

NEMZETKÖZI MENOPAUSA TÁRSASÁG
(INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY, IMS)

**HRT a korai menopausában: tudományos bizonyítékok és általános
vélekedések**
*(HRT in the early menopause: scientific evidence and common
perceptions)*

A első globális IMS csúcscrtekezlet összefoglalója a menopausával
kapcsolatos kérdésekről
(Summary of the first IMS Global Summit on menopause-related issues)
2008. március 29-30.

A. Pines, D. W. Sturdee, M. H. Birkhäuser, T. de Villiers, F. Naftolin, A.
Gompel, R.
Farmer, D. Barlow, D. Tan, P. Maki, R. Lobo and H. Hodis, és mtsai az
International Menopause Society részéről

BEVEZETÉS

A hormonpótló terápia (*hormone replacement therapy, HRT*) továbbra is a változókori tünetek első vonalbeli és leghatékonyabb kezelése. Mégis - annak ellenére, hogy nagyszámú és jó minőségű klinikai adatok támasztják alá a HRT hatékonyságát és biztonságos alkalmazását a korai menopausában - számos szakember és laikus véli úgy, hogy a hormonok alkalmazása kockázatos és nem kívánatos még legszigorúbb eseti megfontolások alapján sem. Számos téves értelmezés és hibás vélekedés játszik szerepet ennek az ellentmondásos helyzetnek a kialakulásában: egyesek tisztán tudományos, mások kulturális és társadalmi alapon születtek. Nem hagyható figyelem kívül a média és az internet fontossága, mint az ellenőrizetlen információk, értelmezések és ajánlások hatékony forrása. Aktuális tudományos tények és adatok váltak jelentéktelenné a tömegkommunikációban, melyek sokszor kevésbé szigorú szerkesztői ellenőrzés alatt állnak, mint a szabályos újságírás. Számos HRT felíró és alkalmazó a nem törekszik továbbá a menopause és annak kezelésének tárgykörében megszerzett ismereteinek bővítésére a szalagcímeken vagy rövid kommentárokon túlmenően, melyek sokszor nem hozzáértő emberek szakszerűtlen és előítéletektől terhes véleményét tükrözik. Ennek eredményeként szakadék keletkezett az aktuális klinikai bizonyítékok és az érintettek által kialakított értelmezés között.

A Women's Health Initiative (WHI) elnevezésű hatalmas, államilag támogatott és a hormonkezelést a javallatokra való tekintet nélkül (mely ellentétes a klinikai tüneteket és jeleket szem előtt tartó szabályos gyakorlattal) vizsgáló tanulmány adatai még a vizsgálat befejezése és az eredmények szabályos elemzése előtt, idejekorán kerültek nyilvánosságra. Ennek következményeként az eredmények túlértékelése és negatív irányba történő beállítása történt. A vizsgálók negatív eredménnyel minősítették a tanulmányt és elmulasztották hangsúlyozni azokat az adatokat, melyek az életkor és a menopausától számított eltelt idő kiemelt fontosságára mutatnak rá, ami a HRT haszon-kockázat arányának és a megfelelő időben való alkalmazásból adódó előnyök legfőbb meghatározója. Ez katalizátorként hatott a HRT-ről

alkotott negatív nézetekre. Időközben, amíg az elmúlt két évben közlésre kerültek a WHI tanulmány adatainak részletes elemzései, az érintettek számára sok tér veszett el és sok tisztázni való maradt a betegek és kezelőik számára egyaránt. Mára már egyértelmű, hogy a WHI azt mutatta meg, hogy a megfelelően időzített HRT biztonságos az egészséges nők számára a korai menopausában és jelentős megelőző hatást fejt ki a csonttörésekkel szemben. Csökkenti a halálozást, mely nagyrészt a szívbetegségeket megelőző hatásból adódhat.

A WHI idő előtti értékelése állásfoglalásokat és figyelmeztetéseket is eredményezett több egészségügyi hatóság részéről, mint pl. a *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* és a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)*, melyek azt az üzenetet közvetítették, amely még ma is túlsúlyos van jelen: a HRT alkalmazása veszélyes és ezért kerülendő, hacsak nem származik a menopausális tünetekből jelentős életminőség romlás, amely esetekben is a kezelés a lehető legrövidebb ideig alkalmazandó. A jelenleg rendelkezésre álló adatok fényében, a képzett és tapasztalt egészségügyi szakemberek véleménye alapján, és még néhány, a WHI vizsgálatban résztvevő kutató megítélése szerint is ez az álláspont tarthatatlan.

A Nemzetközi Menopausa Társaság (*International Menopause Society, IMS*) a zürichi csúcs (Zürich Summit) összehívásával a nyílt véleménycserét és a világ különböző területein kialakult jelenlegi helyzet jobb megértését tűzte ki célul. Célja a kutatók, fogyasztók és a média ismereteinek és álláspontjainak vizsgálatával utat mutatni annak a résnek a szűkítéséhez, mely a bizonyítékoknak a szakemberek által történő megítélése és a laikus közönség vélekedése között húzódik. A fórum, mely a menopausális medicina különböző területeinek szakértőiből és 40 nemzeti és regionális menopausa társaság képviselőiből állt, egyetértett abban, hogy a tudományos eredményeknek az alábbikában olvasható összefoglalását „Bizonyíték” –nak tekinti. Minden megállapítás közli a bizonyíték tudományos szintjét, a megfelelő hivatkozások pedig a dokumentum végén található csatolva. „A” szintű (*Level A*) bizonyítéknak tekinthetők a randomizált (véletlen besorolásos) kontrollált tanulmányok adatai, míg a „B” szintű (*Level B*) bizonyítékok eset-kontroll/megfigyeléses tanulmányok adataiból származnak. Mint az a Csúcs elnevezésében is kifejezésre került, az elemzés középpontjában a korai menopausában bevezetésre kerülő HRT által kifejtett hatások állnak.

ÉLETMINŐSÉG ÉS A MENOPAUSA

A menopausáról és annak az életminőségre kifejtett hatásáról kialakult vélekedés eltérő a világ különböző területein¹⁻⁵. Egyes helyeken, a menopausa magasabb társadalmi státuszt eredményez, míg másokon nem. A fórum egyetértett abban, hogy az életminőség kulcskérdése a menopausa kezelését és a HRT-hez köthető haszon-kockázat megítélését célzó bármely megbeszélésnek. Az életminőség orvosi, kulturális és társadalmi jellemzők alapján sokféleképpen definiálható, de a megítélése többnyire szubjektív és ezért nem könnyű globális, egységes mérték alapján elemezni. Egyesek vélekedhetnek úgy, hogy a menopausa csupán a nő életciklusának egy

physiológiás szakasza és ennél fogva az társuló életminőségbeli előnytelen következmények nem igényelnek orvosi ellátást. Mások amellet érvelnek, hogy a HRT alkalmazására a társuló kockázatok nem jogosítanak fel, hacsak az életminőség lényegesen nem sérül. A WHI tanulmány publikációinak negatív ítékezése és a kapcsolódó média tudósítások megijesztették a nőket és az egészségügyi ellátásban résztvevőket, bizonyos tekintetben zavart keltettek és megingatták az orvosi hivatás hitelességét ezekben a kérdésekben annak ellenére, hogy a WHI életminőségre vonatkozó vizsgálatát csak a vizsgálatban résztvevők 11%-ánál végezték (akik középsúlyos vagy súlyos hőhullámokat panaszkodtak) és ez a szám nem volt elegendő a kezelt csoportban észlelt javulás megítélésére a kezeletlenekkel szemben⁶. A változókori tünetek ilyen alacsony arányú előfordulása nem jellemző a mindennapi gyakorlatban kezelt peri- és postmenopausális betegek csoportjára.

- Tüneteket produkáló postmenopausális nőknél, a HRT alkalmazása^{7,8}, valamint androgénhiány tünetei esetén kiegészítő androgén bevitel javítja az életminőséget és a szexualitást.
- Egyes kultúrákban és bizonyos nők számára a hüvelyi vérzések megléte nem elfogadható⁴; ha a vérzés nem kerülhető el, a HRT helyett alternatív megoldások használhatók.
- Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az ún. „természetes” készítmények és a nem szabályozott hormon készítmények (bio-identikus vegyületek) szignifikánsan javítanak az életminőséget.

VÉLEKEDÉSEK VS. TUDOMÁNYOS ADATOK (A „BIZONYÍTÉKOK”)

HRT, koronária szívbetegség, stroke és tromboembolizáció

Vélekedések

- A HRT emeli a koronária szívbetegség (*coronary heart disease, CHD*) kockázatát a postmenopausális életszakasz teljes hosszában.
- A HRT emeli a koronária események gyakoriságát az első két évben, minden nőre vonatkoztatva.
- A HRT-t alkalmazó nők körében a stroke kockázat lényegesen emelkedik.
- A HRT alkalmazása alatt mind a vénás, mind az artériás tromboembólia kockázata emelkedik.

A bizonyítékok

- A HRT 50-59 éves korú egészséges nőknél nem emeli a CHD kockázatát, sőt, lehetséges, hogy csökkenti azt ebben a korcsoportban⁹. [A]
- Az ösztrogén terápia 50-59 éves korú nőknél szignifikánsan kevesebb koronária meszesedéssel (kisebb plakk felrakódással jellemzett elváltozással) társul, ami egybevág a WHI tanulmány ezen korcsoportjára jellemző alacsonyabb koronária intervenció score-al kapcsolatos megfigyeléssel¹⁰. [A]
- Korai káros hatás (több koronária esemény a HRT első két éve alatt) nem volt észlelhető a korai menopausális időszakban. A HRT

alkalmazás időtartamával a megfigyelt CHD események száma mindkét WHI klinikai tanulmányban csökkent¹¹. [A]

- A randomizált kontrollált tanulmányok 50-59 éves korcsoportra vonatkozó adatai megegyeznek a korábbi megfigyeléses adatokkal, melyek a HRT protektív szerepét feltételezték a koronária betegség vonatkozásában^{9,12}. [A,B]
- Jelenleg még nem tisztázott hogy standard HRT-t alkalmazó 50-59 éves egészséges nőkben statisztikailag szignifikánsan emelkedik-e az ischémias stroke előfordulása. A WHI adatok nem mutattak szignifikáns kockázat emelkedést; de ha még létezik is statisztikai növekedés, ahogy azt a Nurses' Health Study-ban találták, az alacsony előfordulási gyakoriság miatt a kezelésnek tulajdonítható hozzáadott kockázat extrém alacsony ebben a korcsoportban^{13,14}. [A]
- A vénás trombózis kockázata az orálisan alkalmazott standard dózisú HRT esetén hozzávetőlegesen kétszeres, de a háttér gyakoriság extrém alacsony volta miatt összességében igen ritka esemény egészséges 60 év alatti nőknél¹⁵. [A]
- A vénás trombózis kockázata valószínűleg alacsonyabb transzdermális alkalmazás esetén, mint orális ösztrogén terápiával¹⁶. [B]

Emlő

Vélekedések

- A HRT minden típusának rövid távú használata emeli az emlőrák kockázatát
- A HRT növeli az emlőrákból származó halálozást.
- Az emlőráknak a WHI tanulmány közzétételét követően az USA-ban megfigyelt csökkenő aránya bizonyíték arra, hogy a HRT rákot okoz.
- A HRT növeli az emlő mammográfiás denzitását.
- Az emlő mammográfiás denzitása az emlőrák fokozott kockázatával társítható.

A bizonyítékok

- Az emlőrák előfordulása és kockázati tényezői jelentős eltéréseket mutatnak a világban¹⁷.
- Az emlőrák többtényezős, életmódbeli faktorokat is magába foglaló kockázati profillal rendelkezik, különös tekintettel az alkohol fogyasztásra, elhízásra és a testmozgás hiányára. A HRT-vel kapcsolatos kockázatok megfelelő perspektívában történő elhelyezésének érdekében ezen vonatkozások részei a tanácsadásnak^{18,19}. [B]
- Kombinált ösztrogén-progesztogén 5 éven túli alkalmazása esetén az emlőrák kockázatának enyhe emelkedése figyelhető meg észak-amerikai nők körében, mely évente körülbelül 8 extra esetet jelent 10,000 nőnél. A WHI tanulmányban azonban nem jelentkezett szignifikáns emelkedés, amennyiben a tanulmányt megelőzően HRT nem került alkalmazásra²⁰. [A]
- A csak-ösztrogén kezelés nem okozott emlőrák növekedést 7 éves megfigyelés során²¹. [A] A megfigyeléses tanulmányokban a csak-

ösztrogén kezelésnél közölt enyhe emelkedés a hosszú távú kezelésekhez volt köthető²². [B]

- Az emlőrák diagnózisát megelőzően HRT-t alkalmazók halálozása kedvezőbb²³. [B]
- Az emlőrák előfordulásának USA-ban megfigyelt csökkenése már a WHI publikációk előtt elkezdődött és részben a szűrési gyakoriság ingadozásához köthető²⁴. Az Egyesült Királyságban regisztrált emlőrákos esetekben nem volt csökkenés a Million Women Study közlését követően, ahogy Norvégiában, Kanadában, Hollandiában és más stabil szűrőprogrammal rendelkező országban sem²⁵. [B]
- A kombinált ösztrogén és progesztogén terápia az alkalmazás jellemzőitől (dózis, progesztogén típusa) függően a betegek akár 50%-ában is okozhat emlő denzitás fokozódást. Az ösztrogén ilyen hatása önmagában kisebb²⁶. [A]
- A hatás az emlő denzitásra dóziszfüggő. Ultra alacsony dózisú kezelés nem okoz érzékelhető mértékű denzitás fokozódást az emlőben²⁷. [A]
- A standard dózisú HRT-hez köthető emlődenzitás emelkedés átlagosan mindössze 5-10%-os²⁸. [A]
- Az emelkedett emlődenzitás az emlőrák rizikótényezője²⁹. Semmilyen adat nem támasztja alá ugyanakkor a HRT által okozott emlődenzitás emelkedés és az emlőrák kialakulásának kockázata közötti összefüggést.
- Az emlőrák számos, az életkoron túl ismert kockázati tényezővel nem rendelkező nőben is kialakul; ugyanakkor a legtöbb ismert kockázati tényezővel rendelkező nőnél nem alakul ki emlőrák.
- A klinikai gyakorlatban kifejezetten javasolt az emlőrákra vonatkozó egyénre szabott kockázati elemzés.

Csont

Vételek

- A kedvezőtlen biztonságossági profilra tekintettel a HRT nem javasolt a csontok védelmének céljából.
- A HRT nem annyira hatékony a csonttörések csökkentését illetően, mint más készítmények, mint pl. a biszfoszfonátok.
- Az egészségügyi hatóságok (EMA, FDA) részéről kiadott hivatalos ajánlások a HRT alkalmazását a második vonalbeli kezelésre limitálják. A HRT alkalmazása akkor jön szóba, ha más kezelések kudarcot vallanak, kontraindikáltak vagy tüneteket produkáló menopausális betegről van szó.

A bizonyíték

- Összességében, a HRT hatékony minden osteoporózishoz köthető törés megelőzésében, még alacsony törési kockázattal rendelkező betegekben is^{31,32}. [A]
- Noha nincs a HRT-nek és a biszfoszfonátoknak a csonttöréseket csökkentő hatékonyságát eset-eset összehasonlító vizsgáló tanulmány, nincs arra vonatkozó bizonyíték, mely a biszfoszfonátok vagy más antireszorptív terápia hatékonyabb voltát támasztaná alá a HRT-vel szemben.

- Mindezek arra utalnak, hogy 50-59 éves nők körében, a HRT költség-hatékony elsővonalbeli kezelés az osteoporotikus törések megelőzésére.
- Még a standard dózisonál alacsonyabb hormontartalmú kezelés is megtartja a csont jellemzőire, mint pl. a csont ásványianyag tartalmára (*bone mineral density, BMD*) kifejtett pozitív hatását³³. [A]
- A HRT pozitív hatást fejt ki a csont- és ízületi gyulladásra (osteoarthritis), valamint az intervertebrális porckorongok integritására.

Kognitív funkció

Vélekedések

- A menopausális átmenet összefüggésben van a kognitív funkciók hanyatlásával.
- A HRT bármely életkorban növeli a kognitív/memória funkciók károsodásának és a demenciának a kockázatát.
- A progesztogének ellensúlyozzák az ösztrogén agyi hatásait.

A bizonyíték

- Jelenleg nincs a kognitív funkcióknak a menopausális átmenetben bekövetkező jelentékeny hanyatlására utaló bizonyíték³⁴. [A] Mindamelllett, számos nő tapasztal a kognitív funkciókkal kapcsolatos nehézségeket vazomotor tünetekkel, alvászavarokkal és hangulati változásokkal társítva^{35,36}.
- A verbális memória teljesítmény összefüggésben van a betegek által tapasztalt hőhullámok objektíven mért számával, de nem a betegek által jelzett mennyiségével³⁵.
- A klinikai tanulmányok egyelőre nem találtak a postmenopausában (értsd: 65 év felett) elkezdett HRT-hez köthető előnyös változást a kognitív funkciókban³⁷.
- A HRT-hez köthető előnyös változások a kognitív funkciókat illetően életkorspecifikusak³⁸.
- A megfigyeléses tanulmányok az Alzheimer kór kockázatának a csökkenését mutatták a hormon használók körében, mely típusosan az ösztrogénkezelést a menopauzális átmenet korai szakaszában elkezdő nőkre vonatkozik³⁹⁻⁴¹. [B]
- Kevés adat áll rendelkezésre a korai menopausában az ösztrogénhez adott progesztogén hatását illetően. A klinikai tanulmányok nem utalnak a medroxi-progeszteron acetát (MPA) előnyös hatására a korai menopausában a kognitív funkciókat illetően⁴². [A]

CSELEKVÉSI JAVASLATOK

A fórum egyetértett abban, hogy az oktatás és a klinikai adatok terjesztése kritikus jelentőségű abban, hogy bezáródjon a rés a HRT-vel kapcsolatos tudományos bizonyítékok és az azokról elterjedt általános vélekedés között. Három fő célcsoport került meghatározásra: az egészségügyi ellátást végzők, a fogyasztók és az újságírók. A fórum nem hiszi, hogy az egészségügyi hatóságok irányába kifejtett direkt nyomásgyakorlás időszerű volna, mivel pillanatnyilag igen csekély az esélye annak, hogy megváltoztatnák álláspontjukat. Annak érdekében, hogy a „bizonyítékról” szóló viták

elkerülhetők legyenek, azok kialakítása kizárólag jó minőségű információk alapján történt, melyek ahol csak lehetséges volt, randomizált klinikai vizsgálatokból származnak. Az összes kontinensről érkező beszámolók során világossá vált, hogy a menopausális tünetek és a menopausához köthető betegségek vagy a HRT maga széles határok közötti változatosságot mutat a világ különböző területein, mint ahogy azoknak az egészségügyi ellátásban elfoglalt helyzete is. Meghatározó továbbá a kulturális és társadalmi szemléletnek a jelentősége, mely mind befolyásolja a menopausa kezeléséről és a hormonok használatáról kialakított vélekedéseket, valamint az ezzel kapcsolatos döntések meghozatalát. Ezért minden regionális/nemzeti menopausa társaságnak a helyi viszonyok és szükségletek figyelembe vételével kell adaptálnia az általános irányelveket. A célbajuttatni szánt üzenetnek egyszerűnek és világosnak kell lennie, nyomatékosítva a HRT alkalmazásból származó előnyöket és eloszlatva a félelmeket, a legjobb minőségű klinikai bizonyítékokra támaszkodva. Ennek érdekében azonosítani kell a leggyakoribb hibás vélekedéseket és igyekezni ellensúlyozni azokat az orvosi szakirodalomban fellelhető odavágó adatokkal. A fenti közlemény alpontjai mintául szolgálhatnak a társaságok számára a helyi alkalmazáshoz.

AZ ÉRDEKELTSÉGEKRE VONATKOZÓ KÖZLÉS

A Nemzetközi Menopausa Társaság a globális csúcstalálkozót feltételekhez nem kötött oktatási támogatások segítségével rendezhette meg, melyek a következő vállalatoktól származtak: Wyeth Pharmaceuticals, Bayer Schering Pharma és Novo Nordisk Femcare. A vállalatoknak nem volt befolyásuk az előadók témaválasztására, a találkozó tartalmára, valamint a végső állásfoglalás kialakításának alapjául szolgáló vitákra. Az összefoglaló állásfoglalást aláíró felek, akik az időben a Társaság hivatalnokai voltak, nem állnak kapcsolatban vagy gazdasági érdekközösségben egyetlen gyógyszergyártó vállalattal sem, de részesülnek előadói díjazásban és kutatási támogatásban.

REFERENCIÁK

Életminőség

1. 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
2. Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK. 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
3. Lock M. Ambiguity of ageing: Japanese menopause. *Culture, Medicine and Psychiatry* 1986;10:23-47
4. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence.

Menopause

2000;7:184–92

5. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, Ausmanas MK. 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

6. 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

7. Wiklund I, Karlberg J, Mattson L-A. Quality of life of postmenopausal women on

a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:824–30

8. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, et al. Prevalence and predictors of

sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol*

1998;16:3148–57

HRT, koronária szívbetegség , stroke és tromboembólia

9. 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

10. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery

calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591–602

11. Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482–4

12. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart

disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens*

Health 2006;15:35–44

13. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated

equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*

2006;113:2425–34

14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, Rexrode K. Postmenopausal hormone

therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861–6

15. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of

venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80

16. 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

Emlő

17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer*

J Clin 2005;55:74–108

18. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276–85

19. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727–

41

20. 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

21. 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

22. 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

23. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, et al. Prediagnostic use of hormone

therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:864–71

24. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by

histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

Prev 2007;16

25. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer

incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening

mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1817–8

26. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-

progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med*

1999;130:262–9

27. Lundström E, Bygdeson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect

of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on

mammographic density. *Climacteric* 2007;10:249–56

28. Hofling M, Lundström E, Azavedo E, et al. Testosterone addition during menopausal hormone therapy: effects on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10:155–63

29. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an

intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:798–808

30. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al.; Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:169–87

Csont

31. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone*

Miner Res 2006;21:817–28

32. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of

fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial.

JAMA 2003;290:1729–38

33. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the

effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007;22:1791–7

Kognitív funkció

34. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study

of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003;61:801–6

35. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, et al. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008;in press

36. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine

levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J*

Womens Health 2007;16:667–77

37. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Women's Health Initiative Memory

Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:2959–68

38. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone replacement therapy may prevent cognitive impairment

later in life. *Menopause* 2005;12:12–17

39. 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
40. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease on older women the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123–9
41. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429–32
42. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30

(Fordítás: Dr. Jakab Attila)