

Anwendungsdauer nicht willkürlich beschränken

Menopausale Hormontherapie – neue Erkenntnisse

Aufgrund der heute vorliegenden Daten ist die Wirksamkeit einer menopausalen Hormontherapie (MHT) zur Therapie klimakterischer Symptome unbestritten. Neu ist 2015, dass die MHT bei postmenopausalen Frauen unter dem Alter von 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause („günstiges Fenster“) wieder eine Therapie der ersten Wahl zur Prävention von Fragilitätsfrakturen ist. Zusammen mit gesunder Ernährung, ausreichender körperlicher Aktivität und dem Minimieren des Sturzrisikos trägt die MHT signifikant zur Reduktion von Fragilitätsfrakturen bei. Seit diesem Jahr ist zudem neu von allen grossen internationalen und nationalen Fachgesellschaften die Erkenntnis offiziell anerkannt, dass es nicht notwendig und bei gegebener Indikation auch nicht sinnvoll ist, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken. Dieser Bruch eines der grossen Tabus der Jahre 2002-2012 ergibt sich aus dem heutigen Wissen, dass bei einer gesunden Frau der Nutzen einer individualisierte MHT die Risiken überwiegt. Jede MHT sollte jährlich reevaluiert werden.



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

„guter Evidenz“ werden alle qualitativ soliden Studien verstanden, deren Studienanlage und -population mit der Realität unserer täglichen Praxis übereinstimmen und deren Resultate daher auf unsere Patientinnen übertragbar und anwendbar sind. Dazu gehören auch solide Beobachtungsstudien wie die Nurses' Health Study (NHS), die Daten aus der UK's General Practice Research Database (GPRD) und die neueren französischen Studien (EPIC/ESTHER/E3N). Zu diesem Umdenken führte vor allem die dank der WHI-Studie gewonnene Erkenntnis, dass das mittlere Alter bei Beginn einer MHT, eine vorhandene Adipositas und vorbestehende Krankheiten wie arterielle Hypertonie oder Diabetes für die individuelle Nutzen-Risiko-Balance entscheidend sind. Diese Überlegungen sind bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen an der WHI-Studie unterschätzt worden.

Die Resultate fielen deshalb zum Teil ungünstig aus. Beobachtungsstudien liegen im absoluten Evidenz-Ranking v.a. wegen bestimmter Biases hinter den RCTs, entsprechen aber oft unseren eigenen Patientinnendaten besser. Dennoch wurden, gestützt auf die WHI-Studie als grösstem RCT zur MHT, in den meisten älteren Empfehlungen die Risiken über- und der Nutzen unterbewertet. Die Berücksichtigung der gesamten Evidenz ist vor allem bei der Beurteilung von Nutzen und Risiken der transdermalen im Vergleich zur peroralen Hormongabe unverzichtbar, insbesondere hinsichtlich des Thromboembolie- und Schlaganfallrisikos. Dazu existieren bis heute keine aussagekräftigen RCTs.

Der neue Expertenbrief berücksichtigt die letzten Internationalen Empfehlungen, vor allem den „Global Consensus“ (1), die Empfehlungen der Internationalen Menopausengesellschaft (IMS, 2), die je-

Weiterhin gelten für die Menopausale Hormontherapie (MHT) folgende drei grundlegenden Punkte:

- 1. Bei menopausalen Estrogenmangel-Beschwerden bleibt die MHT die wirksamste Behandlung. Zur Behebung von vegetativen Symptomen wie vasomotorische Beschwerden und Schlafstörungen ist oft eine niedrigere als die früher übliche mittlere Dosierung ausreichend (Tab. 1). Frakturdaten und Langzeitdaten zu kardiovaskulären und onkologischen Nutzen und Risiken einer niedrig-dosierten Therapie fehlen aber noch.
- 2. Jede MHT muss optimal an die persönliche und die Familienanamnese, die aktuelle Klinik und die Ergebnisse allfälliger relevanter Untersuchungen zu persönlichen Risikofaktoren angepasst sein. Bei frühem Beginn nach der Menopause überwiegt der Nutzen die Risiken einer individualisierten MHT in mittlerer und niedriger Dosierung und kann bei gesunden Frauen als sicher eingestuft werden kann.
- 3. Bei vorzeitiger primärer Ovarialinsuffizienz muss eine MHT eingeleitet und zumindest bis zum mittleren Alter der natürlichen Menopause fortgeführt werden.

Warum ein neuer Expertenbrief der Schweizer Gynäkologen zur MHT?

Seit 2010 sind zahlreiche entscheidende neue Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der MHT gewonnen worden. Zudem wurde die vorhandene ältere Evidenz neu gewichtet. „Evidenz-basierte MHT“ bedeutet, dass die besten auf unsere Population übertrag- und anwendbaren Studien beizuziehen sind. „Gute Evidenz“ stammt somit nicht allein aus RCTs wie dem WHI-Trial oder der Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). Unter

TAB. 1	Bezeichnung der verwendeten Estrogendosierungen (in der Schweiz erhältliche Dosierungen; Bioäquivalenz nicht untersucht):			
	Hoch	Mittel	Niedrig	Ultra-niedrig
Mikronisiertes 17β Estradiol (per os, mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiol-Valerat (per os, mg)		2,0	1,0	0,5
Transdermales - 17β Estradiol Pflaster (µg)	100	50	25	[14 (nur USA*)]
- 17β Estradiol Gel (mg)		ca. 1,0-1,5	ca. 0,5-0,75	
Konjugierte equine Estrogene (per os, mg)*	1,25/0,9**	0,625	0,3/0,45	

° Zulassung nur für Osteoporoseprävention (nur in USA erhältlich)
 * in der Schweiz nicht auf dem Markt
 ** nur in den USA erhältlich

nigen der Endocrine Society (4) und der Europäischen Menopause and Andropause Society (EMAS, 5) sowie für den deutschsprachigen Raum die Standortbestimmung des Zürcher Gesprächskreises (3, 5). Zur Zeit liegen keine gültigen deutschen S3-Richtlinien und keine offiziellen französischen Empfehlungen vor.

Das Online-Literaturverzeichnis umfasst in den Zitaten 1-10 internationale und nationale Empfehlungen sowie Reviews, danach weitere Empfehlungen und die wichtigste Originalliteratur.

In der nachfolgenden Vorstellung des Expertenbriefs sind die Evidenzlevel jeweils in runden Klammern angegeben.

Was ist im Expertenbrief der SGGG 2015 neu?

Neu sind in diesen Empfehlungen die nachfolgenden beiden Erkenntnisse aufgenommen worden:

1. Die MHT ist zur Frakturprävention eine Methode der ersten Wahl

Grundlagen:

Der Einsatz der MHT zur Prävention von Fragilitätsfrakturen muss immer im Rahmen einer umfassenden Strategie erfolgen (Tab. 2) (22, 23).

Im WHI-Trial ist eine MHT zur Prävention von Osteoporosebedingten Frakturen auch bei jüngeren Frauen mit nicht erhöhtem Fraktur-Risiko wirksam, sicher und kosteneffektiv (NNT=7) (1-7, 24-26). Das osteoporosebedingte Frakturrisiko sinkt bei mittlerer Dosierung an allen Lokalisationen nach RCTs und Metaanalysen signifikant um 25-40% (24-27) (Tab. 3; Ia-Ib, IIb). Die absolute Senkung des Frakturrisikos beträgt in der WHI minus 51 Fälle per 10000 Frauenjahre (FJ) für CEE+MPA resp. minus 61 Frakturen per 10000 FJ für CEE allein (8) (Ib). Die Anzahl von Studienteilnehmerinnen unter CEE-Monotherapie resp. unter CEE+MPA, bei denen eine Fraktur über eine Periode von 5 Jahren verhindert wurde, umfasst 27.1 resp. 21.8 Frauen.

TAB. 2	Allgemeine Alters-unabhängige Massnahmen zur Frakturprävention:
	<ul style="list-style-type: none"> • Erhalt der Mobilität • Vermeiden von Stürzen (cave Tranquillizer, Antidepressiva, Schlafmittel!) • Korrektur von Ernährungsdefiziten: Zufuhr pro Tag von mindestens <ul style="list-style-type: none"> - 1000mg Calcium (wenn möglich, mit der Nahrung) - 800-2000 IE Vitamin D (beim älteren Menschen höher) - 1 g/kg Körpergewicht Protein • verantwortungsvoller Umgang mit Genussmitteln (Rauchen, Alkohol)

TAB. 3	Relatives Frakturrisiko unter MHT in der WHI-Studie (HR; 95% VI*)	
	CEE+MPA ¹	CEE allein ²
Hüftfrakturen	0,67 (0,47-0,96)	0,65 (0,45-0,94)
Wirbelfrakturen	0,65 (0,46-0,92)	0,64 (0,44-0,93)
Vorderarm	0,71 (0,59-0,85)	0,58 (0,47-0,72)
Frakturen total	0,76 (0,69-0,83)	0,71 (0,64-0,80)

CEE = konjugierte equine Estrogene, MPA=Medroxyprogesteron-Azetat
 *Hazard Ratio; 95% Vertrauensintervall

1) Cauley JA, Robbins J, Zhao Ch et al. Effects of Estrogen plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. The Women's Health Initiative Randomized Trial, JAMA 2003; 290: 1729-1738
 2) Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of Vonjugated Equien Estrogen on Risk of Fracture and BMD in Postmenopausal Women With Hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative Rando-mized Trial. J Bone Miner Res 2006; 21: 817-828

Da eine MHT zum Erhalt von Höhe und Turgor der Zwischenwirbelscheiben beiträgt (Ib), wird das Risiko von Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper dank deren erhaltener „Stossdämpferfunktion“ weiter gesenkt (28-30). Eine MHT ist daher gerade auch bei asymptomatischen Frauen zur Prävention von Fragilitätsfrakturen nach allen neuen Empfehlungen eine Therapie der ersten Wahl (1-7).

Einzig der Dachverband Osteologie (DVO) berücksichtigt dies in seinen letzten Leitlinien von 2014 (23) noch nicht, obwohl die Therapieeffizienz der vom DVO empfohlenen Alternativen wie Bisphosphonate, Denosumab oder Teriparatid bisher nur bei älteren Frauen (im Mittel >65 Jahre) mit bereits mässig bis stark erhöhtem Risiko belegt ist (31).

Einige Gestagene (z. Bsp. Norethisteron) können die günstige Wirkung der Estrogene verstärken (31).

In mittlerer Dosierung (2mg 17β-Estradiol (E2) peroral/Tag, 50 µg E2 transdermal/Tag, 0,625mg CEE peroral/Tag; Tab. 1) ist eine MHT zur Fraktursenkung in der späten Postmenopause gleich wirksam wie Bisphosphonate (32).

Wirkung niedriger Dosierungen:

Auch niedrig- und ultraniedrig-dosierte MHT-Präparate beeinflussen den Knochen im Durchschnitt günstig (33-35). Allerdings fehlen Frakturdaten, so dass v.a. bei ultraniedriger Dosierung nach 2-3 Jahren eine Therapiekontrolle der Knochendichte mittels DXA angezeigt ist (1-7).

Langzeitdaten mit niedrigen und ultraniedrigen Estrogen-Dosierungen fehlen auch hinsichtlich des Einflusses auf das Herz-Kreislauf-System und auf das Krebsrisiko.

Prä-mature Ovarial-Insuffizienz:

Bei vorzeitiger Menopause ist die Knochendichte signifikant erniedrigt und das Frakturrisiko erhöht (1, 2, 36, 37). Auch das relative Risiko (RR) von koronaren Herzkrankheiten steigt signifikant bis um das 2,5-Fache an (37, 38).

Eine systemische MHT in mittlerer Dosierung (2 mg E2 per os /Tag oder 50 µg E2 transdermal/Tag) kann ein erhöhtes Frakturrisiko verhindern (IIb, III) und das koronare Risiko signifikant senken (II, III) (37). Die Fortführung der MHT wird mindestens bis zum Durchschnittsalter der natürlichen Menopause empfohlen.

Besteht ein weiterer Schutz nach Absetzen der MHT?

Die frakturpräventive Wirkung einer MHT nimmt nach Therapieende im Vergleich zur Interventionsphase ab, sie besteht aber im WHI-Trial nach dem Ende der MHT im CEE + MPA-Arm signifikant und im CEE-Arm nicht-signifikant über die gesamte weitere kumulative Beobachtungszeit von 13 Jahren fort. Die absolute Risikosenkung beträgt nach 13 Jahren minus 5 resp. minus 2 Fälle pro 10000 FJ (8). Dies wird durch 4 placebo-kontrollierte Studien bestätigt: das Risiko bleibt bis zu 15 Jahre nach Absetzen der MHT für die Wirbelsäulenfrakturen und für alle Frakturen signifikant erniedrigt (39). Die Number Needed to Treat (NNT) zur Verhinderung einer Fraktur beträgt 7 (39).

Fortsetzung der MHT nach dem 60. Altersjahr:

Eine individualisierte MHT kann zur Fraktur-Prävention über das 60. Lebensjahr hinaus fortgesetzt werden (s. oben) (1, 2, 7) (IV).

Beginn einer Frakturprävention in der späteren Postmenopause:

Der Beginn einer MHT zum alleinigen Zweck der Prävention von Frakturen nach dem 60. Lebensjahr wird derzeit nicht empfohlen (1, 2, 7) (IV).

Fraktursenkende Wirkung von Tibolon und von SERMs

Tibolon senkt bei Frauen über 60 Jahren signifikant das Risiko von vertebrealen und nichtvertebrealen Frakturen (40) (Ib). Raloxifen

und Bazoxifen verbessern die Knochenmineraldichte und senken das Risiko für Wirbelkörperbrüche signifikant (31) (Ib).

Vorgehen bei manifester Osteoporose:

Bei manifester Osteoporose (mit Fraktur) ist eine spezifische Behandlung erforderlich (Ib; IIb), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. Estrogene können den günstigen Effekt nicht-hormonaler Methoden verstärken (31).

2. Die Anwendungsdauer einer MHT soll nicht willkürlich beschränkt werden

Damit wird ein Dogma aus den Jahren 2002-2012 revidiert. Den entsprechenden internationalen Stellungnahmen von 2013 (1, 2) haben sich im Frühjahr 2015 die European Menopause and Andropause Society (EMAS, 5) und als letzte im Sommer 2015 die North American Menopause Society (NAMS, 9) angeschlossen.

Der Entscheid über eine Fortführung der MHT soll jährlich anlässlich einer ärztlichen Kontrolle erfolgen. Diese umfasst eine gynäkologischer Untersuchung, die Aktualisierung der Eigen- und der Familienanamnese, die Erfassung allfälliger subjektiver klimakterischer Beschwerden und individueller Risiken wie VTE, CVI, ischämische Herzkrankheit und Brustkrebs. Sie ist allenfalls durch gezielte Labor- und bildgebende Untersuchungen zu ergänzen. Eine Kontrolle der BMD mittels Densitometrie (DXA) empfiehlt sich alle 2-3 Jahre bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko, fraglicher Compliance und niedrig-dosierter MHT. Dazu gehört auch ein Gespräch über Lebensstil und Lebensqualität sowie die Festle-

gung von Strategien zur Vermeidung oder Reduktion chronischer Krankheiten (2, 5-7), in dem die individuellen langfristigen Vorteile und Risiken der gewählten Dosierung und Verabreichungsmethode einer MHT gegenüber denjenigen nicht-hormoneller Therapien abgewogen werden. Die Option einer individualisierten MHT bleibt eine persönliche Entscheidung, die soweit als möglich die Wünsche der Patientin mit berücksichtigt.

Was wird im Expertenbrief 2015 bestätigt?

Einsatz beim klimakterischen Syndrom

MHT ist die wirksamste Therapie bei subjektiven Beschwerden.

Bei vasomotorischen Beschwerden und urogenitaler Atrophie ist die individualisierte MHT altersunabhängig die wirksamste Therapie (1-7, 10-12) (Ia). Ihren grössten Nutzen besitzt sie innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause. Oft ist eine niedrigere als die früher übliche mittlere Dosierung (Tab. 1) zur Behebung von vegetativen Symptomen wie vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen, Schweissausbrüche) und Schlafstörungen ausreichend (4-6, 8) (Ib).

Eine MHT bessert gleichzeitig auch andere Symptome des Estrogenmangels (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Leistungsfähigkeit, Störungen der Sexualität), so dass die Lebensqualität erhalten bleibt (1-7, 10, 14-16, 47) (Ia, Ib). Orale Estrogene antagonisieren das postmenopausale Androgenübergewicht (6, 10) (Ib, IIb).

Durch Rehydratisierung und verbesserte Kollagenbildung werden Haut und Schleimhäute günstig beeinflusst. Dennoch ist die

altersabhängige Gewichtszunahme bei Frauen unter MHT geringer als bei solchen ohne MHT (17) (Ib).

Estrogene bei symptomatischer vaginaler Atrophie

Bei symptomatischer vaginaler Atrophie (Trockenheit, Juckreiz, Fluor, Dyspareunie, vaginale Infektionen) ist die vaginale niedrig dosierte Estrogentherapie der systemischen MHT überlegen und daher vorzuziehen (18-21) (Ib). Vaginale Estrogene reduzieren die Inzidenz von rezidivierenden Harnwegsinfektionen (18-21) (Ib). Bei vaginaler (ultra-)niedrig dosierter Estrogentherapie ist kein Gestagen zur Endometriumprotektion erforderlich (1, 2, 18) (IV).

Lokal-vaginale und systemische MHT reduzieren die Symptomatik der hyperaktiven Blase, nicht aber diejenige der Stressinkontinenz (18, 21) (Ib).

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Kardiovaskuläre Risikofaktoren werden sowohl oral als auch transdermal durch eine MHT vermindert (Ia, Ib). Estrogene senken arteriellen Blutdruck und Insulinresistenz und verringern das Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Ib, IIb). Dadurch bessert sich z.B. ein gestörtes Lipid-Profil und das metabolische Syndrom; atheromatöse Veränderungen der Arterienwand werden verlangsamt (41-44) (Ib).

Das „günstige Fenster“: Die koronare Morbidität und Mortalität wird nach allen RCTs und Beobachtungsstudien bei postmenopausalen Frauen gesenkt, die vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahren mit einer Estrogen-Monotherapie in mittlerer Dosierung beginnen (8, 45, 46, 48-51, 53, 79)

(Tab. 4). Danach kann der Beginn einer MHT bei bereits atheromatös veränderten Koronarien das kardiovaskuläre Risiko v.a. bei Frauen >70 Jahre erhöhen (8, 45, 46, 48-49, 51-53, 79). Der Einsatz einer MHT zur sekundären Prävention und bei bestehender symptomatischer koronarer Herzkrankheit ist kontraindiziert (1-7) (IV).

Rolle der Gestagene: Bestimmte Gestagene wie MPA können den günstigen Estrogen-Effekt abschwächen (8), andere wie Norethisteron-Acetat (NETA) (50), Dydrogesteron, Dienogest und mikronisiertes Progesteron scheinen dies weniger oder nicht zu tun (2, 3, 5, 6) (IV). Leider fehlen dazu grosse prospektive randomisierte direkte Vergleichsstudien.

Die alleinige *primäre kardiovaskuläre Prävention* ist keine Indikation für eine MHT (IV).

VTE- und CVI-Risiko:

Bedeutung der transdermalen Verabreichung

Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE; 33-37) und ischämischer Schlaganfälle (CVI) steigt ohne und mit oraler MHT altersabhängig an (Ib). Für VTE und CVI gibt es kein "günstiges Fenster" (54-57).

Ischämische Schlaganfälle:

Das absolute Risiko von CVI ist bei Frauen < 60 Jahren in der WHI-Studie mit 1-2 Fällen auf 10000 Frauenjahre und ebenso in den grossen Beobachtungsstudien gering. Ein CVI unter MHT ist somit bis zu 60 Jahren selten (55-59) (Ib-III).

Danach kann unter oraler MHT das CVI-Risiko Signifikanz erreichen (33-40) (Ib). Dieser zusätzliche Risiko-Anstieg lässt sich

durch Ausschluss von Patientinnen mit vorbestehenden Risikofaktoren für CVI vermeiden (56, 60-62) (Ib).

Oral versus transdermal: Unter transdermaler MHT in niedriger bis mittlerer Dosierung ist das Risiko geringer als unter oraler MHT (59) (Iib, III).

Venöse thromboembolische Ereignisse:

Bei jüngeren Frauen ist das absolute Risiko an VTE klein (35-44 Jahre: 3-5 VTE pro 10000 Frauenjahre; bei 50 Jahren: ca. 50 VTE/10000 Frauenjahre). Das VTE-Risiko ist mit ansteigendem Alter, Übergewicht, Rauchen, Immobilisierung und Thrombophilie positiv assoziiert (54, 62-70) (Ib-III).

Oral versus transdermal: Unter oraler MHT beträgt in der Gruppe der 50-59-Jährigen das zusätzliche VTE-Risiko mit CEE+MPA 11 und mit CEE allein 4 Fälle pro 10000 Frauenjahre (WHI-Studie; 8, 62, 63) (Ib). Das Risiko ist in den ersten Monaten nach Therapiebeginn am höchsten und sinkt danach ab (Ib-III). Unter niedrig bis mittel dosiertem transdermale E2 (bis zu 50 µg E2/Tag) steigt das Risiko nicht an (Frauen <60 Jahre) (65-74) (Iib, III).

Bedeutung des Gestagens: Anwendungsdauer, Art und Dosierung des Gestagens können in Kombination mit Estrogenen das VTE-Risiko beeinflussen. Unter mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron scheint das Risiko geringer zu sein als unter synthetischen Gestagenen, die sich zudem je nach Typ unterschiedlich auswirken (71-75) (Ib-III).

Brustkrebsrisiko

Sexualsteroid sind keine Karzinogene, sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen (76, 77).

Estrogen-Monotherapie:

Die WHI-Studie zeigte unter CEE-Monotherapie bis zum Ende der kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren kein erhöhtes Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken oder zu sterben (Tab. 4) (8, 25, 78, 79, 81).

In der WHI-Studie wird bei hysterektomierten Frauen unter CEE allein das Brustkrebsrisiko und die Brustkrebsmortalität in der Interventionsphase (7-7,4 Jahre) nicht-signifikant reduziert (8). Nach total 11,8 Studienjahren wird die Reduktion des Risikos, an invasivem Brustkrebs zu erkranken, mit minus 5 Fällen und nach der maximalen kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren mit minus 7 Fällen auf 100000 FJ signifikant (8, 81) (Ib). Allerdings lag der mittlere BMI der WHI-Studienpopulation bei 30,1 kg/m² (±6,15); rund die Hälfte der WHI-Teilnehmerinnen waren übergewichtig oder adipös.

Adipositas könnte das basale Brustkrebsrisiko erhöhen und dadurch den zusätzlichen Effekt einer CEE-Gabe auf das Brustkrebs-Risiko beeinflussen. Somit dürfen die Brustkrebs-Daten der WHI-Studie unter CEE allein nicht unesehen auf jüngere normalgewichtige Frauen extrapoliert werden. In DOPS (50) und NHS (51, 80) finden sich bei normalgewichtigen Frauen unter Estrogenen allein bis zu einer kumulativen Beobachtungsdauer von 16 resp. 19 Jahren weder eine Risikoabnahme noch ein Risikoanstieg für Morbidität von und Mortalität an Brustkrebs (Ib, Ib, und Iib). Bei einer Therapiedauer ≥ 20 Jahre wurde in der NHS bei normalgewichtigen

TAB. 4 Kumulative Nutzen und Risiken unter CEE allein			
Kumulative 13-Jahres-Daten [§] aus der Gruppe der 50-59-Jahre alten Teilnehmerinnen am Women's Health Initiative Trial* unter alleiniger Gabe oralen konjugierten equinen Estrogenen (CEE)			
	Hazard Ratio	95% Vertrauensintervall	Absolute Veränderung per 1000 Frauen-Jahre
Koronare Herzkrankheit	0.65	0.44-0.96	- 11
Herzinfarkt ^{1,2}	0.60	0.39-0.91	- 11
- Diabetes mellitus ^{1,2} (neu aufgetreten)	0.66	0.93-1.12	- 10
Frakturen (Schenkelhals) ¹	0.91	0.72-1.15	- 2
Schlaganfall	0.96	0.60-1.55	- 1
Lungenembolie	1.06	0.52-1.11	+ 1
Brustkrebs	0.76	0.52-1.11	- 7
Alle Karzinome	0.80	0.64-0.99	- 18
Totale Mortalität	0.78	0.59-1.03	- 12

*WHI-Daten: Manson et al. JAMA 2013; 310: 1353-68
 § Die kumulativen Daten erfassen alle Ereignisse, die während der Interventions- und der Postinterventionsphase beobachtet wurden.
¹ Gesamtkollektiv (Subanalyse nach Altersgruppen nicht möglich)
² selbstberichtet

M. Birkhäuser 2015®

(jedoch nicht bei übergewichtigen und adipösen) Frauen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet (80) (Iib, III).

Bedeutung der Gestagen-Komponente:

Die WHI-Studie hat bei Erst-Anwenderinnen einer kombinierten MHT (CEE+MPA) in den ersten 5,6 Jahren nach Behandlungsbeginn kein erhöhtes Brustkrebs-Risiko gefunden (82). Danach beginnt das Risiko anzusteigen (Ib). Nach einer kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren wurden unter CEE+MPA 9 Fälle mehr pro 10000 Frauenjahre mit invasivem Brustkrebs beobachtet als in der Kontrollgruppe (8) (Ib). Dagegen steigt in DOPS unter E2 + NETA (Norethisteronazetat) das Mamma-Ca-Risiko innerhalb der Beobachtungszeit von 16 Jahren nicht an (50) (Ib).

Die zum Estrogen zusätzlich verabreichte Gestagenkomponente bestimmt somit das Brustkrebsrisiko massgeblich mit. Das Ausmass des Risikoanstiegs hängt von der Anwendungsdauer und vom Gestagentyp ab (Ib, III). Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron könnten in Kombination mit oralem oder perkutanem E2 mit einem niedrigeren Risiko verbunden sein als synthetische Gestagene (83-87) (III).

Bedeutung der Lebensführung:

Gemäss der IMS ist der mögliche Risikoanstieg unter MHT gesamthaft gesehen klein (<0,1 % pro Jahr) und entspricht einer geschätzten Inzidenz von <1.0 pro 1000 Frauen pro Anwendungsjahr (2). Er liegt deutlich unter demjenigen bei häufigen Lebensstil-Faktoren wie reduzierter körperliche Aktivität, Übergewicht und übermässigem Alkohol-Konsum (1, 2, 4) (Ia, Ib, Iib).

MHT nach Brustkrebs:

Daten zur Sicherheit einer MHT bei Brustkrebs-Überlebenden fehlen. Eine MHT wird nach Mammakarzinom nicht empfohlen. Sie kann aber bei inakzeptabler Lebensqualität und Versagen therapeutischer Alternativen nach Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen erwogen werden (1, 2, 7) (IV).

Wirkung auf Zentralnervensystem: möglicher Nutzen bei M. Alzheimer

Die Langzeit-Konsequenzen einer in der Peri- oder frühen Postmenopause begonnenen MHT für Kognition und Demenz sind noch weitgehend unbekannt. Ein früher Beginn dürfte eher günstig sein,

wegen sich eine spät (> 65 J.) begonnene MHT auf die Kognition ungünstig auswirken könnte (88-92) (Ib, IIB).

Eine um die Menopause begonnene und bis zu 10 Jahren weitergeführte MHT könnte mit einem verminderten Risiko für M. Alzheimer verbunden sein (93-96) (IIB-III).

Endometriumkarzinom:

Sicherheit durch intrauterine Gestagengabe

Frauen mit Uterus müssen zum Endometrium-Schutz systemisch ein Gestagen oder mikronisiertes Progesteron in Transformationsdosis erhalten (bei zyklischer Gabe mindestens 12 Tage/Mt) (4, 97-99) (Ib). Alternativ kann eine intrauterine Gestagenspirale (20 mcg LNG/Tag) eingesetzt werden (100, 101) (III).

Eine MHT mit einer Gestagengabe nur alle 3 Monate (sog. Langzyklus) bietet keinen optimalen endometrialen Schutz (4, 6) (III).

Tibolon verändert das Risiko für Endometriumhyperplasien oder -karzinome nicht (102) (Ib).

Ovarial-Karzinom

In den älteren epidemiologischen Metaanalysen, Fallkontroll- und Kohorten-Studien entspricht das einer Gabe von E allein zuschreibbare zusätzliche Risiko einer Ovarial-Ca-Erkrankung 0,6 Frauen per 1000 pro 5 Einnahmejahre. Unter E+P verändert sich das Risiko nicht signifikant (4, 103-105) (IIB, III). Im WHI-Trial liegen nur Daten für CEE+MPA vor, die mit einem der MHT zuschreibbaren zusätzlichen Ovarial-Ca-Risiko von 0,75 Frauen per 1000 pro 5 Einnahmejahre oder 0,25 Frauen pro Jahr keine signifikante Veränderung zeigen (8, 98) (Ib). In den Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer kann bei mangelhafter Datenbasis ein absolutes Risiko von circa 1 per 10000 Frauen pro Anwendungsjahr mit einer Basisrate von 1,2 per 1000 per 5 Jahre und einem absoluten Zusatzrisiko von 0,55 per 1000 per 5 Jahre errechnet werden (107, 108) (III). Das Risiko für Frauen von 60-64 Jahren ist niedriger als für solche zwischen 50-54 Jahren (106-108).

Senkung der Gesamtmortalität

Estrogen-Monotherapie: Meta-Analysen, RCTs einschliesslich der WHI-Daten und Beobachtungsstudien bestätigen übereinstimmend mit CEE allein bei Frauen innerhalb des "günstigen Fensters" eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (Tab. 4) (8, 48, 50, 79, 81, 115-119) (Ia, Ib, IIB).

Nach 13-jähriger resp. 16-jähriger Beobachtungszeit in zwei RCTs (WHI, DOPS) ist neben der Gesamtmortalität auch die kardiale Mortalität und die Mortalität an Mamma-Ca signifikant niedriger (8, 50, 118) (Ib).

Estrogen+Gestagen: Mit CEE + MPA bleibt innerhalb des „günstigen Fensters“ die Gesamtmortalität im Vergleich zum Placebo-Arm unverändert (4, 8, 115) (Ia, Ib, IIB).

Unter E2+NETA (50) sinkt die Gesamtmortalität nicht-signifikant ab (Ib).

Was bleibt unverändert?

Keine neuen Erkenntnisse liegen zu folgenden Aspekten vor:

Für **Karzinome von Zervix, Vulva und Vagina** liegen weiterhin keine Hinweise für eine Veränderung des Karzinom-Risikos durch eine MHT vor (1, 2, 4, 98) (Ib, IIB, III)

Endometriose: Die Wirkung einer MHT auf eine bekannte Endometriose wurde nicht systematisch untersucht. Ein Status nach

Endometriose ist aber keine Kontraindikation gegen eine fix-kombinierte MHT (IV) (4).

Kolon-Karzinom: In der WHI-Studie und in der BCDDP-Studie findet sich unter oraler kombinierter CEE+MPA-Gabe, nicht aber unter oraler CEE-Monotherapie, eine signifikante Reduktion an Kolon-Karzinomen (4, 8 109-112) (Ib, III). Eine transdermale MHT senkt die Inzidenz von Colon-Ca nicht (109) (III).

Lungenkarzinom: Es besteht weiterhin keine epidemiologische Evidenz für eine Veränderung des Karzinom-Risikos durch eine MHT (4, 8) (Ib, III)

Gallenblase: Unter MHT sind keine Veränderungen in der Inzidenz von Karzinomen bekannt. Hingegen steigt bei oraler (aber nicht transdermaler) MHT das Risiko von Cholelithiasis und Cholezystektomien an (4, 8, 113, 114) (Ib, III).

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern

Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Take-Home Message

- ◆ NEU: Die MHT ist eine Therapie der ersten Wahl zur Prävention von Fragilitätsfrakturen. Auch bei Frauen von 50-59 Jahren mit niedrigem Risiko ist sie wirksam, sicher und kosteneffektiv (NNT = 7). Sie senkt das osteoporosebedingte Frakturrisiko an allen Lokalisationen signifikant um 25-40% (Ia-Ib).
- ◆ NEU: Die Anwendungsdauer einer MHT soll nicht willkürlich beschränkt werden. Eine individualisierte MHT in mittlerer und niedriger Dosierung kann bei gesunden Frauen als sicher eingestuft werden kann.
- ◆ Die MHT ist die wirksamste Therapie bei subjektiven klimakterischen Beschwerden. Oft ist bei vegetativen Symptomen wie vasomotorische Beschwerden und Schlafstörungen eine niedrigere als die früher übliche mittlere Dosierung ausreichend (Ib).
- ◆ Bei symptomatischer vaginaler Atrophie ist die vaginale niedrig dosierte Estrogentherapie der systemischen MHT überlegen (Ib). Bei vaginaler (ultra-)niedrig dosierter Estrogentherapie ist kein Gestagen zur Endometriumprotektion erforderlich (IV).
- ◆ Risiken und Nutzen einer MHT bei Frauen während der menopausalen Uebergangszeit und der früheren Postmenopause unterscheiden sich von jenen bei älteren Frauen in der späteren Postmenopause (Ia, Ib, IIB). In der Altersgruppe von 50-59 Jahren ("günstiges Fenster") überwiegt der Nutzen über die Risiken (Ia, Ib, IIB):
 - ▶ unter alleiniger Estrogengabe sinkt das kardiovaskuläre Risiko. Unter Estrogen+Gestagen-Gabe bleibt es unverändert
 - ▶ auch für M. Alzheimer besteht vermutlich ein "günstiges Fenster" für Estrogene
 - ▶ in der WHI-Studie mit hohem mittlerem BMI sinkt unter alleiniger Estrogengabe das Brustkrebs-Risiko, in andern Studien mit normalgewichtigen Frauen bleibt es bis zu einer Therapiedauer von 16-19 Jahre unverändert
 - ▶ das Brustkrebsrisiko steigt bei Erstanwenderinnen einer Estrogen+Gestagengabe bis zu einer Therapiedauer von 5,6 Jahren nicht an
 - ▶ durch eine transdermale Verabreichung des Estrogens kann der altersabhängige Anstieg des CVI- und VTE-Risikos vermindert oder vermieden werden
 - ▶ Typ und Anwendungsdauer des Gestagens scheint die Nutzen-/Risiko-Bilanz mitzubestimmen. Der Endometriumschutz ist durch eine intrauterine Abgabe des Gestagens gewährleistet.

Literatur:

1. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–204.
2. de Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *CLIMACTERIC* 2013;16:316–337.
3. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B et al. 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? *J Gynäkol Endokrinol* 2013;23(4):6-19.
4. Santen RJ et al. 2010. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* 2010; 95, Suppl. 1: S1-S66.
5. Neves-e-Castro N, Birkhaeuser M, Samsioe G et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81: 66-92.
6. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler C.J, Wiegatz I und Wildt L. Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause, November 2014 (Frauenarzt, 2015 im Druck)
7. Expertenbrief der SGGG No 28. Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT) (2015), (www.sggg.ch/ im Druck, 2015)
8. Manson JA, Chlebowski RT, Stefanick ML. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
9. The North American Menopause Society Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. *The North American Menopause Society (NAMS)*. *Menopause* 2015;22(7):1
10. Birkhäuser M. Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause (2. vollständig überarbeitete Auflage). UNI-MED Verlag AG Bremen - London – Boston 2013; ISBN 978-3-8374-2181-2191
11. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291:1610–1620.
12. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V Oral Estrogen and combined Estrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes (COCHRANE Review). Copyright © 2008. Issue 1. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd <http://www.thecochranelibrary.com>
13. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, Larsen S, Arce JC. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998;1:219–228.
14. 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* 2005;52:119-126.
15. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. Quality of Life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824-830.
16. Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen J. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo-controlled study. *Maturitas* 2006;17:295-271.
17. Writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199–208.
18. Sturdee DW and Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *CLIMACTERIC* 2010;13:509-522.
19. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.
20. Suckling J, Lethaby A, Kennedy S. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001 500, 2006.
21. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–727.
22. Vorstand SVGO; Birkhäuser M, Ammann P, Ferrari S, Häuselmann H, Kraenzlin ME, Krieg M-A, Lippuner K, Meier C, Theiler R, Rizzoli R, Uebelhart D, Wimpfheimer C. Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Behandlung Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose SVGO/ASCO (2010). http://www.svggo.ch/content/documents/SVGO_Empfehlungen2010_V19April2010.pdf Zugriff: 09.07.2010
23. Für die Arbeitsgruppe: J. Pfeilschifter und F. Thomasius (Koordinatoren). DVO Leitlinie Osteoporose (2014). http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014 Zugriff: 12.12.2014
24. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–1738.
25. Anderson GL and Limacher M, for the Womens' Health Initiative Steering Committee Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
26. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817–828.
27. Wells G, Tugwell P, Shea B et al. A Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529–539.
28. Muscat-Baron Y, Brincaat M, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc thickness in treated and untreated postmenopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:3566-3570.
29. 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* 2004;19:1994–1999.
30. Gambacciani M. The importance of estrogens for the cartilage and the intervertebral disk. *Gynäkologische Endokrinologie*, 2015;1:22-27
31. Birkhaeuser M. Primary Prevention of Fragility Fractures in Postmenopausal Women (Part 1): General Prevention and Primary Prevention by MHT Ref. *Gynecol Obstet* 2014;16:79-110.
32. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720–726.
33. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):479-488.
34. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007;22:1791–1797.
35. McClung et al. Osteoporosis prevention by low-dose regimens; presented at the ASBRM, San Francisco, PDI/III/USA 1998
36. Ohta H, Makita K, Komukai S and Nozawa S. Bone resorption versus estrogen loss following oophorectomy and menopause. *Maturitas* 2002;43:27-33.
37. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS et al. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-166.
38. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15–23.
39. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–735.
40. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women (LIFT). *N Engl J Med* 2008;359:697–708
41. Mercurio G, Zoncu S, Piano D et al. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 1998 Aug;11(8 Pt 1):909-13.
42. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al. Effect of Estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175–1187.
43. Bonds DE, Lasser N, Qi L et al. The effect of conjugated equine Estrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:456-468.
44. 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'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52:2092–2100.
45. Writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199–208.
46. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006;166:357-65.
47. Syrialia K, Roth-Roemer SL, Abrams JR et al. Prevalence and Prediction of Sexual Dysfunction in Long-Term Survivors of Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1998;16: 3148-3157.
48. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.
49. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al.: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–2602.
50. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
51. Grodstein F, Manson JE, Stampfer KJ. Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation. *Journal of Women's Health* 2006;15:35-44
52. Clarkon TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-384.
53. Hodis HN, Collins P, Mack WJ and Lind Schierbeck L. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric* 2012;15:217–228
54. Heit JA, Silversen MD, Mohr DN et al. Risk factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Population-based Case-Control Study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
55. Lobo RA: Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.
56. 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 conju-

- gated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–2434.
57. 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* 2008;168:861–866.
 58. Wassertheil-Smoller 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* 2003;289:2673–2684.
 59. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:2519–2525.
 60. 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* 2003;60:1379–1384.
 61. 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* 2009;40:147–155.
 62. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40–43
 63. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–1580.
 64. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 3:S26–29.
 65. Olié V, Plu-Bureau G, Conard E et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488–493.
 66. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ et al. Prospective Study of exogenous hormones and the risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348(9033):983–987.
 67. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8:979–986
 68. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–1231.
 69. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G et al.: Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071–3078.
 70. 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 administration. *Circulation* 2005;112:3495–34500.
 71. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362(9382):428–32.
 72. Canonico 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 ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845.
 73. Canonico 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* 2010;30:340–345.
 74. Canonico M, Oger E, Conard J et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among women: differential impact of hormone therapy by route of administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259–1265.
 75. Archer DF, Oger E: Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012;15:235–240.
 76. Schneider HPG, Mueck AO and Kuhl H. Presidential comment on IARC Monographs Program on Carcinogenicity of combined Hormonal Contraceptives and Menopausal Therapy. *CLIMACTERIC* 2005;8:311–316
 77. Kuhl H and Schneider HPG. Progesterone – promoter or inhibitor of breast cancer. *CLIMACTERIC* 2013;16 (Suppl):54–68.
 78. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–1657.
 79. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JA et al. Health Outcomes After Stopping Conjugated Equine Estrogens Among Postmenopausal Women With Prior Hysterectomy A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305–1314.
 80. 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* 2006;166:1027–1032.
 81. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine Estrogen 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*. 2012;13:476–486.
 82. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al.: Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–115.
 83. de Lignières B: Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002;5:229–235.
 84. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–454.
 85. 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* 2008;26:1260–1268.
 86. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F: Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–5143.
 87. Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S: Hormone replacement therapy use and variations
 87. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A et al. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. *PLOS One* November 1, 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0078016
 88. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM et al. Increased risk of cognition impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;569:1074–1083.
 89. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE et al.: Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050–1059.
 90. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: Clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Research* 2011;1379:188–198.
 91. 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* 2003;289:2651–2662.
 92. Carey E, Gleason CE, N. Maritza Dowling N, Whitney Wharton W et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLOS Medicine* 2015 | DOI:10.1371/journal.pmed.1001833;1–25.
 93. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al. Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. 2002;288:2123–2129.
 94. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. For the Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology*. 2012;79:1846–1852.
 95. Henderson V, Benke KS, Green RC et al, for the MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–105.
 96. Henderson V. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience*. 2006;138(3):1031–1039.
 97. The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women The nPostmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1996;275:370–375.
 98. Anderson GI, Judd HI, Kaunitz AM et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecological Cancers and Associated Diagnostic Procedures The WHI Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1739–1748.
 99. Fitzpatrick LA, Good A: Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999;72:389–397.
 100. 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* 2007;14:550–554
 101. Wildemeersch D, Pyllyer K, de Wever N et al.: Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. *Maturitas* 2007;57:205–220.
 102. 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* 2007;88:866–878.
 103. Increased Ovarian Cancer Risk Associated With Menopausal Estrogen Therapy Is Reduced by Adding a Progestin, Pearce CL et al, *Cancer* 2009;115:531–539.
 104. Beral V, Reeves G, Green J, Bull D, for the Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703–1710.
 105. Mørch LS1, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009 Jul 15; 302(3):298–305.
 106. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; published online Feb 13
 107. Gompel A, for the IMS. Ovarian Cancer risk and MHT, comment on the publication from V.Beral et al. 2015 (in press).
 108. IMS. Statement from Dr. Rodney Baber, President IMS re the recent report on ovarian cancer risk associated with HRT usage published in The Lancet, 13th February 2015. http://www.imsociety.org/pdf_files/comments_and_press_statements/ims_press_statement_13_02_15.pdf
 109. Johnson JR, Lacey Jr JV, Lazovich D et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 196–203.

110. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–582.
111. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:880–888.
112. Newcomb PA, Storer BE Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst [Erratum 1995;87:1416]* 1995;87:1067–1071.
113. 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* 2001;135:493–501.
114. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al.: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330–339.
115. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
116. Parker WH, Feskanich D, Broder MS et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-716.
117. Grodstein F., Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-1775.
118. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:933-941.
119. Sarrel PM, Nijke Y, Vinante V et al. Mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess death among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013;103:1563-1568.