

Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie

# HRT – was gilt für die Allgemeinpraxis?

**Die neuesten Daten zur Hormonersatztherapie zeigen zusammen mit solide analysierten älteren Untersuchungen: Unter einer früh nach der Menopause begonnenen HRT sind bei Frauen mit einer klaren Indikation der Nutzen gross und die Risiken klein.**

In den Jahren 2010 und 2011 wurden von drei grossen internationalen Gesellschaften Empfehlungen zur Hormongabe nach der Menopause erlassen, der North American Menopause Society (NAMS, 1), der Endocrine Society (2) und der International Menopause Society (IMS, 3). Die 3 Statements stimmen in ihrem Aussagen gut überein.

Nach den gegenüber einer alleinigen Estrogengabe (ERT) und einer kombinierten Hormonersatztherapie (HRT) zu euphorischen 1990er-Jahren trat nach der ersten inkompletten Publikation der „Women’s Health Initiative Study“ im Jahre 2002 (WHI-Studie) eine massive Gegenreaktion ein, die vom wissenschaftlichen Gehalt dieser ersten Daten her nicht gerechtfertigt war: Bereits 2004 zeigten zusätzliche Daten der gleichen Studie, dass die Gesamtproblematik komplexer ist, als dies 2002 dargestellt worden war. In der WHI-Studie, einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), gehörte der Nutzen einer HRT auf deren klassische Hauptindikation, die vasomotorischen Symptome, nicht zu den Studienzielen. Dementsprechend waren symptomatische Patientinnen von der WHI-Studie ausgeschlossen, was das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen ansteigen liess: Es liegt mehr als 10 Jahre über demjenigen einer typischen HRT-Beginnerin. Die „Nurses’ Health Study“, eine grosse solide Beobachtungsstudie, entspricht dagegen von ihrer Altersstruktur her unserem Praxiskollektiv. Bereits 2004 stellte deshalb Jacques Rossouw, der Koordinator der WHI-Studie, fest: „The Nurses’ Health Study might be right and the WHI Study might be wrong, or vice versa“.

Tabelle 1 zeigt die heute in der Schweiz auf dem Markt verfügbaren Dosierungen der verschiedenen Oestrogene, der SERMs und von Tibolone, auf die sich die folgende Zusammenstellung bezieht.

## Aktueller Wissensstand 2011

**Klimakterisches Syndrom:** In allen drei internationalen Empfehlungen (1-3) bleibt die positive Wirkung von Estrogenen auf das klimakterische Syndrom als wirksamste Behandlungsmethode vasomotorischer Beschwerden unbestritten.

**Frakturprävention:** Ebenfalls unbestritten ist die signifikante Verminderung des Frakturrisikos durch eine ERT/HRT, wie dies durch die WHI prospektiv belegt worden ist (Tab. 2) (4, 5). Die osteoprotektive Wirkung der klassischen HRT, der SERMs und von Tibolone wird von allen drei Gesellschaften anerkannt (1-3). Die Indikation für eine ERT/HRT ist vor allem dann klar gegeben, wenn gleichzeitig Osteoporose-Risikofaktoren (siehe [www.svg.ch](http://www.svg.ch)) und subjektive Estrogenmangelsymptome vorliegen. Als weiterführende Literatur sei auf den Uebersichtsartikel von P. Hadji et al. (6)



Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser  
Basel

verwiesen. Bei vorzeitiger Menopause (vor dem 40. Altersjahr) und früher Menopause (vor dem 45. Altersjahr) besteht eine absolute Indikation zum Beginn einer ERT/HRT.

**Kardiovaskuläres Risiko:** Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos unter ERT/HRT setzt sich bei allen drei Statements (1-3) die Annahme eines „Window of Opportunity“ durch, eines „günstigen Fensters“ für das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen (CVD). Die Nurses’ Health Study und die absoluten Zahlen der WHI sind in ihrer Aussage deckungsgleich (7-9): eine früh nach der Menopause begonnene HRT erhöht das kardiovaskuläre Risiko nicht. In der WHI beträgt die Hazard Ratio für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) bei einem Beginn der Hormongabe innert 10 Jahren seit der Menopause 0,76 (Vertrauensintervall 0,50-1,16). Absolut gesehen erkrankten 6 Frauen weniger auf 10.000 an einer CVD (8).

Bei gesunden Frauen besteht ein Trend zu einer Senkung des Erkrankungsrisikos. Eine früh begonnene HRT senkt die mit CVD verbundene Insulinresistenz (1-3). **Thromboembolisches Risiko:**

TAB. 1 Hormon-Ersatz-Therapie				
Einteilung verschiedener in der Schweiz registrierter Hormon-Präparate nach ihrer Gruppenzugehörigkeit und Dosierung				
<b>1. Klassische Hormonersatztherapie (HRT)</b>				
	<b>Hoch</b>	<b>Standard</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Ultra-niedrig</b>
Konjugierte equine				
Estrogene (mg)*	1.25	0.625	0.3/0.45	
Mikronisiertes				
17β-Estradiol (mg)	4.0	2.0	1.0	(0.5**)
Estradiol-Valerat (mg)		2.0	1.0	
Transdermales***				
17β-Estradiol (mcg)	100	50	25	***
* in der Schweiz registriert, aber zur Zeit nicht erhältlich ** Registrierung geplant *** transdermales 17-beta-Estradiol ist als Patch oder als Gel erhältlich; niedrigere Dosierungen durch „Beschneiden“ von Patches oder individuelle Dosierung des Gels möglich				
<b>2. SERMs</b>				
	<b>Dosierung pro Tablette</b>			
Raloxifen	60 mg/Tablette (1 Tabl/Tag)			
Bazedoxifen	20 mg/Tablette (1 Tabl/Tag)			
<b>3. Tibolone</b>				
Tibolone ist ein synthetisches Sexualsteroid mit einer oestrogenen, einer androgenen und einer gestagenen Partialwirkung. Dosierung pro Tablette 2,5 mg, übliche tägliche Dosis 1,25-2,5 mg.				

Quelle: Birkhäuser April 2011

Wie alle drei Statements anerkennen (1-3), beeinflusst die Verabreichungsform (oral oder nicht-oral) die Nutzen-Risiko-Balance in Hinsicht auf das thromboembolische Risiko massgeblich, ebenso wie die verwendete Dosierung. Eine transdermale Estrogengabe scheint ein thromboembolisches Risiko weitgehend zu vermeiden (10), wobei auch die Wahl des eingesetzten Gestagens eine Rolle spielt.

**Brustkrebs:** Die Rolle der Sexualhormone beim Mammakarzinom wird heute als deutlich komplexer als noch 2002 eingestuft. Sexualsteroiden sind nicht primär negativ zu sehen. Auch hier kommt der Estrogen-Dosis und dem eingesetzten Gestagen eine modulierende Rolle zu (1-3). Die Women's Health Initiative (5-7) zeigt, dass das bei übergewichtigen oder adipösen Frauen bereits erhöhte Mammakarzinomrisiko durch eine Hormonersatztherapie nicht weiter gesteigert wird. Gestützt auf die WHI und die Nurses' Health Study hält die IMS fest (3), dass in den ersten 5-7 Jahren der Einnahme einer HRT/ERT kein Risiko-Anstieg eintritt (3, 11-13). Nach neueren Europäischen Daten könnte das Risiko nach einer Therapiedauer von >5 Jahren ansteigen, amerikanische Daten fanden unter Estrogenen allein einen Beginn des Anstieges nach >15 Jahren (1-3). Alle Langzeitdaten stammen aus Beobachtungsstudien und nicht aus RCT. Eine abschliessende Schlussfolgerung ist noch nicht möglich, es kann aber davon ausgegangen werden, dass insgesamt der Anstieg des mit einer Hormongabe verbundenen Brustkrebsrisikos weniger als 0,1% pro Jahr beträgt und damit unter dem Risikoanstieg bei bekannten anderen Faktoren wie Übergewicht oder Alkohol liegt (3).

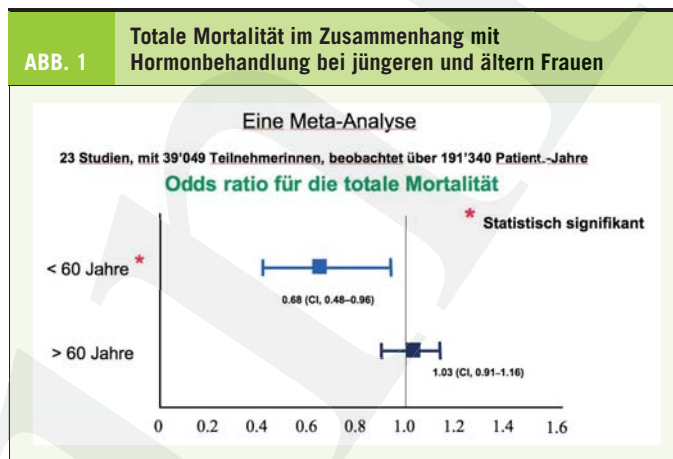
Dennoch wird die HRT wegen des Brustkrebsrisikos immer wieder von den Medien als potentiell gefährliche Therapie dargestellt, zuletzt im März 2011 im Zusammenhang mit einer Deutschen epidemiologischen Studie, der MARIE-Studie (14). Dabei handelt es sich um eine erstmals 2008 publizierte Fall-Kontroll-Studie, zum Einfluss der Hormonsubstitution auf das Mammakarzinomrisiko bei postmenopausalen Frauen (50-74 Jahre). Dazu wurden die Daten von 3.464 Fällen mit Mammakarzinom und 6.657 Kontrollen miteinander verglichen, die zwischen August 2002 und September 2005 in der Rhein-Neckar-Region und in Hamburg erhoben worden waren.

Nach der Studienauswertung erhöht eine alleinige Estrogengabe wie in der WHI-Studie das Risiko nicht, doch steigt während einer kombinierten Hormontherapie das relative Risiko eines Brustkrebses im Mittel auf 1,73 (95% CI 1,55-1,94). Dabei fanden sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparatetypen (14).

In einer kürzlichen Folgepublikation (15) soll das PAR (ein Parameter zur prospektiven Risikoabschätzung) für die nicht-modifizierbaren Risikofaktoren (Menarchealter, Menopausealter, Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften, benigne Brustkrankungen, belastete Familienanamnese) in der MARIE-Studie insgesamt 37,2% betragen. Von den modifizierbaren Risikofaktoren waren nur die Hormonsubstitution (19,4%) und die körperliche Inaktivität (12,8%) von Bedeutung, während für Body Mass Index (BMI) und Alkoholkonsum im Gegensatz zur Weltliteratur kein Einfluss auf das Risiko gefunden wurde. Daraus wurde geschlossen, dass durch das Weglassen einer HRT und durch eine Reduktion des BMI mehr als ein Drittel der Brustkrebsfälle in Deutschland verhindert werden könnten. Doch ist die in der MARIE-Studie beobachtete Gruppe für die Gesamtpopulation Deutschlands wegen eines massiven Selection-Bias nicht repräsentativ. Der Selektions-

TAB. 2 Frakturrisiko im Women's Health Initiative Trial		
	Hazard Ratio Estrogen + Gestagen- Gabe	Hazard Ratio Estrogenmonotherapie
Schenkelhals	0,67 (0,47-0,96)*	0,61 (0,41-0,91)*
Wirbelkörper	0,65 (0,46-0,92)*	0,62 (0,42-0,93)*
<b>Total</b>	<b>0,76 (0,69-0,83)*</b>	<b>0,70 (0,63-0,79)*</b>

\* Statistisch signifikant



TAB. 3 Kontraindikationen für eine ERT/HRT	
<b>Kontraindikationen gegen eine klassische Estrogenmonotherapie oder kombinierte Estrogen-Gestagen-Gabe (entsprechend den Angaben der meisten Schweiz. und europäischen Gesundheitsbehörden):</b>	
Eine HRT sollte unter folgenden Voraussetzungen generell nicht verordnet werden.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aktiver, früher behandelter oder vermuteter Brustkrebs</li> <li>▶ Andere bekannte oder vermutete östrogenabhängige maligne Tumoren (z.B. Endometriumkarzinom)</li> <li>▶ Unabgeklärte genitale Blutungen</li> <li>▶ Unbehandelte Endometriumhyperplasie</li> <li>▶ Frühere idiopathische oder akute venöse thromboembolische Erkrankung (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)*</li> <li>▶ Aktive oder kürzlich abgelaufene arterielle thromboembolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Herzinfarkt)</li> <li>▶ Unbehandelte arterielle Hypertonie</li> <li>▶ Aktive Lebererkrankung</li> <li>▶ Bekannte Überempfindlichkeit auf die verordneten aktiven Substanzen oder deren Hilfsstoffe</li> <li>▶ Porphyria cutanea tarda (eine absolute Kontraindikation)</li> </ul>	
* bei unklaren Fällen ist die transdermale Estrogengabe vorzuziehen	

fehler betraf vor allem den Faktor Übergewicht/Adipositas, einen der nach vielen grossen internationalen Studien wichtigsten Risikofaktoren überhaupt. In der MARIE-Studie wurde für die untersuchte Gruppe ein Anteil der Frauen mit Übergewicht von nur 20,4% (gegenüber 44% in der Durchschnittbevölkerung im Alter von 50-79 Jahre; Angaben des Robert-Koch-Instituts bzw. des Statistischen Bundesamts von 1998) und mit Adipositas von nur 3,4% (gegen-

**TAB. 4 Empfehlungen zum Management der Postmenopause**

**Bei der Besprechung und der Durchführung einer Behandlung in der Postmenopause müssen folgende zentralen Punkte berücksichtigt werden:**

1. Bei der Erstkonsultation muss eingehend über Massnahmen der Lebensführung und die Nutzen und Risiken einer HET, von SERMs und von Tibolone sowie der dazu geeigneten nicht-hormonalen Alternativen informiert werden. Beratung und Therapie sollte wenn nötig interdisziplinär erfolgen
2. Jede Behandlung, ob hormonell oder nicht, muss individualisiert werden und soll zusammen mit den persönlichen zu erwartenden Nutzen und Risiken den Präferenzen der Patientin Rechnung tragen.
3. Die Hauptindikation einer HET ist die Bekämpfung der klimakterischen Symptome.
4. Die neuen Daten zur Prävention und Therapie der Osteoporose zeigen einen signifikanten Nutzen von HRT, SERMs und Tibolone bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine HET ist in der frühen Postmenopause bei gegebener Indikation die Therapie der ersten Wahl zur Frakturprävention.
5. Die HET sollte mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und wenn nötig gesteigert werden (siehe auch Tab. 1). Für niedrige und ultraniedrige Dosierungen wurde die Wirksamkeit bei der Behandlung menopausaler Symptome aufgezeigt, jedoch liegen für diese Dosierungen noch keine Frakturdaten vor.
6. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz benötigen üblicherweise höhere Dosierungen als Frauen mit zeitgerechter Peri- und Postmenopause.
7. Bei vorhandener Gebärmutter ist dem Östrogen ein Gestagen beizugeben. Eine Langzeitanwendung niedrigdosierter vaginaler Östrogene in topischer Anwendung stimuliert das Wachstum der Gebärmutter-schleimhaut jedoch nicht. Sie kann daher ohne eine gleichzeitige Gestagengabe verabreicht werden.
8. Es gibt keinen Gestagen-Klasseneffekt. Wir haben starke Hinweise dafür, dass sich die verschiedenen Gestagene bezüglich ihrer Wirkung auf die Brust und auf das Gerinnungssystem unterscheiden.
9. Wegen des ausbleibenden First-Pass-Effektes haben transdermal verabreichte Estrogene ein signifikant niedrigeres thromboembolisches Risiko als perorale Präparate.
10. Eine willkürliche Beschränkung der Behandlungsdauer ist zu vermeiden. Nutzen, Risiken und Präferenzen der Patientin müssen mindestens jährlich besprochen werden.
11. Die Diskussion der Nutzen und Risiken sollte mit Hilfe von absoluten Zahlen und von tatsächlich eingetretenen Ereignissen und nicht mit prozentualen Veränderungen (relativen Risiken) erfolgen.
12. Der Beginn einer HET innert zehn Jahren nach der Menopause oder bei einem Alter von weniger als 60 Jahren ist weder mit einem erhöhten Risiko koronarer Herzkrankheiten noch einer erhöhten Mortalität verknüpft. Das absolute Risiko einer Brustkrebsdiagnose unter HET ist in der WHI-Studie bei Erstanwenderinnen bis zu sieben Jahren nicht erhöht. Tibolone und SERMs können bei älteren Frauen das Brustkrebsrisiko senken.

über durchschnittlich 30%) ermittelt. Dies ist deswegen von Bedeutung, weil BMI, Fettmasse, Kalorienaufnahme, körperliche Aktivität, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Estrogentherapie etc. zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören, die sich alle gegenseitig beeinflussen und das Brustkrebsrisiko mitbestimmen. Die MARIE-Studie steht auch im Gegensatz zur letzten Publikation der WHI vom April 2011, die berichtet, dass der Einsatz einer Estrogen-Monotherapie bei der WHI-Studien-Population über eine mediane Dauer von 5.9 Jahren weiterhin mit einer verminderten Inzidenz von Brustkrebs verbunden war (20). Somit ist die MARIE-

Studie nicht geeignet, um uns für postmenopausale Frauen die relevanten Risikofaktoren für Brustkrebs anzugeben. Ebenso dürfen kürzliche Veränderungen der Brustkrebsmorbidity und – mortalität nicht für Rückschlüsse auf den möglichen Einfluss einer HRT verwendet werden (16). Diese Veränderungen schwankten je nach Land bereits vor 2002 als Folge der Einführung von Screening-Programmen stark. So wurde im UK schon ab 1988, also lange vor den möglichen Folgen einer durch die WHI-Studie bedingten Verhaltensänderung, eine starke Abnahme der Brustkrebsmortalität aufgezeigt. Diese war zudem am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren, wo der Faktor HRT noch keine Rolle spielt.

Für das SERM Raloxifen ist eine signifikante Senkung des Brustkrebsrisikos nachgewiesen (1, 17). Heute ist für Raloxifen in den USA, jedoch noch nicht in der Schweiz, die Indikation „Prävention von Mammakarzinomen“ neben der Indikation „postmenopausale Osteoporose“ anerkannt. Tibolone erhöht das Risiko von Mammakarzinomen nicht (1).

### Gesamtmortalität

Insgesamt wird unter einer ERT/HRT die totale Sterblichkeit innerhalb des „günstigen Fensters“ gesenkt (Abb. 1). Bei Frauen unter HRT müsste die totale Mortalität ansteigen, wenn sich eine signifikante Zunahme des Risikos zum Beispiel von kardiovaskulären Erkrankungen oder von Karzinomen fände.

Die Metaanalyse von Salpeter al. (18) weist im Gegenteil darauf hin, dass bei jüngeren Frauen (weniger als 60 Jahre alt, oder Beginn der HET weniger als 10 Jahre nach der Menopause) eine signifikante Abnahme des Risikos der totalen Mortalität eintritt. Diese Metaanalyse, die auch Daten, aus der WHI-Studie und der Nurses' Health Study mit einschliesst, unterstützt somit die Theorie des „Window of Opportunity“, bei dem der frühe Einsatz einer HRT mit keinem erhöhten Risiko verknüpft ist.

### Schlussfolgerung für die Praxis

Organspezialisten haben die natürliche Tendenz, eine komplexe auf den Gesamtorganismus einwirkende Behandlung, wie dies die HRT ist, unter dem Aspekt eines einzigen Organes zu beurteilen und auf dieser Basis als günstig oder als gefährlich einzustufen. Doch ist es falsch, den Nutzen und die Risiken einer HRT allein unter dem Blickwinkel der subjektiven Beschwerden, des Herz-Kreislaufsystems, der Psyche oder der Brust zu beurteilen. Auch nach den neuesten Empfehlungen der Endocrine Society, der NAMS und der IMS (1-3, 19) bleibt die Hormon-Ersatz-Therapie die wirksamste Methode zur Behandlung von hartnäckigen klimakterischen Beschwerden und zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose, ohne dass gesamthaft die Risiken bei gesunden Frauen ohne persönliche Risikofaktoren ansteigen.

Seit 2002 wurde auch dank der WHI-Studie erkannt, dass eine individualisierte, korrekt indizierte und zeitgerechte Hormongabe mit der niedrigst-möglichen Dosierung des Estrogens und (wenn nötig) des Gestagens für die konkrete Nutzen-Risiko-Bilanz einer einzelnen Frau entscheidend ist. Dies zwingt uns, unser therapeutisches Konzept zum Einsatz von Hormonen nach der Menopause neu zu durchdenken und hat den Weg zu einem vernünftigen individualisierten Einsatz geebnet.

Für die Praxis empfiehlt es sich - nach Berücksichtigung der bekannten Kontraindikationen (Tab. 3) - nach den in Tabelle 4 aufgeführten Punkten vorzugehen.

Eine Konsequenz der WHI-Studie ist auch die Rückbesinnung auf eine alleinige vaginale Gabe von Östrogenen, wenn keine systemische Therapie notwendig ist. Die deutschsprachige Version der IMS-Empfehlungen (19) zur vaginalen Therapie wurde im J Gynäkol Endokrinol (Schweiz) 4/2010 veröffentlicht (als pdf-File via [www.kup.at/](http://www.kup.at/)).

Eine Weiterentwicklung der HRT mag in der Zukunft darin liegen, dass wir, wenn dies nötig und sinnvoll scheint, anstelle des Gestagens ein SERM einsetzen, und damit allenfalls ungünstige Wirkungen der Gestagenkomponente vermeiden können.

Ein solches Präparat mit einer festen Kombination eines Estrogens und eines SERMs steht in der Schweiz vor der Einführung.

## Zusammenfassung

Die Sicherheit einer HET hängt entscheidend vom Alter der Patientin, der Dosis, der Verabreichungsform und der konkret verwendeten Hormonkombination ab: es gibt nicht eine einzige Hormontherapie für alle.

Neue Daten zeigen zusammen mit solide analysierten älteren Untersuchungen, dass unter einer früh nach der Menopause begonnenen Hormontherapie bei Frauen mit einer klaren Indikation der Nutzen gross und die Risiken klein sind. Bei Erstanwenderinnen nach der Menopause, die über 5 Jahre ein kombiniertes Oestrogen/Gestagenpräparat oder ein Oestrogenmono-Präparat anwenden, besteht keine Zunahme des kardiovaskulären Risikos, des Brustkrebsrisikos und der Gesamtmortalität. Neue in Entwicklung stehende Kombinationspräparate mit einem Anti-Oes-

trogen statt einem Gelbkörperhormon könnten das Brustkrebsrisiko sogar senken.

---

### Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser

Prof. emer. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern, Gartenstrasse 67, 4052 Basel  
[martin.birkhaeuser@balcab.ch](mailto:martin.birkhaeuser@balcab.ch)

---

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

## Take-Home Message

In Übereinstimmung mit der letzten Publikation aus der WHI vom April 2011 (LaCroix et al., JAMA. 2011 Apr 6;305(13):1305–14) gilt heute, dass eine korrekt indizierte individualisierte ERT/HRT innerhalb des günstigen Fensters (innert 10 Jahren nach der Menopause, unter dem Alter von 60 Jahren):

- ◆ klimakterische Beschwerden effizient behandelt
- ◆ das Frakturrisiko senkt
- ◆ das thromboembolische Risiko insbesondere bei transdermaler Gabe nicht ansteigen lässt
- ◆ das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht
- ◆ in einer randomisierten kontrollierten Studie auch nach 5,9 Jahren keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos (WHI-Estrogenmonotherapie) (20) zeigt
- ◆ die totale Mortalität tendenziell senkt

## Literatur:

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): s1–s66.
2. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the NAMS. *Menopause* 2010; 17: 242–55.
3. Sturdee D and Panay N, on behalf of the IMS Writing group. Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011 (in press)
4. 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: 1729–38.
5. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
6. Hadji P, Lippuner K, Concin H, Scharla S, Birkhäuser M, Fahrleitner-Pammer A, Stute P, Finkstädt G, Resch H, Defèr A, Minne H-W, Ringe JD, Dimai H, Ziller V. Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen *J MINER STOFFWECHS* 2011; 18 (SUPPLEMENTUM 2). 35-42 (erhältlich als pdf auf [www.kup.at/](http://www.kup.at/))
7. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH*, Volume 15, Number 1, 2006: 35-44
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
9. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
10. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin P.-Y. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*, 2010; 17: 1122-1127
11. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291; 1701-1712, 2004
12. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw J, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55: 103–15
13. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57
14. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123: 933-941.
15. Barnes BBE, Steindorf K, Hein R, et al. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiology* 2010; doi: 10.1016/j.canep.2010.11.003.
16. Barrett-Connor E, Mosca L, Peter Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
17. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, Heanue M, Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:c3620
18. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
19. Sturdee DW and Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group: Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *CLIMACTERIC* 2010; Early Online, 1–14
20. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb JD, Howard BV, Lewis CE, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Apr 6;305(13):1305-14.