



**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe e.V.**

**Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und
in der Postmenopause**

Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Konsensustreffen 20.12.02, Hamburg
Aktualisierte Version 05.05.2004

Die Empfehlungen ergeben sich aus der Einschätzung des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstands durch die Mitglieder des Konsensuskomitees. Basierend auf neuen Erkenntnissen werden sie regelmäßig aktualisiert.

Teilnehmer:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Prof. Dr. Wilhelm Braendle
Prof. Dr. Cosima Brucker
Prof. Dr. Martina Dören
Prof. Dr. Günter Emons
Prof. Dr. Franz Geisthövel

Prof. Dr. Ludwig Kiesel
Dr. Klaus König
Irmgard Naß-Griegoleit
Prof. Dr. Olaf Ortmann (federführend)
Prof. Dr. Thomas Rabe
Prof. Dr. Eberhard Windler

Die Hormontherapie (HT) mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause gehört zu den am häufigsten eingesetzten medikamentösen Behandlungsverfahren in der gynäkologischen Praxis. Der Nutzen der HT zur Behandlung vasomotorischer Symptome ist unumstritten. Sowohl zu weiteren Indikationen als auch zu den Risiken der HT liegt eine große Anzahl von Studien vor. Bei dem überwiegenden Anteil handelt es sich um Beobachtungsstudien. In den letzten Jahren wurden prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) durchgeführt. Letztere haben Zweifel an einigen präven-

tiven Wirkungen einer langfristigen HT aufkommen lassen aber auch positive und präventive Effekte bestätigt bzw. erstmals gezeigt. Anlass für diesen Konsensus gaben die erstmals im Juli 2002 publizierten Daten aus der Women's Health Initiative (WHI), der bisher umfangreichsten plazebokontrollierten Studie, sowie weitere Studien der jüngeren Vergangenheit. In der WHI-Studie wurden Plazebo und 0,6 mg konjugierte equine Östrogene kombiniert mit 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (Östrogen-Gestagen-Arm; kombiniert kontinuierliche Anwendung) verglichen sowie Plazebo und 0,6 mg konjugierte equine Östrogene (Östrogen-Arm). Der Sinn die-

ses Konsensus besteht in einer kurzen Darstellung des derzeitigen Kenntnisstandes sowie der Formulierung von Empfehlungen für den praktischen Umgang mit der HT und die Beratung von Frauen in diesem Lebensabschnitt.

Das klimakterische Syndrom

Randomisierte kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Östrogene vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche reduzieren können. Dieser Effekt wird durch orale Östrogen-gaben (konjugierte Östrogene, Östradiolvalerat, mikronisiertes Östradiol) sowie durch transdermal, intranasal oder intravaginal appliziertes Östradiol erreicht. Gestagene (20 mg Medroxyprogesteronacetat, 20 mg Megestrolacetat jeweils per os pro Tag) können Hitzewallungen reduzieren, wenn auch in geringerer Masse als Östrogene. Östrogene können zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen wie Erinnerungsvermögen und Vigilanz führen, allerdings nur bei Frauen, die klimakterische Symptome aufweisen.

Urogenitalatrophie

Die orale, transdermale sowie lokale Applikation von Östrogenen führt zu einer Minderung der Urogenitalatrophie und ihrer Symptome wie beispielsweise Dyspareunien, Trockenheit der Scheide und Juckreiz. Die vaginale Applikation scheint besser wirksam zu sein als die orale oder parenterale. Eine Verbesserung der Harninkontinenz durch Gabe einer HT ist nicht belegt.

Osteoporose

In RCTs konnte gezeigt werden, dass die HT in der Lage ist, den Knochenmasseverlust postmenopausaler Frauen zu reduzieren. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 25 µg

transdermal appliziertes 17-β-Östradiol) sind wirksam. In einer großen Anzahl von epidemiologischen Studien konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden.

Die WHI-Studie ist die erste RCT, die gezeigt hat, dass eine HT in der Primärprävention zur Reduktion von Schenkelhalsfrakturen führt [Östrogen-Gestagen-Arm: Hazard Ratio (HR) 0,66; 95 % KI 0,45–0,98; entsprechend 10 (Hormongruppe) versus 15 Frakturen (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr; Östrogen-Arm: HR 0,61; 95 % KI 0,41–0,91; entsprechend 11 (Hormongruppe) versus 17 Frakturen (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag in der gleichen Größenordnung (Östrogen-Gestagen-Arm: 9 versus 15 Frakturen in der Hormon- bzw. Plazebogruppe; Östrogen-Arm: 11 versus 17 Frakturen in der Hormon- bzw. Plazebogruppe). In der Heart Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) konnte keine Frakturreduktion gezeigt werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zahlreiche umfangreiche und langjährige Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass HT-Anwenderinnen sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention eine geringere Rate koronarer Ereignisse haben. Diese Studien zeigten aber auch, dass Frauen, die Hormone anwendeten, sich deutlich von denen ohne HT hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, medizinischer, demografischer und sozioökonomischer Variablen unterschieden. Im Gegensatz zu früheren Metaanalysen ohne Adjustierung konnte bei Berücksichtigung der o. a. Faktoren kein protektiver Effekt einer HT nachgewiesen werden. Als RCTs konnten weder die WHI-Studie noch die HERS einen protektiven Effekt auf die koronare Herzkrankheit nachweisen. Im Östrogen-

Gestagen-Arm der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen [HR 1,29; 95% KI 1,02-1,63; entsprechend 37 (Hormongruppe) versus 30 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. In einer weiteren Auswertung wurde die fehlende Protektion bestätigt und auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko hingewiesen. Im Östrogen-Arm der WHI wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,8 Jahren keine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos gefunden [HR 0,91; 95% KI 0,75-1,12; entsprechend 49 (Hormongruppe) versus 54 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Die durch koronare Herzerkrankungen bedingte Mortalität war bei den HT-Anwenderinnen nicht erhöht. Die HERS sowie die ESPRIT-Studie (Monotherapie mit Östradiolvalerat) haben gezeigt, dass die HT nicht zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet ist.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI ergab sich kein Einfluss der HT auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Zerebrale Insulte

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte einen signifikanten Anstieg von zerebralen Insulten bei Anwenderinnen einer HT. Dies war unabhängig davon, ob die HT gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen wurde. In der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte bei HT-Anwenderinnen [HR 1,41; 95 % KI 1,07–1,85; entsprechend 29 (Hormongruppe) versus 21 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr], die meisten Insulte waren ischämischen Ursprungs. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Insulte mit töd-

lichem Ausgang. Auch in dem Östrogen-Arm der WHI-Studie fand sich ein dem Östrogen-Gestagen-Arm entsprechend erhöhtes Risiko [HR 1,39; 95% KI 1,10-1,77; entsprechend 44 (Hormongruppe) versus 32 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. In der HERS war kein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle vorhanden. Eine plazebokontrollierte Studie bei spätpostmenopausalen Frauen zur Sekundärprävention zeigte nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren keinen Unterschied in der Häufigkeit von Schlaganfällen zwischen der Hormon- (Estradiol oral 1 mg / Tag) und der Plazebogruppe.

Thromboembolische Erkrankungen

Die Anwendung einer HT führt zu einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Das Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung. Diese Aussage stützt sich sowohl auf Metaanalysen überwiegend von Beobachtungsstudien als auch die Daten der WHI-Studie und der HERS. Das relative Risiko (RR) steigt um den Faktor 2 bis 3. In der WHI-Studie (Östrogen-Gestagen-Arm) war die HR 2,11 (95 % KI 1,58 – 2,82), entsprechend 34 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr. Im Östrogen-Arm der WHI-Studie war die HR 1,33 (95 % KI 0,99-1,79), entsprechend 28 (Hormongruppe) versus 21 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr. Bei genetischer Disposition erreicht das relative Risiko ein Vielfaches.

Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen

Eine Reihe von Beobachtungsstudien konnte ein erhöhtes Risiko für die Cholezystitis bei HT-Anwenderinnen nachweisen. In der HERS wurde eine erhöhte Rate an operativen Eingriffen wegen Gallen-

wegserkrankungen bei HT-Anwenderinnen gefunden. Angaben aus der WHI-Studie liegen derzeit nicht vor.

Mammakarzinom

Verschiedene Metaanalysen von Beobachtungsstudien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Eine Re-Analyse der bis 1997 verfügbaren Studien zeigte, dass die jährliche Erhöhung des RR für die Diagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen, die eine HT durchführten oder 1 – 4 Jahre zuvor beendet hatten, 1,023 betrug (95 % KI 1,011–1,036). Das RR war bei den Frauen, die gegenwärtig für mindestens 5 Jahre, im Mittel 11 Jahre, eine HT angewendet hatten 1,35 (95 % KI 1,21–1,49). Die Re-Analyse bezog ganz überwiegend Studien mit konjugierten equinen Östrogenen als Monotherapie (ohne Gestagen) und im Mittel 2-jähriger Anwendungsdauer ein. Seit 1997 publizierte Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Gestagenen im Rahmen einer HT das Mammakarzinomrisiko stärker erhöht als die alleinige Östrogen-therapie. In der „Million Women Study“ (prospektive Kohortenstudie) war die Brustkrebsinzidenz bei Anwendung von Östrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem relativen Risiko (RR) von 2,0 (KI 1,88-2,12) entsprechend 6 Fälle je 1.000 Frauen in 5 Jahren, bei Östrogenmonotherapie mit einem RR von 1,30 (KI 1,21-1,40) entsprechend 1,5 Fälle je 1.000 Frauen in 5 Jahren und bei Tibolon mit einem RR von 1,45 (KI 1,25-1,68) erhöht. Die Risikoerhöhung war weitgehend unabhängig von den angewendeten Östrogen, der Applikationsform oder dem Anwendungsschema. Der Typ des Gestagens (Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Levonorgestrel) beeinflusste das Risiko nicht unterschiedlich. Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie fand sich eine HR von 1,26 nach im Mittel 5,2-jähriger Einnahmezeit der HT [95 % KI 1,00–1,59; 38 (Hormongruppe)

versus 30 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. In der HERS-Studie wurde eine nichtsignifikante Erhöhung des Risikos nach im Mittel 4,1-jähriger Therapie gefunden. Im Östrogen-Arm der WHI-Studie wurde kein signifikanter Effekt nach medianer Beobachtungszeit von 6,8 Jahren gefunden [HR 0,77; 95 % KI 0,59-1,01; 26 (Hormongruppe) versus 33 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie wurden im Vergleich zur Plazebogruppe fortgeschrittenere Tumorstadien gefunden. Angaben aus dem Östrogen-Arm liegen diesbezüglich nicht vor. In den meisten Beobachtungsstudien war dies nicht der Fall und die brustkrebsbedingte Mortalität war unbeeinflusst oder erniedrigt. Die spezifische Letalität war in der „Million Women Study“ mit einem RR von 1,22 (KI 1,00-1,48) erhöht. In der WHI fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Hormon- und Plazebogruppe.

Endometriumkarzinom

Die alleinige Östrogengabe führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Das Risiko ist abhängig von der Dauer der Therapie. Nach Langzeiteinnahme (>10 Jahre) steigt das Risiko auf das 8-10-fache. Bei einer sequentiellen Östrogen-Gestagengabe sollte daher mindestens für 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12 - 14 Tage, ein Gestagen angewendet werden. Selbst bei einer regelmäßigen, monatlichen, bis zu 16-tägigen Gestagenanwendung zusätzlich zur Östrogen-therapie kann eine geringe Erhöhung des RR bei Langzeithormontherapie nach der derzeitigen Datenlage nicht völlig ausgeschlossen werden. Die kombinierte kontinuierliche Gabe von Östrogenen und Gestagenen führt weder zu einem erhöhten noch zu einem geringeren Risiko für das Endometriumkarzinom. Sowohl im Östro-

gen-Gestagen-Arm der WHI-Studie als auch in der HERS, in denen jeweils die gleiche kombiniert kontinuierliche HT angewendet wurde, blieb das Endometriumkarzinomrisiko unbeeinflusst [WHI: HR 0,83, 95 % KI 0,47–1,47; 5 (Hormongruppe) bzw. 6 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr].

Kolorektale Karzinome

Anwenderinnen einer HT hatten in etlichen Beobachtungsstudien ein reduziertes Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Der Effekt konnte auch im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie mit einem ähnlichen Ausmaß der Risikoreduktion gezeigt werden [HR für kolorektale Karzinome 0,63; KI 0,43-0,92, 10 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Die Karzinome in der HT-Gruppe waren allerdings signifikant häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium als in der Kontrollgruppe. Im Östrogen-Arm fand sich jedoch bei den Hormonanwenderinnen im Vergleich zur Plazebogruppe kein Effekt auf die Inzidenz kolorektaler Karzinome [HR 1,08; 95% KI 0,75-1,55; 17 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr].

Ovarialkarzinom

Daten aus Beobachtungsstudien erbrachten unterschiedliche Resultate zur Wirkung der HT auf das Ovarialkarzinomrisiko. Jüngere Kohortenstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei mehr als 10-jähriger Anwendung einer Östrogen-therapie. In der WHI-Studie (Östrogen-Gestagen-Arm) wurde kein signifikanter Effekt auf das Ovarialkarzinomrisiko gefunden (HR :1,58 , 95% KI 0,77-3,24 ;4,2 Ereignisse HT-Gruppe bzw.2,7 Ereignisse Plazebogruppe /10.000 Frauen/Jahr).

Alzheimer Erkrankung/ Kognitive Funktionen

Die ganz überwiegende Mehrheit der Beobachtungsstudien legt eine Reduktion der Alzheimer Erkrankung nahe. Die Qualität der Studien ist nicht ausreichend, um zum jetzigen Zeitpunkt eine eindeutige Aussage zu treffen. In der Women`s Health Initiative Memory Study zeigte sich ein Anstieg der Diagnose „mögliche Demenz“ (HR 2,05; KI 1,21-3,48) in der Hormongruppe. Sowohl im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI als auch in der HERS konnten keine positiven Effekte auf kognitive Partialfunktionen gezeigt werden.

Sonstiges

Die Wirksamkeit einer HT zur Verlangsamung oder Vermeidung verschiedener natürlicher Alterungsprozesse ist durch RCTs nicht gesichert.

Empfehlungen für die Anwendung der HAT

Eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause soll nur bei bestehender Indikation eingesetzt werden.

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung zur Therapie muss gemeinsam mit der ratsuchenden Frau erfolgen. Diese muss regelmäßig überprüft werden.

Die HT ist die wirksamste medikamentöse Behandlungsform vasomotorischer Symptome. Damit assoziierte klimakterische Symptome können verbessert werden.

Die vaginale, orale oder parenterale Gabe von Östrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet.

Bei nichthysterektomierten Frauen muss die systemische Östrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mind. 10 Tage pro Monat) in suffizienter Dosierung kombiniert werden.

Hysterektomierte Frauen sollten nur eine Monotherapie mit Östrogenen erhalten.

Die Östrogendosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die HT zugelassener Östrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen.

Die HT ist zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Dazu wäre allerdings eine Langzeitanwendung erforderlich, die mit potentiellen Risiken verbunden ist.

Die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet.

Die o.a. Empfehlungen beziehen sich nicht auf Frauen mit einer prämenopausalen Menopause.

Literatur

RCTs und Metaanalysen / strukturierte Reviews)

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;291:1739-48.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Hormontherapie im Klimakterium, 2003

www.akdae.de

Beral V. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-427.

Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360:942-4.

Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. Obstet Gynecol 2001;98:1045-52.

Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson, L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. Obstet Gynecol 1998;92:722-7.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003;290:1729-38,

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML et al.



Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women.
JAMA 2003;289:3243-53.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA et al.
Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women.
New Engl J M 2004;350:991-1004.

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; The HERS Research Group.
Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.
Obstet Gynecol 2001;97:116-20.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D.
Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis.
Obstet Gynecol 1995;85:304-13.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al., for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.
Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow-up (HERS II).
JAMA 2002;288:49-57.

Grimes DA, Lobo RA.
Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy.
Obstet Gynecol 2002;100:1344-53.

Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC.
Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence.
Obstet Gynecol 2004;103:254-60.

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE et al.
Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.
N Engl J Med 2003; 348:1839-54.

Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS et al.
Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease.
Circulation 2004;109:620-6.

Hulley S, Grady D.

The WHI estrogen-alone trial – Do things look any better?
JAMA 2004;291:1769-1771.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.
Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.
JAMA 1998;280:605-13.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al., for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.
Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy.
JAMA 2002;288:58-66.

Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC.
Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease.
Ann Int Med 2002;137:273-84.

Lacey JV, Mink PJ, Lubin JI, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al.
Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer.
JAMA 2002;288:334-41.

Lethaby A, Farquhar S, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D.
Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000 (2);CD 000402

MacLennan A, Lester S, Moore V et al.
Oral replacement therapy versus placebo for hot flashes. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001 (1); CD 002978

MacLennan A, Lester S, Moore V et al.
Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review.
Climacteric 2001;4:58-74.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al.
Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease.
New Engl J Med 2003;349:523-34.

Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.



Lancet 2003;362:419-427.

Moehrer B, Hextall A, Jackson S.
Oestrogens for urinary incontinence in women
(Cochrane Review).
In: The Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK:
John Wiley & Sons, Ltd., 2004

National Institute of Health/National Heart, Lung,
and Blood Institute:
NIH asks participants in Women's Health Initiative
Estrogen-Alone Study to stop study pills, begin
follow-up phase. 2004.
<http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/04-03-02.htm>

Nelson HD
Commonly used types of postmenopausal estrogen
for treatment of hot flashes.
JAMA 2004;291:1610-1620.

Nelson HD
Postmenopausal estrogen for treatment of hot
flashes, clinical applications.
JAMA 2004;291:1621-1625.

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM,
Allan JD.
Postmenopausal hormone replacement therapy.
JAMA 2002;288:872-81.

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson
VW et al.
WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus pro-
gestin on global cognitive function in postmeno-
pausal women: the Women's Health Initiative
Memory Study: a randomized controlled trial.
JAMA 2003;289:2663-72.

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun
MJ.
Estrogen replacement therapy and ovarian cancer
mortality in a large prospective study of US
women.
JAMA 2001;285:1460-5.

Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and
ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential
association of oral and transdermal oestrogen-
replacement therapy with venous thromboembolism
risk.
Lancet 2003;362:428-32.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wal-
lace RB, Ockene JK et al.
Estrogen plus progestin and the incidence of de-
mentia and mild cognitive impairment in post-
menopausal women: the Women's Health Initiative
Memory Study: a randomized controlled trial.

JAMA. 2003;289:2651-62.

Solomon CG, Dluhy RG. Rethinking postmeno-
pausal hormone therapy.
N Engl J Med 2003;348:579-80.

The ESPRIT team.
Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in
postmenopausal women: a randomised placebo
controlled trial.
Lancet 2002;360:2001-8.

The Women's Health Initiative Steering Commit-
tee.

Effects of conjugated equine estrogen in postmeno-
pausal women with hysterectomy. The Women's
Health Initiative randomized controlled trial.
JAMA 2004;291:1701-1712.

The Women's Health Initiative Study Group.
Design of the Women's Health Initiative Clinical
Trial and Observational Study.
Controlled Clinical Trials 1998;19:61-109.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM,
Suissa S, Horwitz RI.
A clinical trial of estrogen-replacement therapy
after ischemic stroke.
N Engl J Med 2001; 345: 1243-1249.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M,
Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al.
Effect of estrogen and progestin on stroke in post-
menopausal women. The Women's Health Initia-
tive: a randomised trial.
JAMA 2003;289:2673-84.

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.