



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?

Birkhäuser, M ; Hadji, P ; Imthurn, B

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90738>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Birkhäuser, M; Hadji, P; Imthurn, B (2013). 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, 7(4):7-20.

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?

Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J

Thaler C, Wiegratz I, Wildt L

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (4)

(Ausgabe für Österreich), 6-19

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 7-20

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

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

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben unserer Zeitschriften kostenlos.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank**

➔ **Bilddatenbank**

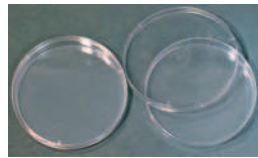
➔ **Artikeldatenbank**

➔ **Fallberichte**

Besuchen Sie unsere Rubrik **Medizintechnik-Produkte**



MediTEX IVF
Critex GmbH



MEA-getestete
Verbrauchsmaterialien
Gynemed GmbH



OvulaRing
Gynial GmbH



Zestica™
Kairos Life
Science GmbH



Inkubator
Labotect GmbH



Philips Clear Vue
650 Mides GmbH



Steripette
MTG Medical



Seaforia™
Origio GmbH



Xario 200
Toshiba Medical
Systems

10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?

M. Birkhäuser¹, P. Hadji², B. Imthurn³, A. O. Mueck⁴, J. Neulen⁵, C. Thaler⁶, I. Wiegratz⁷, L. Wildt⁸; Zürcher Gesprächskreis

Kurzfassung: Bis 2002 galten die Östrogen-Ersatztherapie (ERT) und die kombinierte Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie (oder Hormonerersatztherapie [HRT]) als sicher und zuverlässig. Nach allen damaligen Daten aus soliden Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study überwog der Nutzen einer ERT/HRT deren Risiken. Dann löste die Erstpublikation zur Women's Health Initiative 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. Sie kommt zum Schluss, dass innerhalb des „günstigen Fensters“ der Nutzen signifikant über die Risiken überwiegt.

Schlüsselwörter: Menopause, klimakterisches Syndrom, Osteoporose, Östrogene, Hormonerersatztherapie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs

Abstract: 10 Years Women's Health Initiative: Lessons Learned. Until 2002, estrogen replacement therapy (ERT) and estrogen + progestin replacement therapy (HRT) have been considered to be reliable and safe. All data then available came mostly from big and solid observational trials such as the Nurses' Health Study and pointed to the conclusion that the benefits outweigh the risks. Then, the first publication coming from the Women's Health Initiative Trial

(WHI), an RCT, provoked wrongfully a panic-stricken fear of nearly any postmenopausal hormone intake.

The present position paper reviews the actual evidence-based state of knowledge about the risks and benefits of ERT/HRT (including tibolone) and of SERMs 10 years after the first publications from the WHI. It concludes that, within the so-called "window of opportunity", the benefits of ERT/HRT are significantly higher than the risks. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (4): 6–19.**

Key words: menopause, climacteric syndrome, osteoporosis, estrogens, hormone replacement therapy, cardiovascular diseases, breast cancer

■ Einleitung

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 zu 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 hatten eine hohe Morbidität hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Geplant war also konkret, den Nutzen einer ERT/HRT bei bestehender Krankheit zu untersuchen, und nicht, den primär prophylaktischen Wert einer ERT/HRT vor der Entwicklung solcher Krankheiten zu ermitteln, wie dies fälschlicherweise suggeriert wurde.

Obwohl die WHI-Daten zu Nutzen und Risiken der HRT nicht unkritisch auf die jüngeren und meist gesunden peri- und frühpostmenopausalen Frauen in der täglichen Praxis hätten übertragen werden dürfen, wurden in der Folge deswegen zahlreiche Patientinnen von dieser wirksamsten Behandlung des klimakterischen Syndroms ausgeschlossen. Wie 2013 von Sarrel et al. [1] errechnet wurde, führte in den USA dieser Ausschluss

von einer Östrogengabe zwischen 2002 und 2011 zu einer vermeidbaren zusätzlichen Mortalität von 40.292–48.835 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren.

■ Klimakterische Beschwerden

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 [2–4]. Die Wahrnehmung der Menopause und ihre Bedeutung für die empfundene Lebensqualität sind abhängig von Kulturkreis und Lebensumständen [3, 5–10]. 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 Hormonerersatztherapie (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 [2, 11–13]. Seit Kurzem steht neben der niedrig dosierten HRT (1 mg Östradiol/Tag) auch ein Präparat zur ultraniedrigen HRT (0,5 mg Östradiol/Tag) zur Verfügung [12, 14, 15] (in Deutschland noch nicht im Handel). Zurzeit gibt es keine prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien (RCT) 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

Eingelangt am 16. Juni 2013; angenommen am 19. Juni 2013

¹Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universität Bern; aus der ²Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg; ³Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, UniversitätsSpital Zürich; ⁴Univ.-Frauenklinik Tübingen; ⁵Frauenklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Uniklinik RWTH Aachen; ⁶Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ludwig-Maximilians-Universität München – Großhadern; ⁷Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt am Main; ⁸Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

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

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 [16–18].

Phyto-Östrogene

Pflanzenextrakte können milde klimakterische Symptome abschwächen [12, 19–26]. Es ist jedoch nicht eindeutig, ob diese Therapieformen einer Placebobehandlung überlegen sind. Auch darf nicht von einem Präparat einer bestimmten Pflanze auf ein anderes geschlossen werden.

Cimicifuga racemosa

Für eine Wirksamkeit bei schweren vasomotorischen Symptomen liegt keine klinische Evidenz vor [21, 25]. Bestimmte Cimicifuga-Präparate besitzen im Vergleich zu Placebo in 2 von 7 Studien eine schwach signifikante Wirkung auf leichte bis mittelschwere Hitzewallungen [27, 28]. Die mit einem spezifischen Extrakt ermittelten günstigen Resultate dürfen nicht auf andere Präparate übertragen werden.

SSRI/SNRI

Psychotrope Substanzen, vor allem die selektiven Serotonin- bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (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 SSRIs in einigen Studien signifikant besser als Placebo, jedoch bleiben sie Östrogenen unterlegen [19, 22, 26, 29–32]. 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 zusammen mit Tamoxifen Fluoxetin und Paroxetin, das in den USA vor Kurzem als einziger SSRI zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen zugelassen worden ist.

Gabapentin

Gabapentin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon 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 4. Patientin schwere zentralnervöse Nebenwirkungen aus [31, 33].

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM; in Europa vor allem Akupunktur und chinesische Kräuter; Theorie: [34, 35])

Die publizierten Resultate sind widersprüchlich, doch fanden 3 neuere, randomisierte placebokontrollierte 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 60–95 % reduzierte und damit der Sham-Akupunktur signifikant überlegen war [36–38].

Angstzustände und depressives Zustandsbild, Menopause und Stimmungslage

Depressionen treten bei Frauen häufiger als bei Männern auf [39]. Die Peri- und die frühe Postmenopause stellen durch ihre endokrine Instabilität [40–43] 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) [44, 45] und psychosoziale Stressoren wie Partner- oder Familienprobleme, Stellenlosigkeit oder Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, Verlust einer nahestehenden Person, Krankheit oder ökonomische Probleme [46–53]. Bei Frauen mit vorzeitiger Menopause ist das Risiko für depressive Symptome und Angstzustände signifikant erhöht [54].

Wirkung von Östrogenen

Angstzustände und depressive Symptome treten vor allem bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden auf [44]. Bei postmenopausalen Frauen mit depressivem Zustandsbild wurde eine Korrelation zwischen niedrigen Östradiolwerten und depressiver Symptomatik gefunden [55]. Bereits eine ältere Metaanalyse zeigte, dass eine Östrogenbehandlung bei milderer Formen mit depressiver Verstimmung zu einem Rückgang der Symptomatik führt [56]. Drei spätere RCTs bei perimenopausalen Frauen mit depressiver Verstimmung wiesen für perorales Östradiol eine signifikante antidepressive Wirkung nach [57–59]. Auch unter transdermaler sequenziell-kombinierter Gabe von Östradiol + NETA gingen sowohl depressive als auch angstbetonte Symptome signifikant ($p < 0,001$) zurück [60]. Eine ERT bessert depressive Störungen und Angstzustände vor allem bei Vorliegen von vasomotorischen Symptomen [45, 61] und bei Frauen mit früher bilateraler Oophorektomie signifikant [54]. Bei beidseits ovariektomierten Frauen senkt eine Östrogen-Androgen-Kombination depressive Symptome im Vergleich zu Östradiol allein zusätzlich [62].

Bestimmte Gestagene können die günstige, mental-tonisierende Wirkung der Östrogene aufheben [63–66]. Dagegen scheinen Progesteron [67] und Dydrogesteron [55, 57] die Stimmungslage nicht negativ zu beeinflussen.

Kombination mit SSRIs

Östrogene erhöhen bei perimenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen synergistisch die Wirkung bestimmter Antidepressiva, vor allem der SSRIs [68–72]. Der Therapieerfolg des SSRI Sertralin korreliert signifikant mit den endogenen Östradiolspiegeln ($p = 0,010$) [73].

Spätere Postmenopause

Auch wenn es bei Patientinnen mit Hitzewallungen noch zu einer Abnahme der depressiven Symptome kommt [74, 75], 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.

Urogenitaler Trakt

Ein Östrogendefizit führt zu atrophischen Veränderungen des urogenitalen Traktes [76]. Die Atrophie selbst und weitere Symptome (vulvovaginale Symptome, Dyspareunie, Kolpitis, Blasenentzündungen) werden durch eine orale oder topische Östrogen-therapie gebessert [76]. Bei hohen lokal-vaginalen Östrogendosierungen sind systemische Effekte zu erwarten. Assoziierte Miktionsprobleme können durch eine Östrogen-gabe vermindert werden. Jedoch fehlen hierzu eindeutige Un-tersuchungsdaten [77, 78].

Andererseits gibt es vereinzelte Berichte, die auf eine Verschlechterung von Inkontinenzproblemen unter einer Östrogen-behandlung hinweisen [76, 79, 80]. Zur Behandlung der urogenitalen Atrophie ist eine lokale Behandlung mit Östriol oder mit niedrigst dosiertem, vaginal verabreichtem Östradiol (Vagifem 25 µg und 10 µg) der systemischen HRT überlegen. Die Gabe einer zusätzlichen Gestagenkomponente ist hier nicht notwendig [81, 82].

Sexualität

Die Sexualität wird durch das Älterwerden und durch die Menopausen beeinträchtigt. Rund 30 % der 35–69-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 Menopausen, aber nur 26 % erwähnen eine HSDD. Die endogenen Östradiolkonzentrationen korrelieren bei sexuell aktiven menopausalen Frauen mit der sexuellen Zufriedenheit [83, 84]. Entscheidender für ein gutes Sexualeben sind jedoch ein gutes psychisches Gleichgewicht und eine harmonische Partnerschaft.

HRT

Beobachtungsstudien belegen, dass sich die sexuelle Zufriedenheit unter einer HRT verbessert [17, 85–87]. Dies konnte auch bei einem späten HRT-Beginn beobachtet werden [75]. 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 Östradiol + NETA signifikant überlegen [17, 85, 86, 88–90].

Testosterontherapie

Eine Testosterontherapie ist nur bei einem nachgewiesenen Androgenmangel sinnvoll [91, 92], wie er z. B. nach beidseitiger Ovariectomie oder aber auch bereits nach Hysterektomie mit Erhaltung der Ovarien eintritt [93]. Die Wirkung von so genannten „natürlichen“ („bioidentical“) Substanzen ist nicht belegt.

Haut, Muskeln, Gelenke und Bandscheiben

Östrogene besitzen positive Effekte auf Haut, Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina), Gelenke und Muskeln [8]. Sie induzieren eine ausreichende Flüssigkeitseinlagerung und -sekretion. Ebenso wird die Produktion von Gelenkflüssigkeit aufrechterhalten [94–97]. Allerdings können Östrogene die schädigende Wirkung einer exzessiven UV-Bestrahlung auf die Haut nicht kompensieren [98, 99].

Die Bandscheiben nehmen innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach der Menopause progressiv an Höhe ab. Bei Frauen unter HRT fällt diese Verschmälerung signifikant geringer aus [100–102]. Dadurch könnte das Risiko für vertebrale Frakturen zusätzlich gesenkt werden [102].

Lebensqualität

Frauen mit vasomotorischen Beschwerden weisen meist eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf [103, 104]. Beobachtungsstudien belegen, dass sich diese Beschwerden bei Frauen mit klimakterischem Syndrom zusammen mit dem allgemeinen Gesundheitszustand unter einer HRT verbessern [105–109]. Perorale und transdermale HRT sind dabei gleich wirksam [110]. Bereits eine niedrig dosierte HRT kann ausreichend sein [111].

Bei Frauen ohne klimakterische Symptome bringt eine HRT keine Verbesserung der Lebensqualität [105, 112, 113]. Die WISDOM-Studie [75] und eine finnische Studie [114] zeigen beide, dass sich die Lebensqualität bei symptomatischen Frauen auch noch im höheren Alter durch eine HRT verbessern lässt.

■ Osteoporose

Ein Östrogenmangel verursacht einen beschleunigten Knochenabbau und erhöht das Frakturrisiko.

HRT

Eine adäquate HRT oder ERT verhilft auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko diese Folgen des postmenopausalen Östrogenabfalls und vermindert das Risiko für vertebrale Frakturen, Schenkelhalsfrakturen und das totale Frakturrisiko signifikant um 30–40 % [115]. Das relative Risiko für Frakturen an allen Skelettlokalisationen liegt unter einer Kombination von CEE/MPA bei 0,76 (95%-CI: 0,69–0,83), unter einer Monotherapie mit CEE bei 0,70 (95%-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 [115–117].

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, wie dies von der Internationalen Menopausengesellschaft (IMS) in ihren Guidelines von 2013 für die Gruppe der früh-postmenopausalen Frauen innerhalb des „günstigen Fensters“ (Alter < 60 Jahre, Zeitabstand von der Menopause bis zu 10 Jahre; s. unten) postuliert wird [118].

Niedrig und sehr niedrig dosierte Präparate wirken im Mittel günstig auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte [119], jedoch 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 Östradiol (E_2) bei 13 %, unter 1 mg E_2 + 0,25 mg NETA bei 8 %, unter 1 mg E_2 + 0,5 mg NETA bei 3 % und unter 2 mg E_2 + 1 mg NETA bei 5 % [120], 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 [121, 122]. 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 nichtvertebrale Frakturen (RR 0,74; 95%-CI: 0,58–0,93; $p = 0,01$) [123].

SERMs

Moderne SERMs wie Raloxifen und Bazedoxifen vermindern bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko die Inzidenz von vertebrealen Frakturen [121, 124–127]. In der Gesamtpopulation von CORE hatte Raloxifen keine Wirkung auf die Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen [127]. Eine Senkung des nichtvertebralen Frakturrisikos und der Schenkelhalsfrakturen konnte nur in *Post-hoc*-Analysen bei Frauen mit vorbestehenden Wirbelkörperfrakturen gesichert werden [127, 128].

In der Schweiz sind Raloxifen und Bazedoxifen bereits bei Frauen mit Osteopenie zur Primärprophylaxe zugelassen (Bedingungen siehe Fachinformationen).

Ein wichtiger zusätzlicher Nutzen von SERMs ist die Verminderung des Risikos für invasiven östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs [125, 129–131]. 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 Östrogenen möglicherweise einen Ausweg.

Alternativen

Bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung essenziell, z. B. mit Bisphosphonaten, SERMs

(s. oben), Strontiumranelat (in der Schweiz nicht zugelassen) und in schweren Fällen mit Teriparatid. Die Effekte dieser Substanzen sind jedoch nur bis maximal 10 Jahre bekannt, wogegen für eine Hormongabe Daten bis zu 20 Jahren vorliegen.

Allgemeine Osteoporoseprävention (auch ohne Abklärung zu empfehlen)

Körperliche Aktivität und ausreichende Supplementation mit Vitamin D (800–2000 IE/Tag, bei älteren Menschen bis 2000 IE/Tag, 25(OH)D-Werte oberhalb des optimalen Serumspiegels von 75 nmol/l bzw. 30 ng/ml) sowie mit Kalzium (totaler minimaler – wenn möglich alimentär gedeckter – Bedarf; nach SVGO/ASCO und DVO 1000–1200 mg Kalzium/Tag) [129, 132–134] und eine ausreichende Eiweißzufuhr (mindestens 1 g/kg Körpergewicht Protein pro Tag) sind die entscheidenden Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel [129, 132, 134].

■ Kardiovaskuläres System

In westlichen Ländern verursacht bei der postmenopausalen Frau ein kardiovaskuläres Ereignis häufiger Erkrankungen oder Tod als Osteoporose und Krebserkrankungen zusammen [135–137]. Die Basis jeder kardiovaskulären Primärprävention bleibt das Vermeiden bzw. rechtzeitige Behandeln der modifizierbaren Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus (letzterer Teil des Metabolischen Syndroms) [138, 139].

Jede perorale oder transdermale ERT/HRT beeinflusst 3 wichtige Risikofaktoren günstig: Das Körpergewicht steigt weniger stark [140, 141], der mittlere Blutdruck sinkt in den ersten 5 Jahren der Hormongabe [142] und das Risiko einer Neuerkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 nimmt unter oraler ERT [143] und HRT [144] ab, bei transdermaler Gabe etwas stärker als bei oraler Gabe [145].

Sowohl bei natürlicher als auch chirurgischer vorzeitiger Menopause ist das kardiovaskuläre Risiko signifikant erhöht [146–151]. 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) [148]. Bei früherer bilateraler Ovarektomie kann dieses erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch eine ERT signifikant gesenkt werden [152].

HRT

Wie wir heute auch dank der WHI-Studie erkannt haben, kann der scheinbare Widerspruch zwischen der Kardioprotektion bei vorzeitiger Menopause und den ersten WHI-Resultaten [153] 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 [116, 154–156], alle Publikationen aus der Nurses' Health Study [157, 158] und die kürzlich publizierte, europäische prospektive DOPS-Studie [159] stimmen darin überein, dass eine ERT/HRT das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle senkt, wenn sie kurz nach der Menopause begonnen wird:

Tabelle 1: Die WHI-Studie zeigte unter anderem, dass der kardiovaskuläre Effekt einer ERT/HRT vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig ist. Nach [154].

Koronares Ereignis	CEE (n)	Placebo (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.

- Die Daten aus dem CEE-Monotherapie-Arm der WHI-Studie belegen nach einer Einnahmedauer von 7 Jahren die Hypothese des „günstigen Fensters“ [154] (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 [154], aber auch keinen Schaden. Nur in der Gruppe der 50–59-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 koronare Erkrankungen (KHK) unter CEE-Monotherapie bei 0,59 (0,38–0,90) [155]. Bei den 50–59-jährigen Frauen schritt die Ausdehnung von verkalkten Plaques unter CEE innerhalb von 8,7 Jahren signifikant langsamer fort als unter Placebo [156]. 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) [158]. In der Folgepublikation [157] fand sich für Östrogen 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 demographisch 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 Östradiol + NETA, bestätigt [159]. 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 2 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 [154, 156]. Auf diese Möglichkeit weist auch das Primatenmodell hin,

wo MPA im Gegensatz zu Progesteron den günstigen Östrogen-effekt beeinträchtigen kann [160–162]. 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 [163, 164]. Die Daten aus 6 RCTs 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) [165]. Die Frage nach dem Stellenwert der Östrogene in der kardiovaskulären Primärprävention ist nach den publizierten neueren Daten zum koronaren Risiko unter HRT berechtigt.

Alle großen nationalen und internationalen Gesellschaften halten jedoch weiterhin fest, dass die kardiovaskuläre Primärprävention keine alleinige Indikation für eine HRT darstellt [118, 165, 166].

Tibolon

Unter Tibolon 1,25 mg/Tag steigt das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo bei osteoporotischen Frauen im Alter von 60–85 Jahren (mittleres Alter 68,3 ± 5,25) nicht an (HR 1,3; 95%-CI: 0,19–1,69; p = 0,28) [123].

SERMs

Unter den SERMs liegen einzig für Raloxifen und Lasofloxifen ausreichende 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) [167].

■ 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 2–2,5-Fache höher [80]. Die vorliegenden Studiendaten zeigen unter einer oralen HRT einen Anstieg des relativen Risikos an [168, 169]. In der WHI-Studie wurden bei Frauen bis 59 Jahre 2 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauenjahre berichtet [170]. Im Mittel steigt das VTE-Risiko unter oraler ERT/HRT um den Faktor 1,5–2,5 an, wobei es im ersten Behandlungs-

jahr und insbesondere kurz nach Beginn einer HRT/ERT deutlich höher liegen kann [168, 169, 171–173]. Auch unter HRT kommt es zu dem bekannten altersbedingten Risikoanstieg.

Das VTE-Risiko ist bei oraler Östrogengabe dosisabhängig [168], eine Dosissteigerung bei transdermaler Gabe erhöht das Risiko nicht. Es gibt Hinweise dafür, dass die einzelnen Gestagene das VTE-Risiko unterschiedlich beeinflussen [171, 174].

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) [169, 175–177]. Daher sollte hier keine orale HRT verabreicht werden. Unter transdermaler ERT ist auch bei positiver Anamnese der Risikoanstieg deutlich kleiner oder nicht vorhanden [169, 172, 175]. Ob eine transdermale HRT bei belasteter Anamnese gestattet ist, bleibt umstritten. Eine Kohortenstudie bei 1023 postmenopausalen Frauen mit Status nach VTE [169] 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 Östrogengabe 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 [123, 178, 179].

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.

■ Zerebrovaskuläre Insulte (CVI)

Ein leichter nichtsignifikanter Risikoanstieg für ischämische Hirninsulte wurde unter HRT sowohl in der WHI-Studie als auch in der Nurses' Health Study beobachtet [180, 181]. Bei Frauen bis 59 Jahre war dies in der WHI-Studie 1 zusätzlicher Fall pro 10.000 Frauenjahre [181]. Das Risiko ist höher bei Frauen mit Bluthochdruck, Frauen > 60 Jahre und solchen mit Übergewicht [182]. 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 [181]. 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 [155]. Diese Daten werden durch Observationsstudien gestützt, die zeigen, dass Frauen nach prämaturer Menopause durch eine Östrogentherapie vor zerebrovaskulären Erkrankungen geschützt werden [183]. Bei Frauen mit zeitgerechter Menopause scheinen nach der WHI-Studie [181, 183] vorbestehende Risikofaktoren, wie sie mittels des Framingham Stroke Risk Scores (FSRS) ermittelt werden können, für das Risiko unter ERT/HRT entscheidend zu sein: Frauen mit einem niedrigen FSRS zeigten keinen Risikoanstieg für CVI.

Neuere Daten aus der UK General Practitioner Database ergaben, dass eine niedrig dosierte transdermale HRT mit oder ohne Gestagenzugabe das Risiko eines ischämischen Hirninsults bei

Frauen in der Altersgruppe von 50–79 Jahren nicht erhöht. Hingegen waren eine hoch dosierte transdermale Therapie > 50 µg/Tag und alle Formen einer oralen HRT altersunabhängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert [172]. Nach der NHS [180] und nach der UK General Practitioner Database [172] besteht auch bei oraler Östrogengabe in Bezug auf ischämische Hirninsulte eine Dosisabhängigkeit. Gemäß der NHS [180] 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 [185] stieg das Risiko für ischämische CVI bei normotonen Frauen weder unter Östradiol allein noch unter Östradiol + 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 [179] und in der UK General Practitioner Database [172] 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) [186]. Im RUTH-Trial bei Frauen mit einer kardiovaskulären 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 [167]. Der Risikoanstieg betraf nach dem FSRS nur die Studienteilnehmerinnen mit einem erhöhten Score (> 13).

■ Demenz

Observationsstudien haben in der Vergangenheit Hinweise darauf gegeben, dass bei einem perimenopausalen HRT-Beginn das Risiko einer Alzheimer-Demenz gesenkt werden kann [56, 187]. Nunmehr ist die Cache County Study, eine prospektive Observationsstudie, unter diesem Aspekt reevaluiert worden [188]. Die Daten weisen darauf hin, dass eine HRT, die innerhalb von 5 Jahren nach Einsetzen der Menopause begonnen und für > 10 Jahre durchgeführt wurde, das Alzheimer-Demenz-Risiko signifikant reduziert (HR 0,63; 95%-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 [189] könnte diese unter einer HRT sogar noch zunehmen.

■ Endometriumschutz

HRT

Eine langfristige Östrogen-Monotherapie steigert das Risiko für die Entstehung einer Endometriumhyperplasie oder gar

für ein Endometriumkarzinom um das 8–9-Fache [190–192]. Daher sollten Frauen mit intaktem Uterus Gestagene in einer Transformationsdosis über mindestens 12 Tage pro Anwendungsmonat erhalten [193].

Im perimenopausalen Übergang können gelegentlich im Rahmen einer Follikelpersistenz anhaltend hohe Östradiolkonzentrationen vorkommen und zu Menorrhagien führen. Dieser Fehlsteuerung kann durch zyklische Zugabe eines Gestagens in ausreichender Transformationsdosis und Länge entgegengewirkt werden [13, 191, 192]. Die Einlage eines Levonorgestrel-IUD kann ebenso dieses Problem beheben [194–196].

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 [197]. Dieses Problem kann durch eine ausreichend dosierte vaginale Applikation behoben werden.

Tibolon

Tibolon induziert weder endometriale Hyperplasien noch Endometriumkarzinome [178, 198–200].

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 [201, 202]. 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 [203, 204].

HRT/ERT

Der Anstieg des Brustkrebsrisikos unter einer HRT wird nur bei normalgewichtigen Frauen (BMI < 25) und erst nach einer langfristigen Anwendung beobachtet. Bei übergewichtigen Frauen (BMI > 30) ist das Risiko gegenüber normalgewichtigen Frauen *per se* um das 2,5-Fache erhöht [205, 206]. Bei Übergewichtigen erhöht eine ERT das Risiko nicht weiter. Offensichtlich kommt es sogar zu einer Risikoreduktion [207, 208]. 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 [209].

In der WHI-Studie zeigte der Östrogen-Monoarm (mittlerer BMI: 30,1 kg/m²) bei zuverlässiger Medikamenteneinnahme

nicht unerwartet eine signifikante Abnahme des Brustkrebsrisikos, speziell für duktale Karzinome [88]. Diese signifikante Risikoreduktion wurde 6 Jahre nach Beendigung der Medikationsphase [155] und wiederum in der bisher letzten Datenauswertung nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,8 Jahren (obere Grenze: 12,9 Jahre) bestätigt [210]. Nach einer medianen Einnahmedauer von Östradiol 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 früh-postmenopausalen Frauen bestätigt (mittlerer BMI: 25,2 kg/m²) [159]. Nach einer Beobachtungszeit von 16 Jahren mit Östradiol 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 < 25 kg/m² ein Trend zur Risikoreduktion besteht (HR 0,79; 95%-CI: 0,46–1,35) [211]. Zudem zeigen prospektive Beobachtungsstudien, wie z. B. die Nurses' Health Study [211], unter ERT erst nach > 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 kg/m²). Als mögliche weitere Erklärungen für dieses Verhalten wurden einerseits schützende Östrogenmetabolite vermutet [212, 213]. Andererseits wird zwar durch Östradiol die Insulinsensitivität gesteigert, doch sinkt die Insulinkonzentration bei einer Östradiolbehandlung ab. Insulin ist eine der effektivsten tumorpromovierenden Substanzen des Körpers [214–217]. Beide Hypothesen bieten eine Erklärung für das reduzierte Brustkrebsrisiko im Östradiol-Monotherapie-Arm der WHI- und der DOPS-Studie und den späten Risikoanstieg in der NHS.

Unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Gabe [218–220] 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 = 0,02) [217]. Dieses minimal erhöhte Brustkrebsrisiko geht in den meisten Studien mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko für Brustkrebs einher [159, 221–225].

Einige Observationsstudien, z. B. E3N, weisen zwar auf unterschiedliche Risikoprofile der Gestagene hin, die auf ein geringeres Risiko unter mikronisiertem Progesteron und Dihydrogesteron schließen lassen. Doch sind diese Studien in sich teilweise widersprüchlich [226–228]. 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 [226, 227, 229–232].

In einigen Staaten der USA kam es zu einem Rückgang der Brustkrebsinzidenz [233–235], der allerdings bereits vor 2002 begann. Ein Vergleich zwischen den USA und Europa ergibt stark divergierende Daten [236, 237]. 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 mammographische Screeningprogramme nach Absetzen der HRT, eine Änderung in der Lebensführung über die vergangenen 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 mammographische Dichte der Brust signifikant weniger als eine klassische HRT [238]. Nach einer Beobachtungsstudie und 2 randomisierten placebokontrollierten Studien verändert Tibolon das Brustkrebsrisiko bei gesunden Frauen nicht [231]. Bei älteren Frauen kann Tibolon 1,25 mg/Tag das lobuläre Mammakarzinomrisiko reduzieren [123]. Andererseits erhöht Tibolon 2,5 mg/Tag das Rezidivrisiko bei Frauen mit behandeltem Mammakarzinom [179].

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 [239, 240], andere weisen vor allem bei einer Langzeitgabe einer HRT auf einen möglichen Zusammenhang hin [241, 242]. Nach Lacey et al. [243] wird bis zu 10 Jahre kein erhöhtes Risiko gesehen, bei einer Therapiedauer von > 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 [241, 242]. 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 Placebogruppe (Unterschied nicht signifikant) [244]. 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 nach der NAMS Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko für Ovarialkarzinome über die Datenlage informiert werden [165]. Die Endocrine Society [166] und die IMS [118, 245] halten fest, dass eine Langzeittherapie mit Östrogenen allein mit einem geringgradig erhöhten Risiko von 0,7 Fällen per 1000 Frauen in 5 Anwendungsjahren assoziiert sein könnte, wogegen unter HRT ein noch kleineres oder nicht 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 [246], 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 > 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; $p = 0,003$) [247].

Hingegen fand sich im CEE-Monotherapie-Arm [248] 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 aufgezeigt hätten.

Lungenkarzinom

Einerseits weisen Beobachtungsstudien auf eine Senkung des Risikos für Lungenkarzinome unter hormonaler Kontrazeption hin. Andererseits besitzen so genannte „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 [166].

Gallenblasenkarzinom/-erkrankungen

Unter ERT/HRT sind keine Veränderungen in der Inzidenz von Karzinomen der Gallenblase bekannt [166, 245]. Hingegen berichten 2 RCTs – HERS [249] mit einem mittleren Alter von 68 Jahren und WHI [250] 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 Östradiol, Östradiolester und konjugierte Östrogene dienen. Östriol 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 niedrigstmöglichen Dosierung begonnen und entsprechend den Beschwerden angepasst werden. Die Dosisäquivalenz der verschiedenen Östrogene kann anhand der hier wiedergegebenen Tabelle der IMS abgeschätzt werden [11] (Tab. 2).

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

Tabelle 2: Anhand der Tabelle der IMS kann die Dosis-äquivalenz der verschiedenen Östrogene abgeschätzt werden. Nach [11].

Östrogen	Dosis (mg)			
	Hoch	Standard	Niedrig	Sehr niedrig
Mikrogenisiertes 17β-Östradiol <i>per os</i>	4,0	2,0	1,0	0,5***
Östradiolvalerat <i>per os</i>		2,0	1,0	
Konjugierte Östrogene (CEE) <i>per os</i> *	1,25	0,625	0,30/0,45	
Transdermales 17β-Östradiol-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 Knochenstärke weiter auf 0,25 mg pro Tag reduziert werden.

Bei kombinierter Behandlung wird die Dosierung der Gestagenkomponente parallel zum Östrogen reduziert. Für Gestagene gibt es keinen Klasseneffekt! Das in den USA in allen großen Studien eingesetzte Medroxyprogesteronacetat (MPA) schwächt in mehreren Organen die günstige Östrogenwirkung (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 [123].

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 die niedrigste wirksame Dosierung eingesetzt wird.

Anwendungsform

Besteht ein erhöhtes Thromboserisiko, 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 niedrig dosierten 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 < 50 Jahre 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 < 0,1 % pro Jahr (< 1,0 per 1000 Frauen pro Einnahmejahr) klein ist und damit geringer als die Risikosteigerung durch im täglichen Leben häufige Faktoren wie regelmäßige Alkoholeinnahme oder Übergewicht [245].

Unabhängig von Risikoprofil und Behandlungsmodus sollte bei jeder HRT, die > 5 Jahre durchgeführt wird, eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung unter besonderer Berücksichtigung des Brustkrebsrisikos durchgeführt werden.

■ **Schlussbemerkung**

Nach der Drucklegung haben sich in einem „Global Consensus Statement“ [251] die wichtigsten internationalen Gesellschaften für Menopause, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society) darauf geeinigt, anstelle der verschiedenen bisher gebräuchlichen Namen für eine Hormontherapie nach der Menopause (HRT, ERT, HT, ET etc.) einheitlich die Bezeichnung „Menopausal Hormone Therapy“ (MHT; „Menopausale Hormontherapie“) zu verwenden. Dies konnte im vorliegenden Artikel noch nicht berücksichtigt werden.

■ **Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis**

Die im Jahre 2002 erschienene erste Publikation von Daten aus der WHI-Studie hat zu einer unbegründeten Angst vor der postmenopausalen ERT/HRT geführt. Die seither gerade auch aus der WHI veröffentlichte neuere Evidenz zur ERT/HRT zeigt dagegen, dass bei frühem Beginn nach der Menopause der Nutzen einer ERT/HRT klar die allfälligen Risiken überwiegt. Es ist unbestritten, dass die ERT/HRT die wirksamste Methode zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden bleibt. Zudem ist innerhalb des so genannten „günstigen Fensters“ (Beginn der Hormongabe innert der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder vor dem Alter von 60 Jahren) eine ERT/HRT die Methode der Wahl zur primären Osteoporoseprävention. Innerhalb dieser Altersgruppe sind die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ebenso wie die totale Mortalität bei Frauen unter einer Östrogengabe signifikant geringer als bei nichtsubstituierten Frauen. Unter Östrogenen allein ist das Brustkrebsrisiko in der WHI-Studie im Vergleich zu Placebo bis zu einer medianen Beobachtungsdauer von 11,8 Jahren auch bei Frauen mit einem BMI < 25 reduziert, in der Nurses' Health Study steigt es bis zu einer Einnahmedauer von 19,9 Jahren nicht an. Auch unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Gabe erhöht sich in der WHI-Studie das Mammakarzinom-Risiko bis zu einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren nicht. Danach besteht gemäß der WHI-Studie ein Trend zu einer Risikozunahme (< 1,0 per 1000 Frauen pro Einnahmejahr). SERMs

eignen sich vor allem zum Einsatz bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem vertebralem Fraktur- und vermehrtem Brustkrebsrisiko. Nach verschiedenen Daten könnten die einzelnen Gestagene ein unterschiedliches Risikoprofil besitzen. Auch die dänische DOPS-Studie kommt nach 10 Jahren einer randomisierten Behandlung mit ERT/HRT zum Schluss, dass Frauen mit frühem Beginn der Hormoneinnahme nach der Menopause ein signifikant reduziertes Risiko für Mortalität, Herztod oder Myokardinfarkt besitzen, ohne dass die erkennbaren Risiken für Krebs, VTE oder CVI ansteigen. Ab 1–2 Jahren nach der Menopause kann auch Tibolon verwendet werden.

Unter transdermaler Östrogengabe ist im Gegensatz zur peroralen Einnahme kein Anstieg des venösen thromboembolischen (VTE) Risikos zu erwarten, das Risiko für zerebrovaskuläre Insulte (CVI) ist gering oder nicht vorhanden. Da therapiebedürftige klimakterische Symptome über Jahre auftreten können, gibt es keine fixe obere Grenze der Einnahmedauer, wobei die Indikation für eine ERT oder HRT (inklusive SERM) regelmäßig reevaluiert werden soll. Dabei ist die niedrigste noch wirksame Hormondosierung zu verwenden und insbesondere bei Risikopatientinnen für VTE und CVI das Östrogen transdermal zu verabreichen.

Interessenkonflikt

In den vergangenen 3 Jahren war M. Birkhäuser Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützten Symposien von Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

Literatur:

- Sarrel PM, Njike 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: 1583–8.
- Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011; 14: 515–28.
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspel AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
- Stadberg E, 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* 1997; 76: 442–8.
- Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
- Haines CJ, Yim SF, Chung TK, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.
- Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–46.
- Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 121–7.
- Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.
- Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.
- Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.
- Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al.; CHOICE Study Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63–73.
- Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. 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* 2010; 66: 201–5.
- Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. 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* 2010; 67: 227–32.
- Biglia N, Maffei S, Lello S, et al. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 804–14.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–11.
- Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, et al. 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* 2006; 13: 917–25.
- Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 115–20.
- Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010; 66: 333–43.
- Guttuso T Jr. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas* 2012; 72: 6–12.
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 65–74.
- Lethaby AE, Bown J, Marjoribanks J, et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD001395.
- North American Menopause Society. 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* 2011; 18: 732–53.
- Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012; 15: 115–24.
- Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause related symptoms. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453–65.
- 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* 2005; 51: 397–404.
- Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 117–22.
- Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012; 15: 12–20.
- Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267–74.
- Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831–7.
- Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo clinic and north central cancer treatment group hot flash studies. *Menopause* 2008; 15: 655–60.
- Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 74–81.
- Alraek T, Borud E, White A. Selecting acupuncture treatment for hot flashes: a Delphi consensus compared with a clinical trial. *J Altern Complement Med* 2011; 17: 33–8.
- Maciocia G. *Obstetrics and gynecology in chinese medicine*. Churchill Livingstone, New York, 1998.
- De Luca AC, da Fonseca AM, Lopes CM, et al. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011; 14: 140–5.
- Sunay D, Ozdiken M, Arslan H, et al. The effect of acupuncture on postmenopausal symptoms and reproductive hormones: a sham controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2011; 29: 27–31.
- Nedeljkovic M, Tian L, Ji P, et al. Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial. *Menopause* 2013 [Epub ahead of print].
- Benazzi F. Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000; 69: 280–3.
- 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* 2007; 103: 267–72.
- Dennerstein L, Leher 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* 2007; 14: 688–96.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375–82.
- Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509–17.
- Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, et al. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001; 63: 603–8.
- Juang KD, Wang SJ, Lu SR, et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119–26.
- Brace M, McCauley E. Oestrogens and psychological well-being. *Ann Med* 1997; 29: 283–90.

47. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385–90.
48. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, et al. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004; 11: 563–8.
49. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685–91.
50. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause Int* 2008; 14: 123–8.
51. Gutierrez-Lobos K, Wolff 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* 2000; 35: 202–10.
52. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynaecol* 1999; 180: S319–S324.
53. 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* 2006; 9: 317–24.
54. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008; 15: 1050–9.
55. de Lignières B, Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4: 67–72.
56. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212 [Erratum in *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 655].
57. Elifituri A, Sherif F, Elmahaishi M, et al. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for Middle-Eastern postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 52–9.
58. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414–20.
59. Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445–7.
60. Birkhäuser M. Depression und Östrogene. *Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 8: 82–8.
61. 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* 2004; 13: 325–32.
62. Sherwin BB, Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 153–60.
63. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, et al. Hormones & sexuality: effect of oestrogen and progesterone. *Obstet Gynaecol* 1990; 56: 316–22.
64. Holst J, Backstrom T, Hammarback S, et al. Progesterone addition during oestrogen replacement therapy – effects on vasomotor symptoms and mood. *Maturitas* 1989; 11: 13–20.
65. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299–314.
66. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336–43.
67. Studd J, Panay N. Are oestrogens useful for the treatment of depression in women? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 63–71.
68. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Fluoxetine Collaborative Study Group*. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 97–106.
69. 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* 2010; 13: 91–8.
70. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, et al. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774–80.
71. 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* 2007; 41: 338–43.
72. Stahl SM. Why drugs and hormones may interact in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 225–6.
73. Pae CU, Mandelli L, Han C, 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* 2008; 29: 500–6.
74. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. 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* 2002; 287: 591–7.
75. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al.; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
76. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 509–22.
77. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–8.
78. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
79. Archer DF, Oger E. Estrogen and progesterone effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012; 15: 235–40.
80. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD001405.
81. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnich D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219–27.
82. Ulrich L, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13: 228–37.
83. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, et al. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 124–33.
84. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (Suppl): S26–S35.
85. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.
86. Nathorst-Böös J, Wiklund I, Mattsson LA, et al. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 656–60.
87. 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.
88. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2012; 9: 162–70.
89. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009; 12: 114–21.
90. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Böös J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5: 646–56.
91. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. 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* 2005; 165: 1582–9.
92. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13: 770–9.
93. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645–51.
94. Brincat MP, Muscat Baron Y, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8: 110–23.
95. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.
96. 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* 2007; 10: 320–34.
97. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43–55.
98. Castelo-Branco C, Figueras F, Martínez de Osaba MJ, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.
99. Rittié L, Kang S, Voorhees JJ, et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photo-damaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1129–40.
100. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli E, et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007; 10: 298–305.
101. Muscat-Baron Y, Brincat M, Galea R, et al. Intervertebral disc thickness in treated and untreated postmenopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 3566–70.
102. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, et al. Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1994–9.
103. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2012; 15: 1–5.
104. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17–23.
105. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.
106. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce JRB, et al. Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 618–24.
107. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al.; 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* 2007; 13: 116–23.
108. 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* 1993; 168: 824–30.
109. Zethräs N, Johannesson M, Henriksen P, et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1191–5.
110. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, et al. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17β combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24: 177–84.
111. Gambacciani M. New HRT options for the treatment of menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Endocrine* 2004; 24: 231–8.
112. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al.; 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* 2005; 165: 1976–86.
113. 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* 2003; 348: 1839–54.
114. Evi S, Pekkarinen T, Sintonen H, et al. The effect of hormone therapy on the health-related quality of life in elderly women. *Maturitas* 2006; 56: 122–8.
115. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
116. 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.
117. Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, et al. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 104–14.
118. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
119. 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 Miner Res* 2007; 22: 1791–7.
120. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et 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* 1999; 131: 935–42.
121. Delmas PD, Davis SR, Hensen S, et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1153–60.
122. 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* 1997; 12: 806–12.
123. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697–708.
124. Birkhäuser M. Selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Therapeutische Umschau* 2012; 69: 163–72.
125. Lippuner K, Buchard PA, De Geyter C, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical practice in the Swiss setting. *Eur Spine J* 2012; 21: 2407–17.
126. 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* 2012; 23: 351–63.
127. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–24.
128. 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* 2003; 33: 522–32.
129. Birkhäuser M. Prävention der postmenopausalen Osteoporose: Erkennung von Risikopatientinnen und nicht-hormonelle präventive Maßnahmen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 11: 129–36.
130. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
131. Vogel VG. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1874–87.
132. DVO Leitlinie Osteoporose 2009; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009
133. SVOG. Osteoporose. Prävention – Diagnostik – Behandlung. Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose; <http://www.svog.ch>
134. Kanis JA, McCloskey EV, Johannson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23–57.
135. Kramarow E, Lentzner H, Rooks R, et al. Health, United States, 1999. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1999.
136. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999.
137. Turnstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425–7.
138. Battagay E, Nosedá G, Riesen WH (Hrsg). *Atheroskleroseprävention – Diagnostik und Therapie von Risikofaktoren*. 1. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern, 2007.
139. Collins P, Pines A, Birkhäuser M, et al. (Hrsg). *Beurteilung und Management von kardiovaskulären Risiken bei der Frau – ein kurzer Leitfaden für Gynäkologinnen*. Cambridge Medical Publications, Worthing, West Sussex, UK, 2008.
140. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15: 419–29.
141. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
142. 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* 2004; 190: 1052–8.
143. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 456–68.
144. 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* 2004; 47: 1175–87.
145. 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* 2009; 52: 2092–100.
146. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061–6.
147. 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* 1999; 52: 303–7.
148. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15–23.
149. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–8.
150. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–6.
151. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–8.
152. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–33.
153. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing group for 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* 2002; 288: 321–33.
154. 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.
155. 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* 2011; 305: 1305–14.
156. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
157. Grodstein F, Manson JE, Stampfer KJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44.
158. Grodstein F, Manson JAE, Colditz AC. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
159. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
160. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–7.
161. Clarkon TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
162. Wagner JD, Clarkson TB, St. Clair RW, et al. Estrogen and Progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995–2002.
163. Petretta M, Gostanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 138: 25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–52.
165. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
166. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): s1–s66.
167. 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* 2006; 355: 125–37.
168. Olli V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl 3): S26–S29.
169. Ollié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488–93.
170. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.
171. 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: 840–5.
172. 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: 979–86.
173. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and ThromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
174. 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: 340–5.

175. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.
176. Hoiibraaten E, Øvrigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–7.
177. Straczek C, Oger E, Von de Jonage-Canonico MB, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–500.
178. 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: 866–78.
179. 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* 2009; 10: 135–46.
180. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.
181. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al.; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
182. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.
183. 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: 2673–84.
184. Rocca WA, Shuster LT, Brown RD. Could estrogen protect younger menopausal women from stroke? *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 363–5.
185. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hyper-tensive women using hormone therapy: analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1379–84.
186. 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: 147–55.
187. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.
188. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al.; Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79: 1846–52.
189. 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: 2651–62.
190. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.
191. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824–8.
192. Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 239.
193. Furness S, Roberts H, Majorbanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): CD000402.
194. 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: 550–4.
195. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002; 109: 136–44.
196. 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: 205–9.
197. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril* 1999; 72: 389–97.
198. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653–9.
199. Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, et al. OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1320–7.
200. Völker W, Coelingh Bennink HJ, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001; 4: 203–8.
201. Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103–7.
202. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 2010; 468: 98–102.
203. Ruan X, Neubauer H, Yang Y, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012; 15: 467–72.
204. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013; 34: 171–208.
205. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246–52.
206. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
207. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83–97.
208. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
209. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091–102.
210. 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* 2012; 13: 476–86.
211. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
212. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a "new" biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 633–7.
213. Mueck AO, Seeger H. 2-Methoxyestradiol – biology and mechanism of action. *Steroids* 2010; 75: 625–31.
214. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60.
215. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323: 140–5.
216. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 267–75.
217. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 65–76.
218. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
219. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al.; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
220. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
221. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
222. Di Saia PJ, Brewster WR, Ziogas A, et al. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541–55.
223. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
224. Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.
225. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of post-menopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449–57.
226. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.
227. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1260–8.
228. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, et al. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138–43.
229. de Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002; 5: 229–35.
230. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.
231. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
232. Schneider C, Cick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009; 12: 514–24.
233. Clarke CA, Glaser SL. Declines in breast cancer after the WHI: apparent impact of hormone therapy. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 847–52.
234. Patani N, Jouhra F, Mokbel K. Changes in breast cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 742.
235. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–4.
236. Farmer R. Mündliche Mitteilungen EMAS-Kongress. London, 2009.
237. Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.
238. 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* 2011; 70: 361–4.

239. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR, et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1142–51.

240. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 118–23.

241. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 453–63.

242. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 641–51.

243. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41 [Erratum in *JAMA* 2002; 288: 2544].

244. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al.; 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* 2003; 290: 1739–48.

245. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal

hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.

246. Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 196–203.

247. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.

248. 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* 2008; 17: 2609–18.

249. 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.

250. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.

251. de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–4.

Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser



Martin H. Birkhäuser wurde 1943 in Basel (Schweiz) geboren. Er promovierte 1969 an der Universität Basel zum Dr. med. und spezialisierte sich zunächst in Genf (Schweiz) in allgemeiner Endokrinologie, danach in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und habilitierte sich 1987 für dieses Fach an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel. 1987 erhielt er von der SGGG den Scheringpreis für seine Arbeiten auf dem Gebiet der chronischen hyperandrogenämischen Anovulation.

Ab 1993 bis zu seiner Emeritierung im Dezember 2008 war er Professor und Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Bern (Schweiz). Seine speziellen Interessensgebiete umfassen das Gebiet der Menopause (insbesondere die metabolischen Veränderungen und der Einfluss der Hormonsubstitution auf Stoffwechsel und Lebensqualität), das polyzystische Ovarialsyndrom und die hormonale Kontrazeption.

Martin H. Birkhäuser präsidierte mehrere Schweizerische wiss. Gesellschaften und ist Honorary Founding President der European Menopause and Andropause Society sowie Ehrenmitglied der Menopausengesellschaften von Portugal, Rumänien, Ungarn, Türkei (Ehrenpräsident) und Chile. Er war 1998–2002 Generalsekretär der CAMS der International Menopause Society (IMS), ab 2002 Mitglied des Executive Committee der IMS und amtierte 2005–2008 als deren Treasurer. Martin H. Birkhäuser gehört seit dem Jahre 1998 dem Zürcher Gesprächskreis an.

Martin H. Birkhäuser wurde 2012 zum Mitglied des Vorstandes der International Academy of Human Reproduction gewählt.