

10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt?

M. Birkhauser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Bis 2002 galten die Östrogen-Ersatztherapie (ERT) und die kombinierte Östrogen+Gestagen-Ersatztherapie (oder Hormonersatztherapie, HRT) als sicher und zuverlässig. Nach allen damaligen Daten aus soliden Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study (89, 90) überwog der Nutzen einer ERT/HRT über deren Risiken. Dann löste die Erstpublikation zur Women's Health Initiative (254) zu Unrecht eine panikartige Angst vor jeglicher Hormoneinnahme aus. Die vorliegende Stellungnahme fasst den heutigen evidenzbasierten Wissensstand zu Nutzen und Risiken einer HRT (inklusive Tibolon) und von SERMs 10 Jahre nach der ersten WHI-Publikation zusammen.

Bei der Erstpublikation der WHI-Studie wurde nicht berücksichtigt, dass die WHI ältere und weitgehend asymptomatische Frauen (ohne Hitzewallungen) rekrutiert hatte, die bei der Randomisierung mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren mehr als 10 Jahre postmenopausal waren und in einem hohen Prozentsatz Risikofaktoren wie Adipositas (mittlerer BMI: 28,5 kg/m²), arterielle Hypertonie (bei 34%) oder behandlungsbedürftige Dyslipidämie (bei 12,5%) aufwiesen. Frauen in der WHI Studie wiesen eine hohe Morbidität hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Geplant war also, den Nutzen einer ET/HRT bei bestehender Krankheit zu untersuchen und nicht den primär prophylaktischen Wert einer ET/HRT vor der Entwicklung solcher Krankheiten zu ermitteln.

Obwohl die WHI-Daten zu Nutzen und Risiken der HRT nicht unkritisch auf die jüngeren und meist gesunden peri- und früh postmenopausalen Frauen in der täglichen Praxis hätten übertragen werden dürfen, wurden in der Folge zahlreiche Patientinnen von dieser wirksamsten Behandlung des klimakterischen Syndroms ausgeschlossen.

1. Klimakterische Beschwerden

■ 1.1. Vasomotorische und psychische Symptome

Ein Östrogendefizit löst bei bis zu 80% aller Frauen vegetative Symptome aus, doch schwankt die Inzidenz je nach den kulturellen Voraussetzungen stark (9, 171, 223). Die Wahrnehmung der Menopause und ihre Bedeutung für die empfundene Lebensqualität ist abhängig von Kulturkreis und Lebensumständen (96, 97, 138, 39, 170, 171, 237). Nicht alle Beschwerden sind behandlungsbedürftig. Zum klimakterischen Syndrom gehören die in westlichen Ländern dominierenden vasomotorischen Symptome und Schlafstörungen, psychische Symptome, diffuse Rücken-, Gelenk- und Muskelschmerzen, urogenitale Beschwerden und Sexualstörungen.

Hormontherapie

Die effiziente Behandlung des klimakterischen Syndroms besteht in einer adäquaten Hormonersatztherapie (HRT). Neben den vasomotorischen Beschwerden können auch andere Symptome wie Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung und Libidoverlust durch eine HRT signifikant gebessert werden.

In den meisten Fällen sind bei vasomotorischen Beschwerden bereits niedrige Östrogendosierungen ausreichend (9, 24, 176, 233). Seit Kurzem steht neben der niedrig dosierten HRT (1 mg Estradiol/Tag) auch ein Präparat zur ultraniedrigen HRT (0,5 mg Estradiol/Tag) zur Verfügung (19, 176, 227) (in Deutschland noch nicht im Handel). Zurzeit gibt es keine prospektiven RCT (randomisierte kontrollierte Studien) zu den Langzeitriskien einer niedrig und ultraniedrig dosierten HRT, doch kann davon ausgegangen werden, dass diese eher seltener als bei den früher üblichen höheren Dosierungen sind. Andererseits ist bei einer ultraniedrig dosierten HRT bei der Osteoporoseprävention der Prozentsatz an Therapieversagern höher als bei der klassischen HRT (s. unten).

Tibolon

Tibolon vermindert postmenopausale vasomotorische Symptome signifikant und verbessert gleichzeitig die urogenitale Atrophie (20, 98, 235).

Phyto-Östrogene

Pflanzenextrakte können milde klimakterische Symptome abschwächen (3, 27, 94, 121, 132, 163, 176, 242, 260). Es ist jedoch nicht eindeutig, ob diese Therapieformen einer Plazebobehandlung überlegen sind.

Cimicifuga racemosa

Für eine Wirksamkeit bei schweren vasomotorischen Symptomen liegt keine klinische Evidenz vor (94, 242). Bestimmte Cimicifuga-Präparate besitzen im Vergleich zu Plazebo in 2 von 7 Studien eine schwach signifikante Wirkung auf leichte bis mittelschwere Hitzewallungen (78, 194).

SSRI/SNRI

Psychotrope Substanzen, vor allem die Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI/SNRI), können unter besonderen Bedingungen als Alternative zur HRT angewendet werden. Sie eignen sich insbesondere für Frauen mit Status nach hormonsensiblen Brustkrebs, wo Östrogene nicht eingesetzt werden sollen. In ihrer Effektivität sind SSRI in einigen Studien signifikant besser als Placebo, jedoch bleiben sie Östrogenen unterlegen (3, 29, 75, 121, 142, 143, 260). Erhebliche psychische und somatische Nebenwirkungen schränken ihre Anwendbarkeit weiter ein. Außerdem muss nach Brustkrebs bei einer adjuvanten Chemotherapie besondere Vorsicht hinsichtlich der Tamoxifenanwendung bedacht werden, da die Wirksamkeit von Tamoxifen durch eine hepatische Enzyminduktion reduziert werden kann. Zum gleichzeitigen Einsatz mit Tamoxifen können z. B. Citalopram, Venlafaxin und Sertralin kommen. Nicht angewendet werden sollten Fluoxetin und Paroxetin.

Gabapentin

Gabapentin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analog und als zentral wirksames Antiepileptikum sowie zur Behandlung peripherer Neuropathien nach Herpes zoster zugelassen. Gabapentin senkt im Vergleich zu Placebo die Frequenz und die Intensität von Wallungen signifikant, löst aber bei jeder vierten Patientin schwere zentralnervöse Nebenwirkungen aus (35, 142).

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM; in Europa vor allem Akupunktur und chinesische Kräuter) (Theorie: 4, 146)

Die publizierten Resultate sind widersprüchlich, doch fanden zwei neuere randomisierte plazebokontrollierte Studien, in denen fachgerechte Akupunktur mit Sham-Akupunktur verglichen wurde, dass die Verum-Akupunktur die Frequenz von Wallungen und den globalen Schweregrad von menopausalen Symptomen um 60 bis 95 % reduzierte und damit der Sham-Aku-

punktur signifikant überlegen war (60, 234).

1.2 Angstzustände und depressives Zustandsbild Menopause und Stimmungslage

Depressionen treten bei Frauen häufiger als bei Männern auf (16). Die Peri- und die frühe Postmenopause stellt durch ihre endokrine Instabilität (34, 61, 76, 196) ein „Fenster der erhöhten Verletzlichkeit“ für depressive Störungen dar, was vor allem bei durch Risikofaktoren vorbelasteten oder entsprechend veranlagten Frauen vermehrt depressive Episoden und Angstsymptome auslöst. Zu den Risikofaktoren gehören depressive Episoden oder ein prämenstruelles Syndrom in der persönlichen Anamnese, eine negative Einstellung zur Menopause, klimakterische Beschwerden (vor allem Hitzewallungen und Schlafstörungen) (28, 113) und psychosoziale Stressoren wie Partner- oder Familienprobleme, Stellenlosigkeit oder Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, Verlust einer nahe stehenden Person, Krankheit oder ökonomische Probleme (30, 52, 62, 63, 79, 93, 198, 205). Bei Frauen mit vorzeitiger Menopause ist das Risiko für depressive Symptome und Angstzustände signifikant erhöht (191).

Wirkung von Östrogenen

Angstzustände und depressive Symptome treten vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden auf (28). Bei postmenopausalen Frauen mit depressivem Zustandsbild wurde eine Korrelation zwischen niedrigen Estradiolwerten und depressiver Symptomatik gefunden (134). Bereits eine ältere Metaanalyse zeigte, dass eine Östrogenbehandlung bei milderen Formen mit depressiver Verstimmung zu einem Rückgang der Symptomatik führt (259). Drei spätere RCT bei perimenopausalen Frauen mit depressiver Verstimmung wiesen für perorales Estradiol eine signifikante antidepressive Wirkung nach (67, 207, 228). Auch unter transdermaler sequenziell-kombinierter Gabe von Estradiol + NETA gingen sowohl de-

pressive als auch angstbetonte Symptome signifikant ($p < 0,001$) zurück (23). Eine ERT bessert depressive Störungen und Angstzustände vor allem bei Vorliegen von vasomotorischen Symptomen (113, 174) und bei Frauen mit früher bilateraler Oophorektomie signifikant (191). Bei beidseits ovariectomierten Frauen senkt eine Estrogen-Androgen-Kombination depressive Symptome im Vergleich zu Estradiol allein zusätzlich (213).

Bestimmte Gestagene können die günstige, mental-tonisierende Wirkung der Östrogene aufheben (64, 105, 108, 212). Dagegen scheinen Progesteron (230) und Dydrogesteron (67, 134) die Stimmungslage nicht negativ zu beeinflussen.

Kombination mit SSRI

Östrogene erhöhen bei perimenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen synergistisch die Wirkung bestimmter Antidepressiva, vor allem der SSRI (151, 154, 155, 183, 224). Der Therapieerfolg des SSRI Sertralin korreliert signifikant mit den endogenen Estradiolspiegeln ($p = 0,010$) (177).

Spätere Postmenopause

Auch wenn es bei Patientinnen mit Hitzewallungen noch zu einer Abnahme der depressiven Symptome kommt (103, 250), besitzen Östrogene bei postmenopausalen Frauen ohne Hitzewallungen jenseits des „Fensters der erhöhten Vulnerabilität“ auf depressive Symptome keine präventive oder therapeutische Wirkung mehr. Prognostisch entscheidend ist das Vorliegen von vasomotorischen Beschwerden.

Depressive Störungen sollten in der Perimenopause bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden primär mit Östrogenen, in der Postmenopause mit Antidepressiva behandelt werden. Uni- und bipolare Depressionen, Fälle mit Suizidalität und depressive Störungen, die auf Östrogene nicht oder nicht ausreichend ansprechen, sollten einem Psychiater überwiesen werden.

■ 1.3. Urogenitaler Trakt

Ein Östrogendefizit führt zu atrophischen Veränderungen des urogenitalen Traktes (232). Die Atrophie selbst und weitere Symptome (vulvovaginale Symptome, Dyspareunie, Kolpitis, Blasenentzündungen) werden durch eine orale oder topische Östrogen-therapie gebessert (232). Bei hohen lokal-vaginalen Östrogendosierungen sind systemische Effekte zu erwarten. Assoziierte Miktionsprobleme können durch eine Östrogengabe vermindert werden. Jedoch fehlen hierzu eindeutige Untersuchungsdaten (109, 261). Andererseits gibt es vereinzelte Berichte, die auf eine Verschlechterung von Inkontinenzproblemen unter einer Östrogenbehandlung hinweisen (8, 51, 232). Zur Behandlung der urogenitalen Atrophie ist eine lokale Behandlung mit Estriol oder mit niedrigst dosiertem vaginal verabreichtem Estradiol (*Vagifem* 25 µg und 10 µg) der systemischen HRT überlegen. Die Gabe einer zusätzlichen Gestagenkomponente ist hier nicht notwendig (69, 239).

■ 1.4. Sexualität

Die Sexualität wird durch das Älterwerden und durch die Menopause beeinträchtigt. Rund 30% der 35- bis 69-jährigen Frauen geben ein oder mehrere definierte Symptome einer sexuellen Dysfunktion an (Libidoabnahme, Erregungsstörung, Orgasmusstörung, Schmerzen bei sexueller Aktivität). Die Abnahme der Libido an sich muss aber die sexuelle Zufriedenheit nicht beeinträchtigen. Deshalb wird mit Hypoactive Sexual Desire Disorder (=HSDD) eine Libidostörung bezeichnet, die für die betroffene Frau ein persönliches Leiden verursacht. Nach chirurgischer Menopause geben mit 36% signifikant mehr Frauen eine erniedrigte Libido an als nach spontaner Menopause, aber nur 26% erwähnen eine HSDD. Die endogenen Estradiolkonzentrationen korrelieren bei sexuell aktiven menopausalen Frauen mit der sexuellen Zufriedenheit (152, 199). Entscheidender für ein gutes Sexualeben sind jedoch ein gutes psychisches Gleichgewicht und

eine harmonische Partnerschaft. Beobachtungsstudien belegen, dass sich die sexuelle Zufriedenheit unter einer HRT verbessert (98, 118, 164-326). Dies konnte auch bei einem späten HRT-Beginn beobachtet werden (250). Eine HRT ist zur Behebung der HSDD oder einer Dyspareunie bei vaginaler Atrophie meist ausreichend, gelegentlich ist eine zusätzliche vaginale Östrogengabe notwendig.

Tibolon

Tibolon ist hinsichtlich seiner anregenden Wirkung auf die Libido einer Behandlung mit Estradiol + NETA signifikant überlegen (57, 98, 118, 164, 168, 169)

Testosterontherapie

Eine Testosterontherapie ist nur bei einem nachgewiesenen Androgenmangel sinnvoll (31, 214), wie er z. B. nach beidseitiger Ovariectomie oder aber auch bereits nach Hysterectomie mit Erhaltung der Ovarien eintritt (129). Die Wirkung von sogenannten „natürlichen (bioidentical)“ Substanzen ist nicht belegt.

■ 1.5. Haut, Muskeln, Gelenke und Bandscheiben

Östrogene besitzen positive Effekte auf Haut, Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina), Gelenke und Muskeln (39). Sie induzieren eine ausreichende Flüssigkeitseinlagerung und Sekretion. Ebenso wird die Produktion von Gelenkflüssigkeit aufrechterhalten (32, 33, 200, 201). Allerdings können Östrogene die schädigende Wirkung einer exzessiven UV-Bestrahlung nicht kompensieren (43, 188).

Die Bandscheiben nehmen innerhalb der ersten 5–10 Jahren nach der Menopause progressiv an Höhe ab. Bei Frauen unter HRT fällt diese Verschmälerung signifikant geringer aus (81, 161, 222). Dadurch könnte das Risiko für vertebrale Frakturen zusätzlich gesenkt werden (222).

■ 1.6. Lebensqualität

Frauen mit vasomotorischen Beschwerden weisen meist eine redu-

zierte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (13, 25). Beobachtungsstudien belegen, dass sich diese bei Frauen mit klimakterischem Syndrom zusammen mit dem allgemeinen Gesundheitszustand unter einer HRT verbessern (101, 135, 181, 252, 257). Perorale und transdermale HRT sind dabei gleich wirksam (102). Bereits eine niedrigdosierte HRT kann ausreichend sein (82). Bei Frauen ohne klimakterische Symptome bringt eine HRT keine Verbesserung der Lebensqualität (37, 99, 101). Die WISDOM-Studie (250) und eine finnische Studie (70) zeigen beide, dass sich die Lebensqualität bei symptomatischen Frauen auch noch im höheren Alter durch eine HRT verbessern lässt.

2. Osteoporose

Ein Östrogenmangel verursacht einen beschleunigten Knochenabbau und erhöht das Frakturrisiko. Eine adäquate HRT oder ERT verhütet auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko diese Folgen des postmenopausalen Östrogenabfalles und vermindert das Risiko für vertebrale Frakturen, Schenkelhalsfrakturen und das totale Frakturrisiko signifikant um 30–40% (262). Das relative Risiko für Frakturen an allen Skelettlokalisationen liegt unter einer Kombination von CEE/MPA bei 0,76 (CI 0,69–0,83), unter einer Monotherapie mit CEE bei 0,70 (CI 0,63–0,79). Die osteoprotektive Östrogenwirkung verzögert das Erreichen der Frakturschwelle, sodass eine ERT/HRT in der Peri- und der frühen Postmenopause die Methode der Wahl zur primären Osteoporoseprävention ist. Zwischen 50 und 59 Jahren ist eine HRT bei Frauen mit niedrigem Risiko zum Schutz vor osteoporotischen Frakturen wirksam, sicher und kosteneffektiv (193, 262, 263).

Auch wenn direkte Vergleichsstudien zur Reduktion des Frakturrisikos fehlen, gibt es keine Evidenz dafür, dass Bisphosphonate oder eine Behandlung mit anderen nichthormonalen antiresorptiven Substanzen einer ERT/HRT hinsichtlich Wirksamkeit

und Risikoprofil überlegen sein könnten. Es stellt sich somit die Frage, ob zukünftig wieder eine HRT in Risikosituationen zur Prävention einer Osteoporose eingesetzt werden kann, auch wenn keine direkten Östrogenmangelsymptome vorliegen.

Niedrig und sehr niedrig dosierte Präparate wirken im Mittel günstig auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte (264), doch steigt mit der Reduktion der Östrogendosis auch der Prozentsatz an Therapieversagern an. Dieser lag in einer Studie bezogen auf die BMD an der LWS unter 0,5 mg Estradiol bei 13 %, unter 1 mg Estradiol (E2) + 0,25 mg NETA bei 8 %, unter 1 mg E2 + 0,5 mg NETA bei 3 % und unter 2 mg E2 + 1 mg NETA bei 5 % (265), sodass bei niedrig und ultraniedrig dosierter Östrogengabe nach rund 3 Monaten eine Therapiekontrolle mittels biochemischer Knochenmarker und nach 2 Jahren durch eine Osteodensitometrie unerlässlich ist, wenn eine Frakturprävention beabsichtigt ist. Prospektive randomisierte Studien zur Senkung des Frakturrisikos unter niedrig und sehr niedrig dosierter Hormongabe fehlen derzeit.

Tibolon

Tibolon vermindert den postmenopausalen Knochenverlust (58, 136). Unter Tibolon (1,25 mg/Tag) resultierte nach einer mittleren Behandlungsdauer von 34 Monaten ein signifikant vermindertes Risiko für vertebrale Frakturen (RR, 0,55; 95 % CI 0,41–0,74; $p < 0,001$) und für nicht-vertebrale Frakturen (RR, 0,74; 95 % CI 0,58–0,93; $p = 0,01$) (54).

SERMs

Moderne SERMs wie Raloxifen und Bazedoxifen vermindern bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko die Inzidenz von vertebrealen Frakturen (22, 58, 95, 218, 220). In der Gesamtpopulation von CORE hatte Raloxifen keine Wirkung auf die Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen (220). Eine Senkung des nicht-vertebralen Frakturrisikos und der

Schenkelhalsfrakturen konnte nur in Post-hoc-Analysen bei Frauen mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen gesichert werden (59, 220). In der Schweiz sind Raloxifen und Bazedoxifen bereits bei Frauen mit Osteopenie zur Primärprophylaxe zugelassen.

Ein wichtiger zusätzlicher Nutzen von SERMs ist die Verminderung des Risikos für invasiven östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs (21, 95, 150, 241). In den USA ist Raloxifen seit 2007 bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. Osteoporose zur Prävention von Brustkrebs zugelassen.

Hitzewallungen werden durch Raloxifen und Bazedoxifen ungünstig beeinflusst. Unter diesem Aspekt bietet die Kombination von Bazedoxifen mit konjugierten Estrogenen möglicherweise einen Ausweg.

Alternativen

Bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung essenziell (z. B. mit Bisphosphonaten, SERMs, Strontiumranelat und in schweren Fällen mit Teriparatid). Die Effekte dieser Substanzen sind jedoch maximal nur bis 10 Jahre bekannt, wogegen für eine Hormongabe Daten bis zu 20 Jahren vorliegen.

Allgemeine Osteoporoseprävention

Körperliche Aktivität und ausreichende Supplementation mit Vitamin D (800–2.000 IE/Tag, bei älteren Menschen bis 2.000 IE/Tag, 25(OH)D-Werte oberhalb des optimalen Serumspiegels von 75 nmol/l (30 ng/ml)) sowie mit Kalzium (totaler minimaler – wenn möglich alimentär gedeckter – Bedarf 500–1.000 mg Kalzium/Tag) und eine ausreichende Eiweißzufuhr (mindestens 1 g/kg Körpergewicht Protein pro Tag) sind die entscheidenden Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel (21, 66).

3. Kardiovaskuläres System

In westlichen Ländern verursacht bei der postmenopausalen Frau ein kar-

diovaskuläres Ereignis häufiger Erkrankungen oder Tod als Osteoporose und Krebserkrankungen zusammen (120, 186, 238). Die Basis jeder kardiovaskulären Primärprävention bleibt das Vermeiden bzw. rechtzeitige Behandeln der modifizierbaren Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus (Letztere Teil des metabolischen Syndroms) (15, 53).

Jede perorale oder transdermale ERT/HRT beeinflusst drei wichtige Risikofaktoren günstig: Das Körpergewicht steigt weniger stark (56, 255), der mittlere Blutdruck sinkt in den ersten 5 Jahren der Hormongabe (36) und das Risiko einer Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 nimmt unter oraler ERT (26) und HRT (149) ab, bei transdermaler etwas stärker als bei oraler Gabe (131).

Sowohl bei natürlicher als auch chirurgischer vorzeitiger Menopause ist das kardiovaskuläre Risiko signifikant erhöht (107, 110, 189, 192, 216, 240). Eine prämenopausale bilaterale Oophorektomie erhöht das relative Risiko (RR) für kardiovaskuläre Erkrankungen um das 2,5-Fache (RR 2,62; CI 2,05–3,35) (189). Bei früher bilateraler Ovarektomie kann dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch eine ERT signifikant gesenkt werden (140).

Wie wir heute auch dank der WHI-Studie erkannt haben, kann dieser scheinbare Widerspruch zwischen der Kardioprotektion bei vorzeitiger Menopause und den ersten WHI-Resultaten (254) durch die „Timing Hypothesis“ erklärt werden: Der kardiovaskuläre Effekt einer ERT/HRT ist vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig. Dieses „günstige Fenster“ ist durch einen Beginn der ERT/HRT innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder vor dem Alter von 60 Jahren definiert. Alle neueren Daten aus dem WHI-Trial (106, 125, 148, 193), alle Publikationen aus der Nurses' Health Study (88, 89) und die kürzlich publizierte europäische prospek-

Koronare Ereignisse unter CEE in unterschiedlichen Altersgruppen (WHI)

Koronares Ereignis	CEE n	Plazebo n	HR 50–59 Jahre (95 % CI)	HR 60–69 Jahre (95 % CI)
KHK (MI oder Herztod)	21	34	0,63 (0,36–1,08)	0,94 (0,71–1,24)
MI, Herztod, CABG, PCI und Angina	46	70	0,66 (0,45–0,96)	0,98 (0,80–1,20)

KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt; CABG = Coronary Artery Bypass Grafting; PCI = perkutane koronare Intervention; n = Anzahl Fälle

Tab. 1: Die WHI-Studie zeigte u.a., dass der kardiovaskuläre Effekt einer ERT/HRT vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig ist.

tive DOPS-Studie (206) stimmen darin überein, dass eine ERT/HRT das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle senkt, wenn sie kurz nach der Menopause begonnen wird:

- Die Daten aus dem CEE-Monotherapie-Arm der WHI-Studie belegen nach einer Einnahmedauer von 7 Jahren die Hypothese des „günstigen Fensters“ (106) (s. Tab. 1).

WHI-Teilnehmerinnen, die eine HRT erst mit 60–69 Jahren begonnen hatten, ziehen im Gegensatz zu Frauen mit einem frühen HRT-Beginn mit 50–59 Jahren für das kardiovaskuläre Risiko keinen Nutzen (106). Nur in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen sank das globale Risiko unter CEE signifikant.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10,7 Jahren lag in der WHI-Studie die Hazard Ratio (HR) für KHK unter CEE-Monotherapie bei 0,59 (0,38–0,90) (125). Bei den 50- bis 59-jährigen Frauen schritt die Ausdehnung von verkalkten Plaques unter CEE innerhalb von 8,7 Jahren signifikant langsamer fort als unter Plazebo (148). In der Intention-To-Treat-Analyse des Gesamtkollektivs war die Plaquebildung mit einer Odds Ratio (OR) von 0,58 unter CEE signifikant geringer; bei guter Adhärenz (mindestens 80 %) lag die OR bei 0,39.

- Die Ergebnisse der größten Beobachtungsstudie, der Nurses’ Health Study (NHS), bestätigen die Hypothese des „günstigen Fensters“. Das relative Risiko (RR) für eine schwere koronare Erkrankung (KHK) betrug unter einer Hormoneinnahme über 5–9,9 Jahre Multivarianz-korrigiert 0,58 (95 % CI 0,45–0,74) (89). In der Folgepublikation (88) fand sich für Östrogene allein bei Beginn der HRT nahe der Menopause (<10 Jahre) eine signifikante Senkung des RR für KHK (RR=0,66; 95 % CI 0,54–0,80). Für Östrogen + Gestagen lag das RR bei 0,72 (95 % CI 0,56–0,92). Bei den Frauen, die demografisch der Population der WHI-Studie glichen (Beginn HRT >10 Jahre nach der Menopause) wurde dagegen keine signifikante Korrelation zwischen HRT und KHK gesehen (RR=0,87; 95 % CI 0,69–1,0 für Östrogen allein; RR=0,90, 95 % CI 0,62–1,29 für Östrogen + Gestagen).

- Die beiden amerikanischen Studien (WHI und NHS) werden durch die europäische DOPS-Studie, einen offenen RCT mit Estradiol + NETA, bestätigt (206). Das Risiko für Tod oder Spitaleinweisung wegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) war bei einer Beobachtungsdauer von 16 Jahren (davon 11 Jahre unter randomisierter HRT) in der HRT-Gruppe signifikant vermindert (HR alterskorrigiert 0,49; 95 % CI 0,27–0,89; p=0,019).

Somit sprechen zwei RCTs und eine große Beobachtungsstudie übereinstimmend für die Richtigkeit der Timing-Hypothese („günstiges Fenster“).

Gestagene

Nach der WHI-Studie könnte im CEE+MPA-Arm das Risiko für KHK höher liegen als im CEE-Monotherapie-Arm (106, 148). Auf diese Möglichkeit weist auch das Primatenmodell hin, wo MPA im Gegensatz zu Progesteron den günstigen Estrogeneffekt beeinträchtigen kann (1, 50, 245). Somit könnten allenfalls andere Gestagene im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko günstiger sein als MPA. Dies ist leider bisher nicht in einer direkten Vergleichsstudie untersucht worden.

Statine

Gemäß zweier Metaanalysen erzielen Statine in der Primärprävention von KHK bei der Frau im Gegensatz zum Mann keine signifikante Risikosenkung (180, 244). Die Daten aus 6 RCT bei 11.435 Frauen ergaben unter Statinen ein RR von 0,87 (95 % CI 0,69–1,09) für das Auftreten von KHK und ein RR von 1,07 (95 % CI 0,47–2,40) für die koronare Mortalität. Auch war das RR für die totale Mortalität unter Statinen nicht vermindert (0,95; 95 % CI 0,62–1,46) (244). Die Frage nach dem Stellenwert der Östrogene in der kardiovaskulären Primärprävention ist nach den publizierten neueren Daten zum koronaren Risiko unter HRT berechtigt. Die drei großen Internationalen Gesellschaften halten jedoch weiterhin fest, dass die kardiovaskuläre Primärprävention keine alleinige Indikation für eine HRT darstellt (162, 197).

Unter Tibolon 1,25 mg/Tag steigt das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo bei osteoporotischen Frauen im Alter von 60 bis 85 Jahren (mittleres Alter 68,3±5,25) nicht an (HR 1,3; 95 % CI 0,19–1,69; p=0,28) (54).

Unter den SERMs liegen einzig für Raloxifen und Lasofoxifen ausrei-

chende Daten zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos vor. Für die RUTH-Studie waren 10.101 ältere postmenopausale Frauen (mittleres Alter 67 Jahre) mit bestehender KHK oder mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko rekrutiert worden. Unter 60 mg Raloxifen/Tag über 5,6 Jahre hat sich die HR im Vergleich zu Placebo nicht verändert (HR 0,95; 95 % CI 0,84–1,07) (14).

4. Venöse Thrombosen

Bei 50-jährigen Frauen beträgt das Basisrisiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) etwa 5 Fälle pro 10.000 Frauenjahre. Dieses Risiko steigt auf etwa 15 Fälle im Alter von 60 Jahren an, bei Adipositas liegt das Basisrisiko um das 2- bis 2,5-Fache höher (8). Die vorliegenden Studiendaten zeigen unter einer oralen HRT einen Anstieg des relativen Risikos an (172, 173). In der WHI-Studie wurden bei Frauen bis 59 Jahre 2 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauenjahre berichtet (55). Im Mittel steigt das VTE-Risiko unter oraler ERT/HRT um den Faktor 1,5–2,5 an, wobei es im ersten Behandlungsjahr und insbesondere kurz nach Beginn einer HRT/ERT deutlich höher liegen kann (42, 172, 173, 185, 203). Auch unter HRT kommt es zu dem bekannten altersbedingten Risikoanstieg.

Das VTE-Risiko ist bei oraler Östrogengabe dosisabhängig (172), eine Dosissteigerung bei transdermaler Gabe erhöht das Risiko nicht. Es gibt Hinweise dafür, dass die einzelnen Gestagene das VTE-Risiko unterschiedlich beeinflussen (40, 42).

Bei einer positiven Eigen- oder Familienanamnese für Thrombosen steigt das VTE-Risiko bei oraler HRT um etwa das 8-Fache an (OR 8,0, 95 % CI 5,4–11,9) (41, 104, 173, 229). Daher sollte hier keine orale HRT verabreicht werden. Unter transdermaler ERT ist auch bei positiver Anamnese der Risikoanstieg deutlich kleiner oder nicht vorhanden (41, 173, 185). Ob eine transdermale HRT bei belasteter

Anamnese gestattet ist, bleibt umstritten. Eine Kohortenstudie bei 1.023 postmenopausalen Frauen mit Status nach VTE (173) beobachtete unter transdermaler ERT keinen Anstieg des Risikos für ein VTE-Rezidiv (HR 1,0; 95 % CI 0,4–2,4). Der Unterschied zwischen oraler und transdermaler Estrogengabe war signifikant.

Bei geeigneter Thromboseprophylaxe braucht eine HRT präoperativ nicht unterbrochen zu werden.

Unter Tibolon fand sich in 3 RCTs kein Anstieg des VTE-Risikos (11, 54, 117).

Unter der Gabe von SERMs gehören VTE zu den schwerwiegendsten negativen Nebenwirkungen, welche in ihrer Inzidenz mit denen einer oralen HRT vergleichbar sind. Die metabolischen Mechanismen, die zum Anstieg des VTE-Risikos unter SERMs führen, sind im Prinzip die gleichen wie diejenigen unter oraler Östrogeneinnahme.

5. Zerebrovaskuläre Insulte (CVI)

Ein leichter nichtsignifikanter Risikoanstieg für ischämische Hirninsulte wurde unter HRT sowohl in der WHI-Studie wie auch in der Nurses' Health Study beobachtet (87, 100). Bei Frauen bis 59 Jahre war dies in der WHI-Studie 1 zusätzlicher Fall pro 10.000 Frauenjahre (100). Das Risiko ist höher bei Frauen mit Bluthochdruck, Frauen > 60 Jahre und mit Übergewicht (137). Frauen mit spätem Beginn der HRT (> 10 Jahre nach der Menopause) wiesen unter HRT 25 Fälle von CVI pro 10.000 Frauenjahre auf, verglichen mit 10 Fällen unter Placebo (100). In der späteren Publikation der WHI von 2011 war unter einer Östrogen-Monotherapie mit 0,625 mg CEE über 5,9 Jahre in der Altersgruppe bis 59 Jahre das Risiko eines CVI gegenüber Placebo über die gesamte Beobachtungszeit nicht erhöht (125). Diese Daten werden durch Observationsstudien gestützt, die zeigen, dass Frauen nach präma-

turer Menopause durch eine Östrogen-therapie vor zerebrovaskulären Erkrankungen geschützt werden (190).

Neuere Daten aus der UK General Practitioner Database ergaben, dass eine niedrig dosierte transdermale HRT mit oder ohne Gestagenzugabe das Risiko eines ischämischen Hirninfarkts bei Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 79 Jahren nicht erhöht. Hingegen waren eine hochdosierte transdermale Therapie > 50 µg/Tag und alle Formen einer oralen HRT altersunabhängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert (185). Nach der NHS (87) und nach der UK General Practitioner Database (185) besteht auch bei oraler Östrogengabe in Bezug auf ischämische Hirninsulte eine Dosisabhängigkeit.

Gemäß der NHS (87) bestand für Frauen unter Östrogenen allein kein Risikoanstieg für CVI, jedoch erhöhte sich das Risiko unter der Gabe von CEE + MPA signifikant. In der Danish Nurse Study (141) stieg das Risiko für ischämische CVI bei normotonen Frauen weder unter Estradiol allein noch unter Estradiol + NETA an, doch erhöhte sich das RR bei Hypertonikerinnen unter ERT nichtsignifikant, unter HRT hingegen signifikant. Der Risikofaktor Hypertonie wird somit durch das Gestagen potenziert.

Tibolon

Für Tibolon bestand im Liberate-Trial (117) und in der UK General Practitioner Database (185) kein erhöhtes CVI-Risiko. Dagegen ergab die Lift-Studie bei älteren Frauen (mittleres Alter 68,25±5,2) einen signifikanten Anstieg der HR von 2,19 (95 % CI 1,14–4,23; p=0,02).

SERMs

Unter Raloxifen (60 mg/Tag) wurde im MORE-Trial bei Frauen mit Osteoporose (Framingham Stroke Risk Score (FSRS) bei 80 % < 13) außer bei Raucherinnen kein Anstieg an fatalen Schlaganfällen beobachtet (HR 0,57; 95 % CI 0,19–1,68) (157). Im RUTH-Trial bei Frauen mit einer kardiovas-

kulären Vorerkrankung bzw. einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einem mittleren Alter von 67 Jahren stieg die HR für fatale CVI auf 1,49 (95% CI 1,00–2,24; $p=0,02$) signifikant an (14). Der Risikoanstieg betraf nach dem FSRS nur die Studienteilnehmerinnen mit einem erhöhten Score (>13).

Demenz

Observationsstudien haben in der Vergangenheit Hinweise gegeben, dass bei einem perimenopausalen HRT-Beginn das Risiko einer Alzheimer-Demenz gesenkt werden kann (116, 259). Nunmehr ist die Cache County Study, eine prospektive Observationsstudie, unter diesem Aspekt reevaluiert worden (211). Die Daten weisen darauf hin, dass eine HRT, die innerhalb von 5 Jahren nach Einsetzen der Menopause begonnen und für mehr als 10 Jahre durchgeführt wurde, das Alzheimer-Demenz-Risiko signifikant reduziert (HR 0,63; CI 0,41–0,98). Bei späterem Beginn oder kürzerer Therapiedauer konnten weder positive noch negative Effekte diesbezüglich beobachtet werden. Allerdings fehlen zu dieser Thematik noch Daten auf dem Evidenzniveau von RCTs.

Dagegen gibt es keine Daten für eine günstige Wirkung einer HRT auf die vaskuläre Demenz. Nach dem WHIMS-Trial (215) könnte diese unter einer HRT sogar noch zunehmen.

Endometriumschutz

Eine langfristige Östrogen-Monotherapie steigert das Risiko für die Entstehung einer Endometriumhyperplasie oder gar für ein Endometriumkarzinom um das 8- bis 9-Fache (18, 247, 249). Daher sollten Frauen mit intaktem Uterus Gestagene in einer Transformationsdosis über mindestens 12 Tage pro Anwendungsmonat erhalten (80).

Im perimenopausalen Übergang können gelegentlich im Rahmen einer

Follikelpersistenz anhaltend hohe Estradiolkonzentrationen vorkommen und zu Menorrhagien führen. Dieser Fehlsteuerung kann durch zyklische Zugabe eines Gestagens in ausreichender Transformationsdosis und Länge entgegengewirkt werden (233, 247, 249). Die Einlage eines Levonorgestrel-IUDs kann ebenso dieses Problem beheben (179, 182, 251). Die orale oder transdermale Progesteronapplikation ist nicht ausreichend. Dabei bleibt ungeklärt, ob die Dosierung zu niedrig ist oder die hepatische Metabolisation des Progesterons zu rasch erfolgt (266). Dieses Problem kann durch eine ausreichend dosierte vaginale Applikation behoben werden.

Tibolon

Tibolon induziert weder endometriale Hyperplasien noch Endometriumkarzinome (11, 68, 127, 243).

SERMs

Die modernen SERMs Raloxifen und Bazedoxifen wirken am Endometrium antagonistisch.

Brustkrebsrisiko

Sexualhormone sind keine Onkogene. Sie können jedoch das Wachstum von hormonsensitiven Tumoren beschleunigen. Gestagene verstärken die östrogengeförderte Proliferation von Brustdrüsenzellen. Dies geschieht durch genomische Effekte, der Hochregulation von Wachstumsfaktoren und speziellen Signalwegen wie dem RANK/RANKL-System (84, 209). Zusätzlich werden bestimmte membranständige Rezeptoren, die bei Frauen mit Brustkrebs hochreguliert sind und die Gestagene bzw. auch Progesteronmetabolite hochspezifisch binden können, als Ursache für eine verstärkte Proliferation maligner Brustzellen angesehen. Dabei besitzen die verschiedenen Gestagene unterschiedliche Effekte auf die Brust (195, 225).

Der Anstieg des Brustkrebsrisikos unter einer HRT wird nur bei normalge-

wichtigen Frauen (BMI <25) und erst nach einer langfristigen Anwendung beobachtet. Bei übergewichtigen Frauen (BMI >30) ist das Risiko gegenüber normalgewichtigen per se um das 2,5-Fache erhöht (126, 156). Bei Übergewichtigen erhöht eine ERT das Risiko nicht weiter. Offensichtlich kommt es sogar zu einer Risikoreduktion (122, 204). Daher ist das Ergebnis in Studien zum Brustkrebsrisiko unter HRT abhängig vom Anteil der übergewichtigen Probandinnen. Der Anstieg des Körpergewichtes zwischen dem 18. Lebensjahr und dem Eintritt der Menopause ist ein belastbarer Indikator für ein höheres Brustkrebsrisiko. Eine prospektive Studie des NIH belegte, dass der gewichtsbedingte Risikoanstieg in dieser Altersklasse durch eine HRT verhindert werden kann (2).

In der WHI-Studie zeigte der Östrogen-Monoarm (mittlerer BMI: 30,1 kg/m^2), bei zuverlässiger Medikamenteneinnahme nicht unerwartet eine signifikante Abnahme des Brustkrebsrisikos, speziell für duktales Karzinome (226). Diese signifikante Risikoreduktion wurde 6 Jahre nach Beendigung der Medikationsphase (125) und wiederum in der bisher letzten Datenauswertung nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,8 Jahren (obere Grenze: 12,9 Jahre) bestätigt (5). Nach einer medianen Einnahmedauer von Estradiol über 7,1 Jahre war bei Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren das Brustkrebsrisiko signifikant reduziert (HR 0,61; 95% CI 0,47–0,79). Die Mortalität an Brustkrebs sank ebenfalls signifikant (HR 0,37; 95% CI 0,13–0,91). Dies wurde durch die europäische DOPS-Studie bei frühpostmenopausalen Frauen bestätigt (mittlerer BMI 25,2 kg/m^2) (206). Nach einer Beobachtungszeit von 16 Jahren mit Estradiol allein, davon 11 Jahre mit randomisierter Behandlung, betrug die HR 0,38 (95% CI 0,15–0,99).

Allerdings kann eine Adipositas nicht die einzige Erklärung für das verminderte Risiko unter Östrogenen sein,

da im WHI-Trial unter CEE-Monotherapie für das Brustkrebsrisiko auch in der Gruppe der Frauen mit einem BMI von $<25 \text{ kg/m}^2$ ein Trend zur Risikoreduktion besteht (HR 0,79; 95% CI 0,46–1,35) (5). Zudem zeigen prospektive Beobachtungsstudien, wie z. B. die Nurses' Health Study (44) unter ERT erst nach mehr als 15-jähriger Einnahme einen geringen Risikoanstieg (Einnahmedauer 15–19,9 Jahre: RR 1,18; 95% CI 0,95–1,48; BMI in 43,0% $>25 \text{ kg/m}^2$). Als mögliche weitere Erklärungen für dieses Verhalten wurden einerseits schützende Östrogenmetabolite vermutet (112, 158). Andererseits wird zwar durch Estradiol die Insulinsensitivität gesteigert, doch sinkt die Insulinkonzentration bei einer Estradiolbehandlung ab. Insulin ist eine der effektivsten tumorpromovierenden Substanzen des Körpers (91, 92, 130, 267). Beide Hypothesen bieten eine Erklärung für das reduzierte Brustkrebsrisiko im Estradiol-Monotherapiearm der WHI- und der DOPS-Studie und den späten Risikoanstieg in der NHS.

Unter einer kombinierten Östrogen/Gestagen-Gabe (6, 45, 47) blieb im WHI Trial das Risiko für Brustkrebs bei Frauen ohne vorherige Hormoneinnahme bis zu einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren unverändert (HR 1,02; 95% CI 0,77–1,36). Nach 6+ Jahren fand sich ein Trend für eine Risikozunahme (HR 1,24; 95% CI 0,75–2,05; p für Trend = 0,02) (6). Dieses minimal erhöhte Brustkrebsrisiko geht in den meisten Studien mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko für Brustkrebs einher (38, 65, 90, 206, 210, 253).

Einige Observationsstudien, z. B. E3N, weisen zwar auf unterschiedliche Risikoprofile der Gestagene hin, die auf ein geringeres Risiko unter mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron hinweisen. Doch sind diese Studien in sich teilweise widersprüchlich (72–74). Es ist deshalb bisher nicht erwiesen, dass verschiedene Östrogene und Gestagene ein unterschiedliches Risiko für Brustkrebs darstellen.

Das Brustkrebsrisiko ist nicht abhängig von der Art der Applikation (72, 73, 133, 145, 175, 208).

In einigen Staaten der USA kam es zu einem Rückgang der Brustkrebsinzidenz (49, 178, 184), der allerdings bereits vor 2002 begann. Ein Vergleich zwischen den USA und Europa ergibt stark divergierende Daten (71, 159). Trotz ähnlichem Rückgang der HRT wie in den USA fand sich in Ländern wie z. B. Finnland, England oder Norwegen im gleichen Zeitraum kein Abfall der Inzidenz an Brustkrebs. Es ist somit unwahrscheinlich, dass der Rückgang der HRT ein wesentlicher Faktor für das in Teilen der USA beobachtete Phänomen ist. Als andere Ursachen kommen eine verminderte Adhärenz an mammografische Screeningprogramme nach Absetzen der HRT, eine Änderung in der Lebensführung über die letzten 15–29 Jahre mit der Abnahme der Prävalenz von bestimmten Risikofaktoren oder eine vermehrte Einnahme risikosenkender Substanzen wie z. B. SERMs infrage.

Tibolon

Tibolon erhöht die mammografische Dichte der Brust signifikant weniger als eine klassische HRT (144). Nach einer Beobachtungsstudie und zwei randomisierten plazebokontrollierten Studien verändert Tibolon das Brustkrebsrisiko bei gesunden Frauen nicht (175). Bei älteren Frauen kann Tibolon 1,25 mg das lobuläre Mammakarzinomrisiko reduzieren (54). Andererseits erhöht Tibolon 2,5 mg/Tag das Rezidivrisiko bei Frauen mit behandeltem Mammakarzinom (117).

SERMs

SERMs vermindern das Risiko für ER-positive Mammakarzinome signifikant (s. oben).

Risiko für andere Karzinome

■ **Ovarialkarzinom**

Die publizierten Daten aus Beobachtungsstudien zum Risiko für ein Ovarialkarzinom im Zusammenhang mit

einer postmenopausalen Hormontherapie sind widersprüchlich. Einige Studien fanden keinen Risikoanstieg (115, 221), andere weisen vor allem bei einer Langzeitgabe einer HRT auf einen möglichen Zusammenhang hin (86, 258). Nach Lacey et al. (124) wird bis zu 10 Jahren kein erhöhtes Risiko gesehen, bei einer Therapiedauer von mehr als 10 Jahren steigt das Risiko unter HRT aber an. Zwei Metaanalysen berichten unter HRT und ERT über einen jährlichen 1,11-fachen (95% CI 1,02–1,21) bis 1,28-fachen (95% CI 1,18–1,40) Anstieg des Risikos, wobei das Risiko unter alleiniger Östrogengabe etwas höher liegt (86, 258). Im bisher einzigen RCT zu dieser Fragestellung, dem WHI-Trial, fanden sich 4,2 Fälle pro 10.000 HRT-Anwenderinnen pro Jahr und 2,7 Fälle pro 10.000 Frauen pro Jahr in der Plazebogruppe (Unterschied nicht signifikant; 7). Die NAMS stuft das möglicherweise mit einer ERT/HRT verbundene Risiko eines Anstiegs der Inzidenz von Ovarialkarzinomen als „selten“ bis „sehr selten“ ein, doch sollten Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko für Ovarialkarzinome über die Datenlage informiert werden (NAMS). Die Endocrine Society (197) und die IMS (231) halten fest, dass eine Langzeittherapie mit Östrogenen allein mit einem geringgradig erhöhten Risiko von 0,7 Fällen per 1.000 Frauen in 5 Anwendungsjahren assoziiert sein könnte, wogegen unter HRT ein noch kleineres oder kein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome gesehen wird.

■ **Karzinome von Zervix, Vulva und Vagina**

Für eine Veränderung des Risikos eines Karzinoms der Zervix, der Vulva oder der Vagina durch eine ERT/HRT liegen weder in der WHI-Studie noch in Kohortenstudien irgendwelche Hinweise vor.

■ **Kolorektale Karzinome**

In der BCDDP (111), einer großen Beobachtungsstudie, fand sich bei 56.733 Frauen, die über 15 Jahre beobachtet wurden, unter HRT ein Trend

für eine Risikoreduktion für kolorektale Karzinome (RR 0,78; 95 % CI 0,66–1,02). Diese Risikoabnahme hielt auch nach Absetzen der HRT über mehr als 5 Jahre an (RR 0,55; 95 % CI 0,32–0,99). Zu einem geringeren Rückgang kam es auch bei Frauen unter Östrogen-Monotherapie (RR 0,83; 95 % CI 0,70–0,99). Im WHI-Trial wurde im CEE+MPA-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Kolonkarzinome beobachtet (RR 0,56; 95 % CI, 0,38–0,81; p=0,003) (46). Hingegen fand sich im CEE-Monotherapie-Arm (187) nach 7,1 Jahren Follow-up kein Unterschied zwischen CEE- und Placebogruppe hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit an kolorektalen Karzinomen (RR 1,12; 95 % CI 0,77–1,63). Somit muss die protektive Wirkung im CEE+MPA-Arm nicht dem Östrogen, sondern dem Gestagen zugeschrieben werden. Bis heute gibt es keine Daten, die für nichtorale Therapieformen eine Schutzwirkung aufzeigt hätten.

■ **Lungenkarzinom**

Einerseits weisen Beobachtungsstudien auf eine Senkung des Risikos für Lungenkarzinome unter hormonaler Kontrazeption hin. Andererseits besitzen sogenannte „Non-small-cell“-Karzinome der Lunge Östrogenrezeptoren, deren Bedeutung unklar ist. Zurzeit kann aus diesen provisorischen Daten kein Schluss für eine allfällige klinische Bedeutung einer möglichen Beziehung zwischen Östrogenen und Lungenkarzinom gezogen werden (197).

■ **Gallenblasenkarzinom/-erkrankungen**

Unter ERT/HRT sind keine Veränderungen in der Inzidenz von Karzinomen der Gallenblase bekannt (197, 231). Hingegen berichten zwei RCTs, HERS (219) mit einem mittleren Alter von 68 Jahren und WHI (48) mit einem mittleren Alter von 63 Jahren, dass das Risiko für Cholezystitis, Cholelithiasis und Cholezystektomie unter einer oralen HRT (in beiden Fällen CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg täglich per os) signifikant ansteigt.

Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung einer HRT

■ **Dosierung**

Zur Hormontherapie können Estradiol, Estradiolester und konjugierte Östrogene dienen. Estriol hat in üblicher Dosierung keinen bzw. einen kaum nachweisbaren Effekt auf das Endometrium. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkungen in der HRT nicht indiziert.

Jede ERT/HRT sollte in der niedrigst möglichen Dosierung begonnen und entsprechend der Beschwerden angepasst werden. Die Dosisäquivalenz der verschiedenen Östrogene kann anhand der unten wiedergegebenen Tabelle der IMS abgeschätzt werden (24) (s. Tab. 2).

Die Dosierungen der Gels sind präparateabhängig und deshalb stark verschieden. Meist wird vom Hersteller nicht angegeben, wieviel E2 systemisch zugeführt wird. Im Allgemeinen entspricht die kleinste angegebene Doseinheit der systemischen Zufuhr von 25 µg Estradiol/Tag transdermal.

Bei kombinierter Behandlung wird die Dosierung der Gestagenkompo-

nente parallel zum Östrogen reduziert. Für Gestagene gibt es keinen Klasseneffekt! Das in den USA in allen großen Studien eingesetzte Medroxy-Progesteron-Acetat (MPA) schwächt in mehreren Organen die günstige Estrogenwirkung (z. B. kardiovaskuläres System, Brust, Psyche) und sollte daher wenn möglich nicht über längere Zeit verwendet werden. Einige andere Gestagene könnten sich metabolisch günstiger verhalten.

Ab 1–2 Jahren nach der Menopause kann auch Tibolon eingesetzt werden, das allerdings heute nur in einer Dosierung erhältlich ist (Tablette zu 2,5 mg). Dabei ist zu beachten, dass insbesondere die vielbeachtete Cummings-Studie in einer Dosierung von 1,25 mg/Tag durchgeführt wurde (54).

■ **Dauer**

Therapiebedürftige klimakterische Symptome können unter Umständen über Jahre auftreten. Für die Anwendungsdauer einer HRT gibt es deshalb keine fixe Grenze. Den Frauen steht die Option offen, von einer HRT solange zu profitieren, wie sie dies zur Behandlung ihrer klimakterischen Beschwerden benötigen, sofern sie sich der Risiken bewusst sind, die Indikation regelmäßig überprüft und

Dosisäquivalenz verschiedener Östrogene				
Östrogen	Dosis (mg)			
	hoch	standard	niedrig	sehr niedrig
mikrogenisiertes 17β-Estradiol per os	4,0	2,0	1,0	0,5***
Estradiolvalerat per os		2,0	1,0	
konjugierte Estrogene (CEE) per os*	1,25	0,625	0,30/0,45	
transdermales 17β-Estradiol Pflaster	100	50	25	14**

* CEE in der Schweiz nur durch internationale Apotheken zu beziehen
 ** nur in den USA als 14-µg-Pflaster erhältlich
 *** Entsprechend den neuen Empfehlungen kann diese sehr niedrige Östrogendosis bei oraler Applikation unter Beachtung der Knochendichte weiter auf 0,25 mg pro Tag reduziert werden.

Tab. 2: Anhand der Tabelle der IMS kann die Dosisäquivalenz der verschiedenen Östrogene abgeschätzt werden (nach 24)

die niedrigste wirksame Dosierung eingesetzt wird.

■ Anwendungsform

Besteht ein erhöhtes Thromboseisiko, so soll eine ERT/HRT transdermal und nicht peroral durchgeführt werden, da hier wegen des Fehlens des First-Pass-Effektes kein Anstieg des VTE-Risikos zu erwarten ist. Nach neueren Daten kann das Risiko für CVI bei einer niedrigdosierten transdermalen ERT/HRT (<50 µg Östradiol) stark gesenkt oder vermieden werden (s. oben). Auch bei bekannt erhöhtem Risiko für eine arterielle Hypertonie und bei Frauen mit einer gut eingestellten behandelten Hypertonie ist die transdermale Hormonsubstitution der peroralen vorzuziehen.

■ Sicherheit

Die Sicherheit einer HRT hängt entscheidend vom Alter ab („günstiges

Fenster“). Gesunde Frauen unterhalb von 50 Jahren sollten wegen der Sicherheit einer Hormoneinnahme nicht unnötig besorgt sein. Wie die obigen Ausführungen zeigen, ist der mögliche Nutzen einer HRT innerhalb des „günstigen Fensters“ hoch, die denkbaren Risiken sind klein. Kandidatinnen für eine HRT sollten darüber informiert werden, dass das nach den ersten 5 Einnahmejahren allenfalls mit einer HRT verbundene Brustkrebsrisiko mit weniger als 0,1% pro Jahr (<1,0 per 1.000 Frauen pro Einnahmejahr) klein ist und damit geringer als die Risikosteigerung durch im täglichen Leben häufige Faktoren wie regelmäßige Alkoholeinnahme oder Übergewicht (231).

Unabhängig von Risikoprofil und Behandlungsmodus sollte bei jeder HRT, die länger als 5 Jahre durchgeführt wird, eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung unter besonderer Berück-

sichtigung des Brustkrebsrisikos durchgeführt werden.

Literatur

bei den Autoren oder bei der Internet-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Joseph Neulen

Klinik für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jneulen@ukaachen.de

Literatur

zum Beitrag „10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt?“ von J. Neulen et al., FRAUENARZT 4/2013, S. 346–354.

- Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS and Clarkson TB: Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 10 (1990) 1051–1057.
- Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF: Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 167 (2007) 2091–2102.
- Albertazzi P: Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 10 (2007) Suppl 2, 115–120.
- Alraek T, Borud E, White A: Selecting acupuncture treatment for hot flashes: a Delphi consensus compared with a clinical trial. *J Altern Complement Med* 17 (2011) 33–38.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al.: Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13 (2012) 476–486.
- 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* 55 (2006) 103–115.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 290 (2003) 1739–1748.
- Archer DF, Oger E: Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 15 (2012) 235–240.
- Archer DF, Sturdee DW, Baber R et al.: Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 14 (2011) 515–528.
- Archer DF: Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 17 (2010) 194–203.
- Archer DF, Hendrix S, Ferency A et al.: Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 88 (2007) 866–878.
- Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC et al.: Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 911–918.
- Ayers B, Hunter MS: Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 15 (2012) 1–5.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al.: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355 (2006) 125–137.
- Battegay E et al.: Atherosklerose-Prävention – Diagnostik und Therapie von Risikofaktoren. 1. Aufl. Battagay E, Nosedà G, Riesen WH (Hrsg.) Hans Huber-Verlag, Bern, 2007.
- Benazzi F: Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 69 (2000) 280–283.
- Beral V, Banks E, Reeves G, Wallis M: Hormone replacement therapy and high incidence of breast cancer between mammographic screens. *Lancet* 349 (1997) 1103–1104.
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators: Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365 (2005) 1543–1551.
- Bergeron C, Nogaes FF, Rechberger T, Tatarchuk T, Zipfel L: Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 66 (2010) 201–205.
- Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE: Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecological Endocrinology* 26 (2010) 804–814.
- Birkhäuser M: Prävention der postmenopausalen Osteoporose: Erkennung von Risikopatientinnen und nicht-hormonale präventive Massnahmen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013 (in press).
- Birkhäuser M: Selektive Oestrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Therapeutische Umschau* 69 (2012) 163–172.
- Birkhäuser M: Depression und Oestrogene. *Gynäkologische Endokrinologie* 8 (2010) 82–88.
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11 (2008) 108–123.
- Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L et al.: Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 34 (2000) 17–23.
- Bonds DE, Lasser N, Qi L et al.: The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologica* 49 (2006) 456–468.
- Borrelli F, Ernst E: Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 66 (2010) 333–343.
- Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN et al.: Depressive Symptoms, Menopausal Status, and Climacteric Symptoms in Women at Midlife. *Psychosomatic Medicine* 63 (2001) 603–608.
- Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ et al.: Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 15 (2012) 12–20.
- Brace M, McCauley E: Oestrogens and psychological well-being. *Ann Med* 29 (1997) 283–290.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 165 (2005) 1582–1589.
- Brincaat MP, Muscat Baron Y, Galea R: Estrogens and the skin. *Climacteric* 8 (2005) 110–123.
- Brincaat MP: Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas*. 35 (2000) 107–117.
- Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL et al.: Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 103 (2007) (1–3) 267–272.
- Brown JN, Wright BR: Use of gabapentin in patients experiencing hotflashes. *Pharmacotherapy* 29 (2009) 74–81.
- Brownley KA, Hinderliter AL, West SG et al.: Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1052–1058.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A et al., for the Women's Health Initiative Investigators: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 165 (2005) 1976–1986.
- Bush TL, Whiteman M, Flaws JA: Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 98 (2001) 498–508.
- Calleja-Agius J, Brincaat MP: Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23 (2009) 121–127.
- Canonica M, Fournier A, Carcaillon L et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 (2010) 340–345.
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336 (2008) 1227–1231.
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G et al.: Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ES-THER study. *Circulation* 115 (2007) 840–845.
- Castelo-Branco C, Figueras F, Martinez de Osaba MJ, Vanrell JA: Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 29 (1998) 75–86.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA: Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 166 (2006) 1027–1032.
- Chlebowski RT; WHI Investigators: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 295 (2006) 1647–1657.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritzenbaugh C et al.: Estrogen plus Progestin

- and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 350 (2004) 991-1004.
47. 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* 289 (2003) 3243-3253.
 48. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al.: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 293 (2005) 330-339.
 49. Clarke CA, Glaser SL: Declines in breast cancer after the WHI: apparent impact of hormone therapy. *Cancer Causes Control* 18 (2007) 847-852.
 50. Clarkson TB: Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 14 (2007) 373-384.
 51. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD001405.
 52. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL: Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63 (2006) 385-390.
 53. Collins P et al.: Beurteilung und Management von kardiovaskulären Risiken bei der Frau - ein kurzer Leitfaden für GynäkologInnen. Editors: Proff. Peter Collins, Amos Pines, Martin Birkhäuser und Giuseppe Rosano für: European Society of Cardiologists, International Menopause Society and European Society of Hypertension. Cambridge Medical Publications, Worthing, West Sussex, UK, 2008.
 54. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al.: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 359 (2008) 697-708.
 55. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 292 (2004) 1573-1580.
 56. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P et al.: Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 15 (2012) 419-429.
 57. Davis SR: The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 9 (2002) 162-170.
 58. Delmas PD, Davis SR, Hensen S et al.: Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19 (2008) 1153-1160.
 59. Delmas PD, Genant HK, Crans GG et al.: Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 33 (2003) 522-532.
 60. De Luca AC, da Fonseca AM, Lopes CM, Bagnoli VR, Soares JM, Baracat EC: Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 14 (2011) 140-145.
 61. Dennerstein L, Lehert P, Koochaki PE et al.: A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20-70 years. *Menopause* 14 (2007) 688-696.
 62. Dennerstein L, Guthrie JR, ClarkMet al.: Apopulation-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 11 (2004) 563-568.
 63. Dennerstein L, Lehert P, Burger H et al.: Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 187 (1999) 685-691.
 64. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, Hyman G: Hormones & sexuality: effect of oestrogen and progestogen. *Obstet Gynaecol* 56 (1980) 316-322.
 65. Di Saia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H: Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 23 (2000) 541-555.
 66. DVO Leitlinie Osteoporose 2009. www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009
 67. Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H: Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for Middle-Eastern postmenopausal women. *Maturitas* 52 (2005) 52-59.
 68. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, et al.: Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 112 (2008) 653-659.
 69. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D: Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 13 (2010) 219-227.
 70. Eviö S, Pekkarinen T, Sintonen H et al.: The effect of hormone therapy on the health-related quality of life in elderly women. *Maturitas* 56 (2006) 122-128.
 71. Farmer R: Mitteilungen EMAS-Kongress 2009, London, in press.
 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* 114 (2005) 448-454.
 73. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 26 (2008) 1260-1268.
 74. 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* 27 (2009) 5138-5143.
 75. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, Carpenter JS, Anderson GL, Larson JC, Ensrud KE, Reed SD, Newton KM, Sherman S, Sammel MD, LaCroix AZ: Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 305 (2011) 267-274.
 76. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB: Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 63 (2006) 375-382.
 77. Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L: Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 103 (2004) 960-966.
 78. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs V, et al.: Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 51 (2005) 397-404.
 79. Frey BN, Lord C, Soares CN: Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause* Int 14 (2008) 123-128.
 80. Furness S, Roberts H, Majorbanks J, Lethaby A: Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15; 8: CD000402.
 81. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli E et al.: The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 10 (2007) 298-305.
 82. Gambacciani M: New HRT options for the treatment of menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Endocrine* 24 (2004) 231-238.
 83. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al.: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 37 (2006) 1583-1633.
 84. Gonzales-Suarez E, Jacob AP, Jones J, Miller R, Roudier-Meyer MP, Erwert R, Pinkas J, Branstetter D, Dougl WC: RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 468 (2010) 103-107.
 85. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N: Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Clin Oncol* 20 (2002) 42-51.
 86. Greiser CM, Greiser EM, Dören M: Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 13 (2007) 453-463.
 87. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K: Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 168 (2008) 861-866.
 88. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation. *J Women's Health* 15 (2006) 35-44.
 89. Grodstein F, Manson JAE, Colditz AC: A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 133 (2000) 933-941.
 90. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336 (1997) 1769-1775.
 91. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL, Kaplan RC, Harris TG, Howard BV, Wylie-Rosett J, Burk RD, Stricker HD: Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 101 (2009) 48-60.
 92. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, Peiris AN: Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 323 (2002) 140-145.
 93. Gutierrez-Lobos K, Wolf G, Scherer M et

- al.: The gender gap in depression reconsidered: the influence of marital and employment status on the female/male ratio of treated incidence rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 35 (2000) 202–210.
94. Guttuso Th. Jr.: Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 66 (2012) 333–343. 118.
 95. Hadji P, Lippuner K, Concin H, Scharla S, Birkhäuser M, Fahrleitner A, Finkenstedt G, Jakob FJ, Schwarz H, Stute P, Ziller V: Therapie der Osteoporose: Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) und neue Optionen. *Mineralstoffwechsel* 2012 (in press).
 96. Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK: Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxy-progesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 52 (2005) 264–276.
 97. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, Chin R, Lee DT: 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* 44 (2003) 207–214.
 98. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K: A doubleblind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 105 (1998) 904–911.
 99. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al.: Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 348 (2003) 1839–1854.
 100. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Criqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators: Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113 (2006) 2425–2434.
 101. Hess R, Colvin A, Avis NE, Bromberger JT, Schocken M, Johnston JM, Matthews KA: The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 15 (2008) 422–428.
 102. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH et al.: A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 β combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 24 (1996) 177–184
 103. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA: Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 287 (2002) 591–597.
 104. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM: Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebocontrolled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 84 (2000) 961–967.
 105. Holst J, Backstrom T, Hammarback S, von Schoultz B: Progestogen addition during estrogen replacement therapy – effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 11 (1989) 13–20.
 106. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al.: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166 (2006) 357–365.
 107. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH et al. Age at Natural Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 159 (1999) 1061–1066.
 108. Hunter MS: Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 12 (1990) 299–314.
 109. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P: The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999) 711–718.
 110. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE: Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 52 (1999) 303–307.
 111. Johnson JR, Lacey Jr JV, Lazovich D et al.: Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (2009) 196–203.
 112. Jordan VC, Ford LG: Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a „new“ biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 4 (2011) 633–637.
 113. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL: Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 52 (2005) 119–126.
 114. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV: A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 47 (2010) 729–735.
 115. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR et al.: Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 130 (1989) 1142–1151.
 116. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 48 (1997) 1517–1521.
 117. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M et al.: Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 10 (2009) 135–146.
 118. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group: Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 51 (2005) 21–28.
 119. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, et al.: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 1335–1339.
 120. Kramarow et al., Health, United States, 1999. National Center for Health Statistics 164 (1999) 167.
 121. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT: Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 292 (2004) 65–74.
 122. Kuhl H: Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51 (2005) 83–97.
 123. Kurian AW, Clarke CA, Carlson RW: The decline in breast cancer incidence: real or imaginary? *Curr Oncol Rep* 11 (2009) 21–28.
 124. Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schaller C: Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA [Erratum (2002) 288: 2544]* 288 (2002) 334–341.
 125. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al; WHI Investigators: Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 305 (2011) 1305–1314.
 126. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Olsson H, Berglund G: A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 103 (2003) 246–252.
 127. Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, Helmond FA; OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxy-progesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 1320–1327.
 128. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S: Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 50 (2005) 222–230.
 129. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer-Silverstein D, von Mühlen D; Hysterectomy, Oophorectomy, and Endogenous Sex Hormone Levels in Older Women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 645–651.
 130. 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* 15 (2004) 267–275.
 131. de Lauzon-Duillain B, Fournier A, Fabre A et al.: Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52 (2009) 2092–2100.
 132. Lethaby AE, Bown J, Marjoribanks J et al.: Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *The Cochrane Library* 2008, Issue 1.
 133. de Lignières B: Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 5 (2002) 229–235.
 134. de Lignières B, Vincens M: Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in post-menopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 4 (1982) 67–72.
 135. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce JRB, Le Gal M: Quality of life after the menopause: Influence of hormonal re-

- placement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994) 618–624.
136. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH et al.: Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 12 (1997) 806–812.
 137. Lobo RA: Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 10 (2007) Suppl 2, 27–31.
 138. Lock M: Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 10 (1986) 23–46.
 139. Lock M, Kaufert P: Menopause, local biologies, and cultures of aging. *Am J Hum Biol* 13 (2001) 494–504.
 140. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al.: The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 53 (2006) 226–233.
 141. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al.: Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 60 (2003) 1379–1384.
 142. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al.: Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 27 (2009) 2831–2837.
 143. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA et al.: Mayo clinic and north central cancer treatment group hot flash studies. *Menopause* 15 (2008) 655–660.
 144. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G: Digitized assessment of mammographic breast density – effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 70 (2011) 361–364.
 145. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O: Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 113 (2009) 65–73.
 146. Maciocia G: *Obstetrics and Gynecology in Chinese Medicine*. Churchill Livingstone, New York 1998.
 147. 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* 349 (2003) 523–534.
 148. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al.: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356 (2007) 2591–2602. *Int J Epidemiol* 35 (2006) 731–738.
 149. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al.: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47 (2004) 1175–1187.
 150. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al.: Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96 (2004) 1751–1761.
 151. Meyers BS: Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 5 (1997) 97–106.
 152. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, Yaffe K: Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 49 (2004) 124–133.
 153. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O: Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 302 (2009) 298–305.
 154. Morgan ML, Rapkin AJ, Biggio G et al.: Neuroactive steroids after estrogen exposure in depressed postmenopausal women treated with sertraline and asymptomatic postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health* 13 (2010) 91–98.
 155. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF: Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 66 (2005) 774–780.
 156. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13 (2002) 741–751.
 157. Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, et al.: Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism: a randomized controlled trial in postmenopausal women with or at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 40 (2009) 147–155.
 158. Mueck AO, Seeger H: 2-Methoxyestradiol-biology and mechanism of action. *Steroids* 75 (2010) 625–631.
 159. Mueck AO, Wallwiener D: Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 48 (2007) 812–817.
 160. Muscat-Baron Y, Brincat MP, Galea R, Callej N: Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climacteric* 10 (2007) 314–319.
 161. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R, Callej N: Intervertebral disc thickness in treated and untreated postmenopausal women. *Hum Reprod* 20 (2005) 3566–3370.
 162. NAMS POSITION STATEMENT: The 2012 Hormone Therapy Position Statement Estrogen of The North American Menopause Society. *Menopause* 19 (2012) 257–271.
 163. NAMS 2011 ISOFILAVONES REPORT: The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 18 (2011) 732–753.
 164. Nathorst-Böös J, Wiklund I, Mattson LA et al: Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72 (1993) 656–660.
 165. Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith ME, Humphrey L: Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med* 151 (2009) 703–715.
 166. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L: *Nonhormonal therapies* 167. NIH, *Chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC, May, 1992.
 168. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, Birkhaeuser MH, von Mauw E, Mulder RJ, Schultz WC: Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 12 (2009) 114–121.
 169. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J et al.: Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized activecontrolled trial. *J Sex Med* 5 (2008) 646–656.
 170. Obermeyer CM: Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000, 7:184–192.
 171. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT: Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 168 (1993) 772–780.
 172. Olié V, Canonico M, Scarabin PY: Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 127 (2011) Suppl 3, S26–29.
 173. Olié V, Plu-Bureau G., Conard J et al.: Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 18 (2011) 488–493.
 174. Olson MB, Bairey Merz C, Shaw LJ et al.: Hormone replacement, race and psychological health in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Women's Health* 13 (2004) 325–332.
 175. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S: Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 115 (2008) 169–175; discussion 175.
 176. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E: Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 10 (2007) 120–131.
 177. Pae CU, Mandelli L, Han C, Ham BJ et al.: Oestradiol levels influence on the cognitive function during antidepressant treatments in postmenopausal women with major depressive disorder? A comparison with pre-menopausal women. *Neuro Endocrinol Lett* 29 (2008) 500–506.
 178. Patani N, Jouhra F, Mokbel K: Changes in breast cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (2008) 742.
 179. Peled Y, Perri T, Pardo Y et al.: Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an adjunct to estrogen for the treatment of menopausal symptoms – a review. *Menopause* 14 (2007) 550–554.
 180. Petretta M, Gostanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M: Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 138 (2010) 25–31.
 181. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, Mustonen M, Salmimen K, Ylikorkala S; Indivina 321 Study Group: Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 13 (2007) 116–123.
 182. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H,

- Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T: Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 109 (2002) 136–144.
183. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L et al.: Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 41 (2007) 338–343.
184. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al.: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356 (2007) 1670–1674.
185. Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S: Hormone replacement therapy and the risk of venous thrombo-embolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 8 (2010) 979–986.
186. Ries et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996, National Cancer Institute, 1999.
187. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L et al.: Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women’s Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (2008) 2609–2618.
188. Rittié L, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ: Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 144 (2008) 1129–1140.
189. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ et al.: Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 16 (2009) 15–23.
190. Rocca WA, Shuster LT, Brown RD: Could estrogen protect younger menopausal women from stroke? *Expert Rev Neurother* 12 (2012) 363–365.
191. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE et al.: Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 15 (2008) 1050–1059.
192. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al.: Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 7 (2006) 821–828.
193. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297 (2007) 1465–1477.
194. Rotem C, Kaplan B: Phyto-female complex for the relief of hot flashes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 23 (2007) 117–122.
195. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H, Mueck AO: Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 15 (2012) 467–472.
196. Ryan J, Burger HG, Szoeki C et al.: A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 16 (2009) 509–517.
197. Santen RJ et al.: Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metabolism* 95 (2010) Suppl 1, S1–S66.
198. Sarrel PM: Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynaecol* 180 (1999) S319–324.
199. Sarrel PM: Sexuality and Menopause. *Obstet Gynecol* 75 (1990) (Suppl) S26–S35.
200. Sator P-G, Sator MO, Schmidt JB et al.: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric* 10 (2007) 320–334.
201. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Hönigsmann H: The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 39 (2001) 43–55.
202. 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* 19 (2004) 791–804.
203. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group: Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362 (2003) 428–432.
204. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283 (2000) 485–491.
205. Schei B, Guthrie JR, Dennerstein L et al.: Intimate partner violence and health outcomes in mid-life women: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health* 9 (2006) 317–324.
206. Schierbeck LL, Rejnmark L, Landbo et al.: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 345 (2012) e6409.
207. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Rocca CA, Murphy JH, Rubinow DR: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 183 (2000) 414–420.
208. Schneider C, Jick SS, Meier CR: Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 12 (2009) 514–524.
209. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, Kenner L, Pospisilik JA, Lee HJ, Hanada R, Joshi PA, Aliprantis A, Glimcher L, Pasparakis M, Khokha R, Ormandy CJ, Widschwendter M, Schett G, Penninger JM: Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progesterin-driven mammary cancer. *Nature* 468 (2010) 98–102.
210. Schuetz F, Diel IJ, Pueschel M, von Holst T, Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C: 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* 196 (2007) 342.
211. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, Corcoran C, Tschanz J, Norton M, Munger R, Welsh-Bohmer K, Zandi PP; For the Cache County Investigators: Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 79 (2012) 1846–1852.
212. Sherwin BB: The Impact of different dosis of estrogen and progesterin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72 (1991) 336–343.
213. Sherwin BB, Gelfand MM: Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 151 (1985) 153–160.
214. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearson P, Kakos N, O’Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R: Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 13 (2006) 770–779.
215. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289 (2003) 2651–2662.
216. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al.: Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 65 (2010) 161–166.
217. Siddle NC, Fraser D, Whitehead MI et al.: Endometrial, physical and psychological effects of post-menopausal oestrogen therapy with added dydrogesterone. *Br J Obstet Gynaecol* 97 (1990) 1101–1107.
218. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL et al.: Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis Int* 23 (2012) 351–363.
219. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK et al.: Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 135 (2001) 493–501.
220. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR: Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 20 (2005) 1514–1524.
221. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, Ness RB: Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 86 (2002) 118–123.
222. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD: Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 19 (2004) 1994–1999.
223. Stadberg E, Mattsson 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* 76 (1997) 442–448.
224. Stahl SM: Whydrugs and hormones may interact in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 62 (2001) 225–226.
225. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mitchell DR Jr.: Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocr Rev* (2012) Dec 13.
226. 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* 295 (2006) 1647-1657.
227. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Perzynski T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 67 (2010) 227-232.
228. Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E: Depression, Estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 45 (2004) 445-447.
229. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al.: Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 112 (2005) 3495-3500.
230. Studd J, Pany N: Are oestrogens useful for the treatment of depression in women? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 63-71.
231. Sturdee DW, Pines A on behalf of the International Menopause Society (M. Brincat, L. Cardozo, T. J. de Villiers, M. Gambacciani, A. A. Gompel, V. W. Henderson, C. Kluff, R. A. Lobo, A. H. MacLennan, J. Marsden, R. E. Nappi, N. Panay, J. H. Pickar, D. Robinson, J. Simon, R. L. Sitruk-Ware and J. C. Stevenson): Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 14 (2011) 302-320.
232. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group: Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 13 (2010) 509-522.
233. Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E; CHOICE Study Investigators: Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 11 (2008) 63-73.
234. Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, Seven A, Aral Y. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011;29:27-31.
235. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM: Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 13 (2006) 917-925.
236. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, Scanlan JM, Chapko MK, Visser S, Sanders JE: Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 16 (1998) 3148-3157.
237. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, Ausmanas MK: 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* 52 (2005) 35-51.
238. Turnstall-Pedoe H: Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 351 (1998) 1425-1427.
239. Ulrich L, Naessen T, Elia D et al.: Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 μ g in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 13 (2010) 228-237.
240. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW et al.: Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 347 (1996) 714-718.
241. Vogel VG: Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets* 12 (2011) 1874-1887.
242. Villaseca P: Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 15 (2012) 115-124.
243. Völker W, Coelingh Bennink HJ, Helmond FA: Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 4 (2001) 203-208.
244. Walsh JME, Pignone M: Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 291 (2004) 2243-2252.
245. Wagner JD, Clarkson TB, St. Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR: Estrogen and Progesterone Replacement Therapy Reduces Low Density Lipoprotein Accumulation in the Coronary Arteries of Surgically Postmenopausal Cynomolgus Monkeys. *J Clin Invest* 88 (1991) 1995-2002.
246. Wassertheil-Smolter S, Hendrix S, Limacher M et al.: Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 289 (2003) 2673-2684.
247. Weiderrpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 353 (1999) 1824-1828.
248. Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, Dietert SE, Liff JM, Daling JR: Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 68 (1982) 95-98.
249. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, O'Brien K, Campbell MJ, Vessey MP, Bragg AJ: Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 325 (2002) 239.
250. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, Meade TW; WISDOM team: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomized controlled trial. *BMJ* 21 (2008) 337.
251. Wildemeersch D, Pyllyser K, de Weyer N et al.: Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. *Maturitas* 57 (2007) 205-209.
252. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA: Quality of life of postmenopausal women on a regimen of trans-dermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 168 (1993) 824-830.
253. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr.: Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 7 (1996) 449-457.
254. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288 (2002) 321-333.
255. Writing group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 273 (1995) 199-208.
256. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 288 (2002) 2123-2129.
257. Zethräus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand RT: The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Brit J Obstetr Gynaecol* 104 (1997) 1191-1195.
258. Zhou B, Sun Q, Cong R et al.: Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 108 (2008) 641-651.
259. Zweifel JE, O'Brien WH.: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 22 (1997) 189-212. [Erratum 22 (1997) 655]
260. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD: Complementary and alternative Therapies for the management of menopause related symptoms. *Arch Intern Med* 166 (2006) 1453-1465.
261. Board of IMS, Pines A, Sturdee DW, Birkhaeuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N: IMS update recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 10 (2007) 181-194.
262. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB, Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 290 (2003) 1729-1738.
263. Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, Welker W, Walker JB: Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy* 26 (2006) 104-114.
264. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR: Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 22 (2007) 1791-1797.
265. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RDet al.: Alendronate and estrogen-progestin in the long term prevention of bone loss: four year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 131 (1999) 935-942.
266. Fitzpatrick LA, Good A: Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 72 (1999) 389-397.
267. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hartwick W, Hoffma B, Hood N: Insulin like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. *Breast cancer Res Treat* 74 (2002) 65-76.