosklerose und Herzinfarkt schützt und die Inzidenz von Diabetes mellitus senkt [4]. Bei adipösen Frauen bessern Estrogene die mit dem Übergewicht und Östrogenmangel verbundene Insulinresistenz und Hyperinsulinämie und reduzieren dadurch das erhöhte Risiko des Mammakarzinoms.

Dementsprechend müssen bei der Abwägung der Vor- und Nachteile der Hormontherapie das Alter und Körpergewicht sowie die Dauer des Estrogenmangels bzw. der zeitliche Abstand von der Menopause berücksichtigt werden. Die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen für eine HRT im Klimakterium und in der Postmenopause haben sich nicht grundsätzlich geändert. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Ergebnisse sollten erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studien und der bisher vorhandenen Daten gewertet werden.

Bei Estrogenmangelsymptomen ist eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Therapie kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. Bei Frauen < 60 Jahre findet sich unter einer HRT keine Zunahme der totalen Mortalität, wie dies bei einem signifikanten Anstieg des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen oder Karzinomen zu erwarten wäre. Im Gegenteil scheint unter einer HRT bei jüngeren postmenopausalen Frauen (< 60 Jahre alt, oder Beginn der HRT weniger als 10 Jahre nach der Menopause) das Risiko der Gesamtmortalität signifikant um 30 % reduziert zu sein (10 Todesfälle pro 10.000 Frauen jährlich weniger) [5]. Die Metaanalyse von Salpeter et al. [6] bestätigt für jüngere postmenopausale Frauen unter HRT die signifikant erniedrigte Gesamtmortalität (relatives Risiko [RR] 0,68; Konfidenzintervall [CI] 0,48–0,96). Bei einem späteren Beginn (Frauen > 60 Jahre) ist jedoch die Mortalität unverändert (RR: 1,03; CI: 0,91–1,16) [6] oder sogar erhöht (Altergruppe 70–79 Jahre: 16 Todesfälle mehr auf 10.000 Frauen jährlich [5]). Beide Quellen unterstützen die Theorie des „Window of Opportunity“ (günstiges therapeutisches Fenster bei frühem Beginn der HRT, siehe unten).

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstraße 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

In einem ärztlichen Gespräch sollte die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer HRT aufgeklärt werden.

■ Klimakterische Beschwerden

Ein Estrogenmangel verursacht bei bis zu 80 % der Frauen mäßig bis stark ausgeprägte klimakterische Beschwerden, deren Maximum im Alter zwischen 54 und 58 Jahren auftritt [7, 8]. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen lassen sich durch eine sachgerechte HRT beheben, wobei Gestagene diese Wirkungen der Estrogene verstärken. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Störungen der Sexualität) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Entsprechende Untersuchungen sind nur möglich, wenn die teilnehmenden Frauen an diesen Symptomen leiden. RCTs wie die WHI-Studie, die dieses Patientinnenkollektiv ausschließen, können somit zur Beurteilung nicht herangezogen werden [9]. Meist genügen niedrigere Dosierungen, als sie vor 2002 angewandt worden sind [10–12]. Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind. Alternative Behandlungsmöglichkeiten, wozu auch Psychopharmaka gehören, müssen immer in therapeutische Erwägungen einbezogen werden, sind aber in ihrer Wirksamkeit nach den meisten Studien der HRT unterlegen [13–15].

■ Haut, Muskel und Gelenke

Älterwerden und Estrogenmangel führen zu einer Minderung des Kollagenumsatzes und der epidermalen Mitoserate sowie zu einem Flüssigkeitsverlust der Haut bis hin zur Atrophie. Auch Muskelmasse und -stärke nehmen ab. Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung vieler Organsysteme, steigern Bildung und Umsatz von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Estrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhö, Hirsutismus, Haarausfall). Die Effekte auf die Haut wurden in entsprechenden klinischen Studien nachgewiesen [16–18]. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Allerdings ist die durchschnittliche Gewichtszunahme im Placeboarm von RCTs größer als unter Hormontherapie, wie dies der PEPI-Trial zeigte [19, 20] und auch die WHI-Studie bestätigte [21].

■ Urogenitaltrakt

Ein Estrogenmangel führt zu atrophischen Veränderungen im Urogenitaltrakt. Diese und deren Folgeerscheinungen (z. B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethroszystitis) werden durch eine systemische oder lokale Estrogen-

therapie gebessert. Die mit einem Estrogenmangel verbundenen Miktionsstörungen können günstig beeinflusst werden, wobei eine objektive Besserung der Inkontinenz nicht nachgewiesen ist [22]. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt ist lokal appliziertes Estriol/Estradiol in niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Estrogenwirkungen zu rechnen.

■ Phytoestrogene

Einzelne Pflanzenextrakte können leichtere klimakterische Beschwerden bessern [11, 13–15]. Grundsätzlich müssen solche Wirkungen placebokontrolliert untersucht werden. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

■ Osteoporose

Ein Estrogenmangel verursacht einen beschleunigten Knochenmasseverlust und erhöht das Frakturrisiko. Eine sachgerechte HRT verhindert dies und senkt die Frakturrate am Wirbelkörper und am Schenkelhals signifikant um 30–40 % [23, 24]. Das relative Risiko für Frakturen jeder Lokalisation beträgt unter der Kombination von CEE/MPA 0,76 (CI: 0,69–0,83), unter CEE-Monotherapie 0,70 (CI: 0,63–0,79). Dabei können einige Gestagene (z. B. Norethisteron) die Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle verzögert, sodass die Gabe von Estrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur Osteoporose-Prävention ist. In der Altersgruppe von 50–59 Jahren ist eine HRT zur Prävention von osteoporosebedingten Frakturen auch bei Frauen mit niedrigem Risiko wirksam, sicher und kosteneffektiv [5, 23, 25].

Niedrig und ultraniedrig dosierte Präparate beeinflussen den Knochenmineralgehalt und Knochenstoffwechsel günstig [26], doch fehlen entsprechende prospektive randomisierte Studien zur Senkung der Frakturinzidenz. Obwohl keine direkten Vergleichsstudien mit HRT gegenüber Bisphosphonaten im Hinblick auf eine Reduzierung von Knochenbrüchen vorliegen, gibt es keinen Beweis dafür, dass Bisphosphonate oder andere antiresorptive Behandlungen der HRT in Bezug auf Wirkung und Risikoprofil überlegen sind.

Bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z. B. Bisphosphonate, Raloxifen, Strontiumranelat, Teriparatid), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind.

Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (Tagesbedarf inklusive Ernährung: 1500 mg Kalzium, 800 I.E. Vitamin D) sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel.

■ Koronare Herzerkrankungen

In den ersten 5–10 Jahren nach der Menopause führt der Estrogenmangel zu einer beschleunigten Entwicklung der Athero-

sklerose, sodass schließlich 55 % der Frauen betroffen sind [27]. Übergewicht und Adipositas verursachen bei vielen postmenopausalen Frauen ein metabolisches Syndrom, welches über die Insulinresistenz und eine chronische Hyperinsulinämie sowie Bluthochdruck diesen Effekt verstärkt. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Estrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn („Window of Opportunity“) der Atheroskleroseentwicklung entgegen [28]. Bei einem Therapiebeginn im Alter < 60 Jahren fanden sich in der WHI-Studie unter Estrogenen signifikant weniger verkalkte Plaques in den Koronararterien als bei Frauen unter Placebo (Intention-To-Treat-Analyse 0,58 [p = 0,03]; Adhärenz von mindestens 80 % 0,39 [p = 0,004]) [28]. In der WHI-Studie war das Risiko koronarer Herzerkrankungen in den ersten 10 Jahren nach der Menopause unter einer Estrogen-therapie um 6 Fälle pro 10.000 Frauen jährlich reduziert, stieg aber bei späterem Beginn an [5, 29]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Nurses' Health Study gefunden [30].

Somit haben Estrogene durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte sowie ihren vorteilhaften Einfluss auf das metabolische Syndrom günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause mit weitgehend intakten Gefäßen. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden Herz- und Kreislauferkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangener Herzinfarkt) kann eine neu begonnene HRT einen ungünstigen Einfluss haben, wie in der HER-Studie nachgewiesen [31]. Das Risiko von koronaren Herzerkrankungen wird in den ersten 10 Jahren der Postmenopause durch Estrogene gesenkt, während es bei späterem Beginn der HRT (> 20 Jahre nach der Menopause) zunimmt [5, 29, 32]. Der günstige Effekt einer HRT speziell bei Beginn innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause wurde auch in einer Metaanalyse von 23 RCTs nachgewiesen [6]. Deshalb ist bei frühem Beginn mit einem präventiven Nutzeffekt zu rechnen. Dennoch ist die Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen keine Indikation für eine HRT, zur sekundären Prävention ist sie nicht geeignet. Treten bei Patientinnen mit vorbestehenden kardiovaskulären Problemen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, kann eine HRT bei entsprechender internistischen Behandlung (z. B. mit Statinen) in Erwägung gezogen werden [33].

■ Zerebrovaskuläre Erkrankungen und Zentralnervensystem

In der WHI-Studie und in der Nurses' Health Study wurde eine geringfügige altersabhängige Zunahme des absoluten Risikos für ischämische Schlaganfälle beobachtet [34, 35], wobei in der WHI-Studie unter Hormongabe bei den 50–59-jährigen Frauen nur 1 Fall pro 10.000 Frauen jährlich zusätzlich aufgetreten war [35]. Das Risiko ist bei Hypertonikerinnen und bei älteren sowie adipösen Frauen höher [36]. Bei Frauen mit spätem Behandlungsbeginn (Abstand zur Menopause > 10 Jahre) finden sich in der WHI unter Placebo 10 Schlaganfälle gegenüber 25 Fällen in der HRT-Gruppe (+15) pro 10.000 Frauenjahre [35].

Beobachtungsstudien zeigten ein vermindertes Risiko für M. Alzheimer bei Frauen, die mit ihrer Hormonanwendung in der frühen Postmenopause begonnen hatten [37, 38]. Möglicherweise hängt auch der kognitive Nutzen einer Estrogen-therapie vom Alter bei Behandlungsbeginn ab [39]. Beweise aus prospektiven randomisierten Studien stehen jedoch für beide Hypothesen noch aus.

■ Venöse thromboembolische Erkrankungen

Das jährliche Basisrisiko venöser Thromboembolien beträgt im Alter von 50 Jahren 5 Fälle pro 10.000 Frauen und steigt mit 60 Jahren auf 13 Fälle pro 10.000 an. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des relativen Risikos unter der HRT hin. In der Altersgruppe von 50–59 Jahren wurden in der WHI-Studie 2 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauenjahre beobachtet [40]. Das Risiko ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht und steigt altersabhängig an. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, kann eine HRT das Thrombose-risiko erheblich steigern. Offenbar ist diese Zunahme bei transdermaler Applikation (auch bei Risikogruppen) geringer oder nicht gegeben [41]. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HRT abzusetzen.

■ Protektion des Endometriums

Eine längerfristige alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden [42–44]. Deshalb ist bei Frauen mit intaktem Uterus eine zusätzliche adäquate Gestagengabe als einzige Indikation zur Protektion des Endometriums indiziert.

In der perimenopausalen Übergangsphase kommt es – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch zu erhöhten Estrogenspiegeln. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer zur Estrogen-therapie notwendig [43, 44]. Dazu ist auch die Einlage eines gestagenhaltigen IUS geeignet [45]. Bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie mit niedrigen Estrogendosen reichen geringere Dosen eines synthetischen Gestagens zur Protektion des Endometriums aus [12, 43, 44]. Dagegen scheint der orale oder transdermale Zusatz von Progesteron nicht ausreichend wirksam zu sein, um den erhöhten estrogenabhängigen Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos zu verhindern, wobei noch nicht geklärt ist, ob eine unzureichende Dosis bzw. Applikationsweise die Ursache ist [46]. Uterus myomatosis und Endometriose sind keine absoluten Kontraindikationen für eine HRT.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter einer Estrogen-therapie lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsbilung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endo-

metriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden. Ultraniedrige Präparate garantieren eine zuverlässige Blutungskontrolle [12].

■ Risiko des Mammakarzinoms

Sexualsteroiden sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Gestagene verstärken die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes.

Der Einfluss der HRT auf das Mammakarzinomrisiko wird weitgehend vom Körpergewicht bzw. BMI der Frauen bestimmt, denn eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos wird nur bei Frauen mit Normalgewicht (BMI < 25 kg/m²) nach längerer Einnahmedauer beobachtet. Bei unbehandelten adipösen Frauen ist das Brustkrebsrisiko auf das 2–3-Fache erhöht [47, 48]. Bei Frauen mit Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) oder Adipositas (BMI > 30 kg/m²) führt die HRT zu keiner weiteren Zunahme, möglicherweise sogar zu einer Reduktion des Brustkrebsrisikos [49–51]. Folglich hängt bei einer Studie über den Einfluss der HRT auf das Brustkrebsrisiko das Ergebnis von dem Anteil der Frauen mit Übergewicht oder Adipositas ab [52].

Darüber hinaus ist die Gewichtszunahme zwischen dem 18. Lebensjahr und dem Eintritt der Menopause ein wichtiger Faktor für das Brustkrebsrisiko. Eine prospektive Studie des NIH zeigte, dass die Zunahme des Brustkrebsrisikos aufgrund einer Gewichtszunahme durch eine HRT verhindert wird [53]. In der WHI-Studie führte die Estrogen-Monotherapie bei Frauen mit ausreichender Compliance sogar zu einer signifikanten Senkung des Brustkrebsrisikos, insbesondere für duktale Karzinome [54].

Da es unwahrscheinlich ist, dass hierbei ein direkter Effekt der Estrogene auf das Mammakarzinom eine Rolle spielt, sind als Ursache dieses Phänomens metabolische Wirkungen der Estrogene anzunehmen. Da 80 % der betroffenen postmenopausalen Frauen übergewichtig oder adipös waren, kommt in erster Linie das metabolische Syndrom infrage, dessen wichtigstes Kriterium die Insulinresistenz ist. Die dadurch verursachte chronische Hyperinsulinämie stellt einen ausgeprägten Stimulus für das Wachstum des Mammakarzinoms dar [55–59]. Dabei korreliert der Insulinspiegel signifikant mit dem BMI [56, 60]. Bei Frauen mit Estrogenmangel führt die HRT zu einer Besserung der Insulinsensitivität und zu einem Abfall der erhöhten Insulinspiegel. Dies ist mit einer Reduktion des erhöhten Brustkrebsrisikos verbunden [55]. Dies könnte erklären, warum sich unter Monotherapie mit CEE in der WHI kein Anstieg des Brustkrebsrisikos fand [24, 54].

Unter einer Estrogen/Gestagen-Kombination wurde in der WHI-Studie ein Anstieg des Mammakarzinomrisikos nur bei Frauen mit einer hormonalen Vorbehandlung beobachtet [61, 62]. Da in dieser Studie der Anteil der übergewichtigen und adipösen Frauen sehr hoch war (70 %), führte der protektive Effekt der HRT vor Beginn der Studie dazu, dass in der Placebogruppe – im Gegensatz zur Placebogruppe ohne vorherige HRT – kein Anstieg des Brustkrebsrisikos beobachtet wurde,

sodass es sich bei der errechneten Zunahme des Risikos um einen Selektionsfehler handeln könnte [63].

Da nur sehr wenige solide HRT-Studien über eine Dauer von > 5 Jahren durchgeführt wurden, und da sich die dabei verwendeten Therapieschemen zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zur Langzeitanwendung einer HRT und zur Bedeutung der Gestagene widersprüchlich. Für die Klinik folgt daraus, dass jede Langzeitgabe (> 5 Jahre) von Hormonen, auch einer Estrogenmonotherapie [64], einer klaren Indikation bedarf, und alle Frauen unter HRT, ob mit oder ohne Gestagenzusatz, über eine mögliche Risikoerhöhung aufgeklärt werden müssen. Auf der Basis der WHI-Daten liegt diese Risikoerhöhung jedoch im Promillebereich und ist damit wesentlich geringer als bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, insbesondere der Adipositas.

Der bei Frauen unter einer langfristigen Therapie mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz ist in den meisten Studien mit einer reduzierten Mortalität verbunden [65–69]. Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen bzw. auch zwischen den Applikationsformen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Bisher gibt es dazu nur sehr wenige Hinweise aus Beobachtungsstudien, die auf solche Möglichkeiten hinweisen [70–74]. Nachdem frühere Publikationen der E3N-Studie einen günstigeren Effekt von Progesteron und Dydrogesteron postuliert hatten [71, 72], konnte diese Annahme in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit für eine Anwendungsdauer von > 5 Jahren nicht mehr aufrecht erhalten werden [75].

In 2 randomisierten placebokontrollierten Studien wurde gefunden, dass bei älteren Frauen eine Behandlung mit Tibolon das lobuläre Mammakarzinomrisiko reduziert [76], jedoch das Rezidivrisiko bei Brustkrebspatientinnen erhöht [77]. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden.

Der Verlauf der Brustkrebs-Inzidenz nach Abbruch der WHI ist äußerst widersprüchlich und vermutlich multifaktoriell bedingt, sodass sich kein Kausalzusammenhang mit dem allgemeinen Rückgang der HRT-Einnahme seit 2002 ableiten lässt. In einigen Staaten der USA wurde ein Rückgang gefunden, der allerdings bereits vor 2002 einsetzte [78–80], in anderen Ländern wie Großbritannien oder Norwegen fand sich jedoch im gleichen Zeitraum kein Abfall der Inzidenz an Brustkrebs [81]. Insgesamt steigt die Brustkrebsrate in Europa seit 2004 auf Basis von Auswertungen für 25 EU-Länder eher weiter an, und ein Vergleich zwischen den USA und Europa ergab stark differierende Daten [82].

Nach behandeltem Mammakarzinom ist eine HRT kontraindiziert. Ob in begründeten Fällen eine HRT durchgeführt werden kann, muss nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse und entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden [83, 84]. In diesen Fällen sollten Gestagene möglichst zurückhaltend eingesetzt werden [85–89].

Andere Neoplasien, wie auch das Zervixkarzinom, stellen keine absolute Kontraindikation für eine HRT dar.

■ Sexualität und Lebensqualität

Die Wahrnehmung der Menopause und ihr Einfluss auf die Lebensqualität schwanken stark zwischen verschiedenen Regionen und Kulturen [7, 90–95]. Die Lebensqualität kann unter verschiedenen Aspekten wie medizinischen, kulturellen oder sozialen Parametern definiert werden, bleibt aber immer subjektiv geprägt, was ihre Erfassung in RCTs erschwert. Zudem wird auch die Entscheidung für eine Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität subjektiv beeinflusst: So wird diskutiert, ob eine HRT zur Verbesserung der Lebensqualität erst bei massiver Beeinträchtigung gerechtfertigt ist oder ob eine subjektiv wahrgenommene Reduktion von Lebensqualität und Sexualität als Indikation für eine HRT ausreicht.

Die WHI-Studie war zur Bewertung der HRT hinsichtlich Lebensqualität und Sexualität ungeeignet, da nur 11 % der teilnehmenden Frauen an relevanten klimakterischen Beschwerden (mittelschweren oder schweren Hitzewallungen) litten, sodass die Power für einen Vergleich der Lebensqualität zwischen Therapie- und Placebogruppe nicht ausreichte. Die WHI ist daher für die typische peri- und postmenopausale Frau, die eine Menopausensprechstunde wegen klimakterischen Beschwerden mit Beeinträchtigung der Lebensqualität aufsucht, nicht repräsentativ. Demgegenüber zeigen Beobachtungsstudien, dass sich Lebensqualität und Sexualität unter einer HRT [96–98] oder Tibolon [99] verbessern. In der SWAN-Studie fand sich bei denjenigen Frauen, die bei Studienbeginn an vasomotorischen Beschwerden litten, unter einer HRT eine signifikante Verbesserung der HRQOL („Health-related quality of life“) [100]. Pitkin et al. [101] kamen in einer Studie bei symptomatischen früh-postmenopausalen Frauen zum gleichen Schluss. Die WISDOM-Studie, ein RCT, zeigte, dass auch eine mehrere Jahre nach der Menopause begonnene kombinierte HRT noch die HRQOL verbessern kann. Welton et al. [102] und Modelska et al. [103] hatten beobachtet, dass die endogenen Estradiolwerte einen wichtigen Faktor zur Voraussage des Auftretens von Sexualstörungen bei noch sexuell aktiven älteren Frauen darstellen. Dies kann die Wirksamkeit einer alleinigen HRT bei sexueller Dysfunktion nach der Menopause erklären. Eine zusätzliche Gabe von Androgenen zur Verbesserung der Sexualität ist nur bei einem Androgenmangel sinnvoll [104, 105].

Es gibt keinen Beleg dafür, dass so genannte natürliche Präparate die Lebensqualität signifikant verbessern.

■ Hormontherapie

Zur Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte Estrogene geeignet. Estradiol hat bei üblicher Dosierung keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkung und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HRT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylestradiol weniger wirksam, deshalb können in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Eine HRT sollte mit einer möglichst niedrigen Estrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden, um Nebenwirkungen und Risiken möglichst gering zu halten. Dies gilt auch für die Gestagene. Als neue Definition der Estrogendosierung wurde von einer Arbeitsgruppe der IMS [10] vorgeschlagen:

| | Hoch | Standard | Niedrig | Ultra-niedrig |
|---|------|----------|----------|---------------|
| Mikronisiertes 17 β -Estradiol (mg) per os | 4,0 | 2,0 | 1,0 | 0,5*** |
| Estradiolvalerat (mg) per os | | 2,0 | 1,0 | |
| Konjug. equine Estrogene (CEE, p.o.) (mg)* | 1,25 | 0,625 | 0,3/0,45 | |
| Transdermales 17 β -Estradiol-pflaster (μ g) | 100 | 50 | 25 | 14** |

* CEE in der Schweiz nur via Internationale Apotheke erhältlich.

** Ein transdermales Präparat mit 14 μ g ist zurzeit nur in den USA erhältlich.

*** Nach neueren Vorschlägen kann die Grenze einer ultraniedrigen Dosierung bei peroraler Gabe von ihrer Skelettwirkung her auf 0,25 mg mikronisiertes Estradiol gesenkt werden.

Bei korrekter Anwendung einer HRT (individualisierte Indikation, Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis, Anwendung nicht länger als indiziert) überwiegt bei jungen Frauen der Nutzen die Risiken (Beginn der HRT vor dem 60. Altersjahr oder innerhalb der ersten 10 Jahren nach Eintritt der Menopause). Jede HRT sollte erst nach genauer und im Patientinnen-Dossier dokumentierter Information unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen-/Risiko-Bilanz begonnen werden, wobei die Indikation regelmäßig zu überprüfen ist (mindestens 1x jährlich).

Literatur:

- Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH, the EMAS 2008 Members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 61: 227–32.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy Issued on behalf of the Board of the International Menopause Society. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. On behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–87.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
- Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
- Stadberg E, Mattson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 442–8.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
- Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63–73.
- Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 115–20.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone

- mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 65–74.
16. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. A pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43–55.
17. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.
18. Castelo-Branco C, Fugueras F, Martinez de Osaba M, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.
19. Writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
20. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549–56.
21. Chen Z, Bassford T, Gree SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651–6.
22. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of estrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–8.
23. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002; 290: 1729–38.
24. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al., for The Women's Health Initiative Steering Committee. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
25. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817–28.
26. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1791–7.
27. Kiechl S, Willeit J, for the Bruneck Study Group. The natural course of atherosclerosis. Part I: Incidence and progression. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1484–90.
28. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
29. Hsia J, Langer RD, Manson JAE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
30. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
32. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
33. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
34. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.
35. Hendrix SL et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
36. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.
37. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women the Cache County study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.
38. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.
39. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.
40. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
41. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
42. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
43. Wells M, Ulrich LG, Sturdee DW, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *Br Med J* 2002; 325: 239–42.
44. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131–7.
45. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002; 109: 136–44.
46. Chabbert-Buffet N, Fabre A, Rahy Z, et al. Prevention of estrogen-induced endometrial cancer in postmenopausal women: Micronized progesterone may not be as potent as other progestins. 8th European Congress on Menopause (EMAS), London (UK); May 20, 2009. *Maturitas* 2009; 63 (Suppl 1); in press.
47. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
48. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö diet and cancer study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246–52.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
50. Schairer C, Lubin J, Sturgeon S, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
51. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83–97.
52. Kuhl H, Wiegatz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 4. Aufl. UNI-MED-Verlag, Bremen, 2008.
53. Ahn J, Schatzkin A, Lacey Jr JV, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091–100.
54. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
55. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60.
56. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.
57. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323: 140–5.
58. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 267–75.
59. Kuhl H, Wiegatz I. Kommentar zu den Ergebnissen der deutschen Brustkrebsstudie MARIE. *Frauenarzt* 2008; 49: 1033–4.
60. Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 517–25.
61. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
62. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
63. Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004; 7: 319–23.
64. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
65. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: A quality review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
66. Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.e1–342.e9.
67. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997; 336: 1769–75.
68. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 447–57.
69. DiSaia P, Brewster W, Ziotas A, Anton-Culveeh H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541–5.
70. de Lignieres B, De Vathaire F, Fournier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.
71. 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: 103–11.
72. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.
73. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354–60.
74. Opatryl L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy and variations in the risk of breast cancer. *Br J Obstet Gynecol (BJOG)* 2008; 115: 169–75.
75. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138–43.
76. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697–708.
77. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.
78. Hausauer AK, Keegan, Chang ET, et al. Recent trends in breast cancer incidence in US white women by county-level urban/rural and poverty status. *BMC Med* 2009; 7: 31–42.
79. Kurian AW, Clarke CA, Carlson RW. The decline in breast cancer incidence: real or imaginary? *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 21–8.
80. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–4.
81. Farmer R. Mitteilungen EMAS-Kongress 2009, London, in press.
82. Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.
83. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a

- randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.
84. von Schoultz E, Rutqvist LE, on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 533–5.
85. Hershman DL, Cho C, Crew KD. Management of complications from estrogen deprivation in breast cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 29–36.
86. Antoine C, Liebens F, Carly FB, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 23–6.
87. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer safety considerations. *Drug Safety* 2005; 28: 1085–100.
88. Pritchard KI, Khan H, Levine M, et al. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166: 1017–22.
89. Chlebowski RT, McTiernan A. Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 130–42.
90. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.
91. Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
92. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.
93. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.
94. Lock M, Kaufert P. Menopause, local biologies and cultures of aging. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 494–504.
95. Lock M. Ambiguity of ageing: Japanese menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–47.
96. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.
97. Modelska K, Milan ML. Treatment of female sexual dysfunction in postmenopausal women – What is the evidence? *Rev Gynaecol Practice* 2004; 4: 121–31.
98. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3148–57.
99. Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.
100. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.
101. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 116–23.
102. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 1190–8.
103. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, et al. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 124–33.
104. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. *Menopause* 2006; 13: 770–9.
105. Bachman G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–5.