

WHI-Studie: Beobachtungsstudien müssen berücksichtigt werden

Eine aktuelle Bewertung durch den Zürcher Gesprächskreis

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

Kürzliche Publikationen von Autoren der Women's Health Initiative (WHI)-Studie veranlassten Fachgesellschaften wie Medien wieder einmal, über diese wohl in der medizinischen Literatur bekannteste Studie zu diskutieren, obwohl man meinen könnte, nach über 20 Publikationen sei alles ausgewertet. In der Tat finden sich aber immer wieder neue Aspekte, die in der Summe klar darstellen, dass die Studie anfangs auch von den Autoren falsch bewertet wurde. Um Nutzen und Risiken auch für die jüngere Altersgruppe sowie für andere als die in der WHI geprüfte Menopausale Hormontherapie (MHT) bewerten zu können, müssen auch Beobachtungsstudien herangezogen werden, mit bemerkenswerten neuen Ergebnissen.

Bekanntlich wurden in der WHI (Interventionsphase) 8.506 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus unter Behandlung mit 0,625 mg/die konjugierten equinen Estrogenen (CEE) in Kombination mit Medroxyprogesteronazetat (MPA) prospektiv und randomisiert mit 8.102 Frauen unter Placebo während 5,6 Jahren verglichen (kombinierter Arm, CEE/MPA) (1). Parallel dazu wurde eine Studie durchgeführt, in der 5.310 hysterektomierte Frauen während 7,2 Jahren mit 0,625 mg/die CEE ohne Gestagenzugabe behandelt und mit 5.429 Frauen mit Placebo verglichen wurden (E-Monotherapie, CEE) (2).

Etwa 50 % der Frauen waren mit den wichtigsten Risikofaktoren belastet (Adipositas, Hypertonie, Rauchen, Dyslipoproteinämie u. a.), etwa 10 % hatten bereits kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Durchschnittsalter lag bei Beginn der MHT bereits über 60 Jahre (Mittel 63 Jahre), was als wichtigster Grund für die beobachteten kardiovaskulären Risiken (Myokardinfarkt, Insult) gesehen wird, nachdem auch spätere altersstratifizierte Auswertungen zeigten, dass

diese Risiken weitgehend nur für die Frauen mit Beginn der MHT im Alter über 60 Jahre vorlagen (3).

Ergebnisse aus der WHI nicht auf alle Frauen übertragbar

Zwei der maßgebenden WHI-Autoren wiesen nun kürzlich in der renommierten Zeitschrift *New England Journal of Medicine* darauf hin (4), dass sich für den härtesten Endpunkt aller Studien, die Gesamtmortalität, für Neustarterinnen in der WHI im Alter zwischen 50 und 59 Jahre sogar eine Reduktion der Todesfälle ergibt (CEE/MPA 5, CEE 5,5 Todesfälle/1.000/5 Jahre). Sie stellen in diesem Zusammenhang heraus, dass die Ergebnisse aus der WHI, analysiert aus der Gesamtpopulation, nicht auf die Frauen übertragen werden dürfen, die zwischen 50 und 60 Jahren die MHT beginnen – die Altersgruppe, in der üblicherweise eine MHT begonnen wird!

Die WHI-Autoren drücken ihr Bedauern über die diesbezügliche jahrelange Fehlinterpretation ihrer Studie aus, überraschend deutlich, wenn man bedenkt, dass dies seit der

Erstpublikation in 2002 die erste Publikation ist, erfolgt in 2016(!), in der WHI-Autoren selbst bestätigen, was für andere von Anfang an offensichtlich war. Mindestens 20 % der früh-postmenopausalen Frauen werde eine wirksame MHT vorbehalten, und eine ganze Generation von jungen Ärzten werde nicht mehr auf dem wichtigen Therapiegebiet der MHT ausgebildet. Die fehlende wirksame Therapie führe entsprechend auch zu einer Erhöhung von Kosten, bedingt durch Erkrankungen und Arbeitsausfälle. Die WHI-Autoren beklagen auch das Ausweichen auf weniger wirksame nicht-hormonale Therapien und zu über einem Drittel der Behandlungen speziell auf sogenannte „compounded hormone therapy“ (bei uns häufig als „bioidentische Hormone“ bezeichnet), veresterte estrogene Substanzen, für die keine relevanten Studien vorliegen und auch keine behördlichen Zulassungen bestehen.

Aktuelle Auswertung über 18 Jahre – keine erhöhte Mortalität!

In einer nun vorliegenden aktuellen Auswertung der WHI werden deren Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität unter Einbeziehung auch eines kumulativen Follow-ups über insgesamt 18 Jahre (Interventionsphase und Postinterventionsphase bis 2014) publiziert (5); sekundäre Endpunkte in dieser Analyse waren krankheitsspezifische Mortalitäten (kardiovaskulär bedingt, Malignome, M. Alzheimer/Demenzen u. a.). Diese Auswertung basiert auf 7.489 Todesfällen (1.088 während der Interventionsphase, 6.401 in der Postintervention); das Follow-up für die CEE/MPA-Studie war 12,5 Jahre, für die

CEE-Studie 10,8 Jahre, kumulativ jeweils für beide Studien 18 Jahre.

Insgesamt zeigte sich für alle Hormonanwenderinnen die Mortalität nicht erhöht (HR 0,99; 95 % KI 0,94–1,03) (gepoolte Studien). Für die Altersgruppe 50–59 Jahre war die Mortalität in der Interventionsphase sogar signifikant reduziert (HR 0,69; 95 % KI 0,51–0,94), für die 18-jährige kumulative Beobachtung war die Reduktion allerdings nur für die Estrogenmonobehandlung signifikant (HR 0,79; 95 % KI 0,64–0,96). Im statistischen Vergleich der jüngeren Altersgruppe (50–59 Jahre) mit der älteren Gruppe (70–79 Jahre) ergibt sich für die Interventionsphase eine um nahezu 40 % signifikant verringerte Mortalität (HR 0,61; 95 % KI 0,43–0,87, gepoolt). Auch bei der Beobachtung von insgesamt 18 Jahren bleibt das Sterberisiko der jüngeren Frauen, die Hormone erhalten hatten, gegenüber den älteren Frauen über 70 Jahre verringert (HR 0,87; 95 % KI 0,76–1,00). Somit zeigt sich auch in dieser Auswertung der WHI insgesamt die Bedeutung eines frühen Beginns mit MHT.

Brustkrebsrisiko nur mit Gestagen, und vom Gestagentyp abhängig?

Hinsichtlich der Auswertung für die krankheitsspezifischen Mortalitäten zeigten sich für die kardiovaskulären Todesfälle sowie für die Mortalität durch Malignome insgesamt keine signifikanten Unterschiede. Spezifisch für die Brustkrebsmortalität war allerdings für die Frauen mit CEE/MPA während der 18-jährigen Beobachtung ein nicht signifikanter Anstieg zu beobachten (HR 1,44; 95 % KI 0,97–2,15). Demgegenüber bestand für die Frauen, die mit CEE-mono behandelt waren, für das gesamte Follow-up ein signifikant geringeres Risiko, an Brustkrebs zu sterben, d. h. die Estrogentherapie wirkte protektiv hinsichtlich der Entwicklung eines Mammakarzinoms (HR 0,55; 95 % KI 0,33–0,92).

Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Kombination mit dem Gestagen, mit der entscheidenden Frage, ob es Unterschiede im Risikoprofil zwischen den verschiedenen Gestagenen gibt, worauf verschiedene experimentelle Untersuchungen zwar deutlich hinweisen, möglicherweise aber nur unter bestimmten zellulären Bedingungen (6, 7). Diesbezüglich hat die International Menopause Society kürzlich wieder den Konsens gefunden, dass auf Basis von Beobachtungsstudien mit Progesteron oder seinem Isomer Dydrogesteron zumindest bei fünf- bis achtjähriger Behandlungsdauer ein geringeres Risiko im Vergleich mit speziellen synthetischen Gestagenen vorliegen könnte (8). Die Beantwortung dieser wichtigen Frage bedarf aber noch weiterer Studien, wie auch in einem nationalen Konsens der zehn für die MHT maßgebenden deutschen Gesellschaften und Institutionen festgestellt wird (9).

Brustkrebsmortalität unter MHT sogar verringert?

Ob sich unter einer kombinierten MHT tatsächlich eine erhöhte Brustkrebsmortalität ergibt, muss weiterhin offen bleiben, bei fehlender Signifikanz auch in der jetzigen Auswertung aus der WHI und da dies eine Reihe von Beobachtungsstudien widerlegen (10). Unter anderem ergab auch die kürzliche Auswertung eines riesigen Kollektivs aus dem finnischen Register (489.105 Frauen, 3,3 Millionen Beobachtungsjahre) (11), verglichen mit der altersstandardisierten Population, für eine Hormonbehandlung länger als fünf Jahre unter Verwendung von Estradiol mit verschiedenen Gestagenen ein stark verringertes Risiko (HR 0,56; 95 % KI 0,52–0,60), besonders ausgeprägt für die Altersgruppe 50–59 Jahre (HR 0,33; 95 % KI 0,29–0,37), aber auch noch mit signifikanter Reduktion in den höheren Altersgruppen (60–69 Jahre: HR 0,64; 95 % KI 0,59–0,70; 70–79 Jahre: HR 0,78; 95 % KI 0,69–0,87).

Für eine verringerte Brustkrebsmortalität unter MHT kann es verschiedene Gründe geben, wie biologisch bedingt durch bessere Differenzierung der Tumoren oder bedingt auch durch bessere Beobachtung und frühere Diagnosen (10, 11).

MHT kann auch im Hirn vaskulär protektiv wirken

Interessant aus der jetzigen Auswertung der WHI für spezifische Mortalitäten ist die signifikante Reduktion der Todesfälle durch M. Alzheimer oder andere Demenzen, nicht nur für CEE-mono (HR 0,74; 95 % KI 0,59–0,94), sondern auch für die gepoolten Studien (HR 0,85; 95 % KI 0,74–0,98), bei 18-jähriger kumulativer Beobachtung. Interessant deshalb, da ja in einer Teilstudie der WHI-Interventionsphase, genannt WHIMS (MS = Mental Study), ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Demenzen festgestellt wurde (12, 13). Dies wurde in den Medien immer wieder entsprechend negativ herausgestellt, ohne darauf hinzuweisen, dass hier nur Frauen einbezogen wurden, die bei Beginn (!) der MHT über 65 Jahre alt waren, mit einem Durchschnittsalter unter der Behandlung von 70 Jahren.

In der Tat bestätigt eine jüngste Auswertung, wiederum aus dem großen finnischen Register, nachdrücklich den Benefit einer entsprechend frühzeitig begonnenen MHT (14): Bei Auswertung von 489.105 Frauen unter Verwendung von Estradiol mit verschiedenen Gestagenen über 5 Jahre (kombinierte Therapie und Estradiol-mono-Behandlung) zeigte sich die Mortalität für M.-Alzheimer-Demenz (AD) oder für eine vaskulär verursachte Demenz (VD) um 15 % reduziert, für VD bereits bei Behandlungen weniger als 5 Jahre um 37 % (>5 Jahre um 39 %). Offensichtlich kann somit eine MHT auch im Hirn vaskulär protektiv wirken und verhindert so vor allem vaskuläre Demenzen, zumindest bei Anwendung von Präparaten mit Estradiol als Estrogenkomponente.

Bedeutung von Beobachtungsstudien und experimentellen Daten

Die Bewertung von Nutzen und Risiken unter einer MHT muss immer auch die Beobachtungsstudien sowie auch experimentelle Daten einbeziehen. Dies gilt vor allem für die kardiovaskulären Risiken, die letztlich aus der WHI nicht eindeutig bewertet werden können, da altersspezifische Auswertungen aus der Interventionsphase unterschiedliche Risiken ergeben, sich aber für das 18-jährige kumulative Follow-up weder die gesamte kardiovaskuläre Mortalität noch die von Myokardinfarkt oder Hirninsult signifikant veränderte. Dabei muss auf Basis von über 30 Beobachtungsstudien als erwiesen gelten, dass bei frühem Beginn eine kardiovaskuläre Protektion erfolgt, so festgestellt z. B. in den jüngsten Empfehlungen von Menopause-Gesellschaften (8) oder auch diskutiert in den renommierten „NICE-Guidelines“ (15). Eine Auswertung von 332.202 finnischen Frauen zeigt ein signifikant erhöhtes „standardisiertes Mortalitätsrisiko, SMR“ für kardiale Todesfälle (SMR 1,26; 95 % KI 1,16–1,37) sowie für Hirninsult (SMR 1,63; 95 % KI 1,47–1,79), falls eine MHT bereits im ersten Jahr der Anwendung wieder abgebrochen wird, mit beträchtlicher Erhöhung auch der Gesamtmortalität bei engem Konfidenzintervall (SMR 2,28; 95 % KI 2,23–2,34), wogegen bei längerer Behandlung eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären oder auch Gesamtmortalität festgestellt wurde (16).

Entsprechend solcher Ergebnisse gibt es namhafte Stimmen, welche die MHT (wieder) als Teil von allgemeinen Präventionsmaßnahmen ab Beginn der Perimenopause empfehlen, unter Berücksichtigung auch der nachgewiesenen präventiven Effekte hinsichtlich Osteoporose oder der Entstehung von Diabetes mellitus (17). Derzeit ist aber jegliche MHT nur für eine Osteoporoseprävention indiziert.

Weitgehend unumstritten ist dagegen die Notwendigkeit einer Substitution mit Hormonen auch aus präventiver Sicht bei prämaturer ovarieller Insuffizienz (POI), wie z. B. bei prämaturer Menopause, wenigstens bis zu einem Alter von 50 Jahren, von besonderer Bedeutung nach bilateraler Salpingo-Ovariectomie, d. h. bei chirurgischer Menopause (18, 19).

MHT und kolorektale Tumoren

Die Notwendigkeit der Einbeziehung von Beobachtungsstudien zeigt sich auch für die Bewertung der Risikosituation von kolorektalen Tumoren unter MHT. Die WHI zeigte in der Interventionsphase eine Risikoerhöhung für CEE-mono (HR 1,08; 95 % KI 0,75–1,55) (2), für CEE/MPA dagegen eine signifikante Risikoreduktion (HR 0,63; 95 % KI 0,43–0,92) (1).

Dies widerspricht etwa 20 Beobachtungsstudien, die für jede Art von MHT eine Risikoreduktion zeigten (20, 21). Die Risikoerhöhung in der WHI-Studie unter CEE-mono war durch ein erhöhtes Risiko einer kleinen Gruppe von Frauen mit Beginn der Behandlung über 70 Jahre bedingt; in der altersstratifizierten Analyse zeigte nur diese Gruppe ein, und zwar deutlich erhöhtes, Risiko (HR 2,09; 95 % KI 1,08–4,04), während sich für die beiden anderen Altersgruppen 50–59 Jahre und 60–69 Jahre im Trend Risikoverringerungen ergaben (2). In der nun vorliegenden Auswertung für das 18-jährige Follow-up (5) wird kein signifikant verändertes Mortalitätsrisiko für kolorektale Karzinome unter CEE-mono beobachtet (HR 1,21; 95 % KI 0,79–1,84), und CEE/MPA zeigt bezogen auf das gesamte 18-jährige Follow-up keine Karzinoprotektion mehr (HR 1,01; 95 % KI 0,69–1,49).

Analysen aus der WHI im Vergleich mit anderer Evidenz

Somit bleiben immer noch Unklarheiten bei Analysen aus der WHI im

Vergleich zu anderer Evidenz. Erinnert sei an die Tatsache, dass die ersten und bis heute entscheidenden Beurteilungen aus der Interventionsphase auf Basis der nominalen Konfidenzintervalle gemacht wurden (CEE/MPA: Benefit für Frakturen und Kolonkarzinom, Risiken für KHK, Insult und Thrombosen) (1). Das erhöhte Risiko für Brustkrebs war nicht signifikant (HR 1,26; 95 % KI 1,0–1,59), und der Trend zu einem erhöhten Risiko ergab sich nur aufgrund eines nicht erklärbaren auffallend geringen Risikos in der Placebogruppe für die Frauen, die bereits vorher mit MHT behandelt waren (1). Die Ergebnisse aus der WHI, festgestellt mit (den eigentlich entscheidenden) adjustierten Konfidenzintervallen, wurden nicht diskutiert – hier war nur der Anstieg von Lungenembolien signifikant (HR 2,11; 95 % KI 1,26–3,55), der (vermeintliche?) Anstieg des Brustkrebsrisikos verfehlte klar die Signifikanz (95 % KI 0,83–1,92).

WHI: Eine Reihe weiterer Ungereimtheiten

Auf dieser Basis und wegen einer Reihe weiterer Ungereimtheiten hatten einige, allerdings nur wenige, der WHI-Autoren schon länger die negative Darstellung in der Publikation der Ergebnisse beklagt – hierzu ist lesenswert vor allem eine kürzliche Publikation von Prof. Langer (22), einer der WHI-Koautoren, der auch auf einige bislang nicht bekannte Hintergründe zum Zustandekommen der ersten Publikationen hinweist. So wurde das gesamte WHI-Team vom vorzeitigen Stopp der CEE/MPA-Studie durch das Monitoring-Komitee erst informiert, als dies schon geschehen war und das Skript bereits bei JAMA eingereicht war. Gewünschte Ergänzungen und Verbesserungen speziell im Ton konnten nicht mehr eingebracht werden. „*The investigators most capable of correcting the critical misinterpretations of the data were actively excluded from the writing and dissemination activities.*“

Diese Autoren, die das bereits im Druck befindliche Manuskript kritisierten, konnten nicht mehr herausstellen, dass das erklärte Ziel der Studie ursprünglich war, die kardiovaskuläre Risikosituation mit Beginn einer MHT bei älteren Frauen zu untersuchen und dass nur 12 % vom Gesamtkollektiv im Alter zwischen 50 und 54 Jahren in die Studie einbezogen waren. Trotzdem wurden die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation von Anfang an und dann über Jahre auch auf die kleine junge Altersgruppe extrapoliert, was dann, wie oben beschrieben, erst kürzlich durch WHI-Autoren selbst korrigiert wurde (4).

Der „globale Risikoindex“, der als Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch herangezogen wurde, war erst im Nachhinein in die Studienanalyse eingebracht worden. Der vorzeitige Abbruch des Estrogenmonoarms kann ohnehin nur politisch begründet werden, da sich zu diesem Zeitpunkt in den Kaplan-Meier-Estimates Kurven im Vergleich zur Placebogruppe schon klar eine Risikoreduktion für koronare Herzkrankungen und für Brustkrebs durch die Hormonbehandlung abzeichnete (2); die Begründung mit einem erhöhten Insultrisiko war nicht angebracht, da dies nur in der Altersgruppe der Frauen mit Beginn der Estrogenmonotherapie über 60 Jahre festgestellt wurde (2). Es fehlte auch für beide Studienarme die klare Darstellung des Risikokollektivs (50 % mit Risikofaktoren), und der Hinweis, dass für 40,5 % der Frauen in der CEE/MPA-Studie wegen Blutungsproblemen in der Hormongruppe der Code vorzeitig geöffnet werden musste (Placebogruppe 6,8 %) (1). Ärzte und Patientinnen kannten somit die Behandlung, wodurch die CEE/MPA-Studie nach Ansicht eines der bekanntesten Epidemiologen (Syd Shapiro) im Grunde nicht höher bewertet werden sollte als gute Beobachtungsstudien (23). 6.700 der insgesamt 8.506 Frauen (79 %) unterbrachen zeitweilig die fünfjährige WHI-Studie und 4.100 Frauen (48 %)

traten dann wieder (zu irgendeinem Zeitpunkt) in die Studie ein. Wirklich Placebo-kontrolliert wurde nur die WHI-Studie mit Estrogen-mono durchgeführt (vorzeitige Code-Eröffnung für CEE-mono-Studie 1,9 %, für Placebo 1,5 %), die letztlich zumindest für die Altersgruppe unter 60 Jahre einen großen Zusatznutzen gezeigt hat – Reduktion der Inzidenz von Myokardinfarkten, von Brustkrebs, von osteoporotischen Frakturen und von kolorektalen Karzinomen (4). Wenn auch (noch?) die Indikationsstellung auf die Behandlung von klimakterischen Beschwerden und Osteoporoseprävention beschränkt bleibt, so ist doch festzustellen, dass kein anderes Medikament diesen, auch präventiven Benefit auf Basis einer placebokontrollierten Studie in einem großen Kollektiv aufweisen kann, wie kürzlich selbst in einem kritischen Journal wie *Nature Reviews* festgestellt wurde (24).

Thromboembolie-Risiko lässt sich durch transdermale Estradiolsubstitution reduzieren

Einziges Risiko auch in der CEE-Studie war die Zunahme von Thrombosen (2), und dieses Risiko lässt sich bekanntlich durch eine transdermale Estradiolsubstitution minimieren, möglicherweise ganz vermeiden (8, 9, 15). Es findet sich wohl kaum ein Experte, der dies noch bezweifelt, obwohl diese Feststellung nur auf der biologischen Plausibilität (Vermeidung einer hohen hepatischen Estrogenanflutung mit Aktivierung der Gerinnungskaskade) und auf Beobachtungsstudien beruht.

Damit ergibt sich zwangsläufig die Antwort auf die häufig gestellte Frage, inwieweit die Ergebnisse aus der WHI für andere hormonale Therapien übertragen werden kann: Offensichtlich nicht, ansonsten müsste man ja auch an dem speziellen Benefit einer transdermalen Estradiolsubstitution hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken zweifeln! Daher müssen die Beobachtungsstudien für Therapieentschei-

dungen mit herangezogen werden, sowohl was den möglichen Zusatznutzen bei Behandlung klimakterischer Beschwerden betrifft als auch für die Feststellung möglicher Risiken.

Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikt

Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK; www.zuercher-kreis-hormone) wurde vor über 30 Jahren gegründet und setzt sich aus deutschsprachigen Klinikern und Wissenschaftlern der Gynäkologischen Endokrinologie zusammen. Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des ZGK strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Autoren

- Prof. Martin Birkhäuser (Basel)
- Prof. Peyman Hadji (Frankfurt)
- Prof. Bruno Imthurn (Zürich)
- Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen/Peking), federführend
- Prof. Joseph Neulen (Aachen)
- Prof. Christian Thaler (München)
- Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt)
- Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)

Für die Autoren



**Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck**
Universitätsklinikum Tübingen
Department für Frauen-
gesundheit
72076 Tübingen
[Alfred.Mueck@
med.uni-tuebingen.de](mailto:Alfred.Mueck@med.uni-tuebingen.de)
und Capital Medical University
Universitäts-Frauenklinik
Chao-Yang District
100026 Peking, China

Literatur

zum Beitrag „Aktuelle Bewertung der WHI-Studie. Beobachtungsstudien müssen berücksichtigt werden“

1. WHI Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
2. WHI Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
3. WHI Investigators: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
4. Manson JE, Kaunitz AM: Menopause management – Getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374: 803–6.
5. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. (WHI Investigators): Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318: 927–38.
6. Zhao Y, et al.: The presence of membrane-bound progesterone receptor induces growth of breast cancer with norethisterone but not with progesterone: a xenograft model. *Maturitas* 2017; 102: 26–33.
7. Mueck AO, et al.: Genomic and non-genomic actions of progestogens in the breast. *J Steroid Biochem Molecular Biology* 2014; 142: 62–7.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A (on behalf of the IMS Writing Group): 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–50.
9. Mueck AO (federführend für 10 Institutionen und Gesellschaften): Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. *Frauenarzt* 2015; 56: 657–9.
10. Nanda K, Bastian LA, Schulz K: Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186, 325–34.
11. Mikkola TS, et al.: Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause* 2016; 23: 1199–203.
12. Shumaker SA, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.
13. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al.: Conjugated equine estrogens and the incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–58.
14. Mikkola TS, et al.: Lower death risk for vascular dementia than for Alzheimer’s disease with postmenopausal hormone therapy users. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 870–7.
15. NICE Guidelines: Menopause: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>
16. Mikkola TS, et al.: Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015; 100: 4588–94.
17. Lobo RA, et al.: Back to the future hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016; 254: 282–90.
18. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM: Hormone replacement therapy for young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016; 106: 1588–99.
19. Hamoda H: The British Menopause Society and Women’s Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017; 23: 22–35.
20. Nanda K, et al.: Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93, 880–8.
21. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106, 574–82.
22. Langer RD: The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017; 20: 91–6.
23. Shapiro S: Risks of estrogen plus progestin therapy: a sensitivity analysis of findings in the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *Climacteric* 2003; 6: 302–10.
24. Lobo RA: Hormone replacement therapy: current thinking. *Nature Rev* 2017; 13: 220–31.