

# **A nők egészségének megőrzése és betegségeik megelőzése a változókorban. Ajánlások a menopauzális hormonterápiával kapcsolatban. A Magyar Menopausa Társaság 2016. augusztusi állásfoglalása**

László Ádám dr. és a Magyar Menopausa Társaság vezetősége

## **Összefoglalás**

A menopauza körüli és az azt követő időszakban a nők egészségének megőrzése, a betegségek megelőzése, és a gondozás komplex feladat. Az életmódbeli változtatások közül kiemelendő a dohányzás elhagyása, az alkohol bevitel csökkentése, a testsúlykontroll és az egészséges étkezés, valamint a rendszeres testmozgás és edzés. Alapvetően szükséges a vérnyomás ellenőrzése, a rendszeres nőgyógyászati szűrővizsgálat, a mammográfia, a csontsűrűség, valamint a laboratóriumi paraméterek (vérkép, vizelet, vércukor, vérzsírok) vizsgálata.

Klimakteriális panaszok jelentkezése esetén kivizsgálás és megfelelő kezelés szükséges. A hőhullámok és a menopauza szindróma többi tünetének leghatékonyabb kezelése a menopauzális hormonterápia (MHT). Az MHT alkalmas és megfelelő kezelés az osteoporózis okozta törések megelőzésére. Az MHT-t a tünetek jelentkezésekor javasolt megkezdeni, és azok megszűntéig folytatni a lehető legkisebb de még maximálisan hatékony dózisban, egyénre szabott módon, a páciens igényeinek, elvárásainak, kívánságainak megfelelően. Javasolt a kezelés évenkénti újraértékelése: döntés a dózis megváltoztatásáról, a kezelés folytatásáról, vagy leállításáról. Méheltávolítás után önmagában ösztrogén terápia alkalmazandó, méhvel rendelkező páciens esetén, kizárólag a méh nyálkahártyájának védelmében az ösztrogént progesztogénnel kell kiegészíteni. A progesztogének közül a természetes, illetve mikronizált progeszteron, esetleg szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM) adása javasolt az emlőrák kockázatának csökkentése céljából. A kombinált MHT teljes értékű alternatívája a tibolon. A sorvadás okozta hüvelyi és szeméremtesti tünetek kezelésére leginkább a lokális ösztrogén terápia alkalmas. Megfelelő készítmények adása mellett az emlőrák kockázata nem nő. Orális MHT kistokban növeli a vénás trombózis és a stroke relatív rizikóját, de az abszolút kockázat nagyon alacsony, transzdermális MHT esetén

pedig a rizikó egyáltalán nem nő. 60 évnél fiatalabbakban, illetve az utolsó menstruációt követő tíz éven belül elkezdve az MHT csökkenti a koronária betegségek kockázatát és a mortalitást. Az MHT-ra leginkább a viszonylag fiatal, azaz 60 év alatti, menopauza szindrómában szenvedő nőnek van szüksége, itt az MHT előnyei messze felülmúlják a hátrányokat. A menopauza ideje körül megkezdett MHT tehát alkalmas a menopauza szindróma okozta panaszok kezelésére, az oszteoporózis okozta törések, valamint a koronária betegségek megelőzésére és a teljes halálozás csökkentésére.

A panaszok értékelésére, a kivizsgálás lebonyolítására, és a megfelelő kezelés megkezdésére, később a rendszeres ellenőrzésre a legmegfelelőbb hely a hazai Menopauza Ambulanciák valamelyike. Ezeket a rendeléseket speciális képzettségű szülész-nőgyógyász szakorvosok: a menopauzális medicina minősített orvosai vezetik.

## **Bevezetés**

A nők életük közel egyharmadát a menopauza után élik le. Ebben az életkorban, az ösztrogén termelődésének csökkenése miatt a nők kb. háromnegyedében enyhébb-súlyosabb formában a menopauza szindróma kellemetlen tünetei jelentkeznek. A tüszőhormon produkció csökkenése hosszú távú egészségkárosodást: szív- és érrendszeri betegségeket, valamint csontritkulást és következményes töréseket is okozhat. A változókorban lévő és idősebb magyar nők megfelelő életminőségének biztosítása, panaszaik kezelése, egészségének megőrzése, és a betegségek megelőzése népegészségügyi feladat. A Magyar Menopausa Társaság (MMT) szakmai ajánlásának legfőbb célja, hogy mindezt elősegítse, és hazánkban a középkorú és idősebb nők a lehető legjobb ellátást kaphassák. Célja továbbá, hogy a menopauzális hormonterápiával kapcsolatos újabb adatokat összefoglalja. Az állásfoglalás kizárólag 1++ és 2++ közötti evidencia szintű és [A] vagy [B] fokozatú ajánlásokat tartalmaz, és elsősorban a Nemzetközi Menopauza Társaság (*International Menopause Society*, a továbbiakban: IMS) 2016. áprilisi állásfoglalása (1), az IMS, *The North American Menopause Society*, *The Endocrine Society*, *The European Menopause and Andropause Society*, *The Asia Pacific Menopause Federation*, *The International Osteoporosis Foundation*, és a *Federation of Latin American Menopause Societies* júliusban publikált rövidített állásfoglalása (2), valamint az MMT 2010-ben publikált korábbi állásfoglalása (3) alapján készült, figyelembe véve a hazai adottságokat és gyógyszer-elérhetőségeket. A Magyar Menopausa Társaság

alábbi ajánlása a társaság honlapján ([www.mmt.hu](http://www.mmt.hu)) rövidített és az alábbi hosszabb változatban is olvasható.

## **A Magyar Menopauza Társaság**

A Magyar Menopauza Társaság (MMT) 1995. november 25-én alakult meg. 1999-ben csatlakozott a Nemzetközi Menopauza Társasághoz (IMS), valamint az Európai Menopauza és Andropauza Társasághoz (EMAS), 2000-ben pedig a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségéhez (MOTESZ).

Az MMT célja, hogy fórumot teremtsen a menopauzális medicinával kiemelten foglalkozó és valamennyi orvosnak, egészségügyi szakdolgozóknak és a laikusoknak. Folyamatosan vizsgálja a nők változókori és későbbi életszakaszát jellemző anatómiai, élettani, és pszichológiai változásokat, az azokra visszavezethető klinikai következményeket, továbbá a megelőzés és a kezelés lehetőségeit. Feladata továbbá, hogy szakmai, tudományos és egészségügyi felvilágosító és információs anyagokat terjesszen és készítsen a Menopauza Ambulanciák és pácienseik számára. Ezek a Társaság honlapján is hozzáférhetők ([www.mmt.hu](http://www.mmt.hu)).

Több mint két évtizede az MMT kialakította a Menopauza Ambulanciák országos rendszerét, ahol a rászoruló nők kivizsgálást, tanácsot, kezelést kaphatnak. Ezeket olyan szülész-nőgyógyász kollegák vezetik, akik speciális felkészültséggel és a menopauza szindróma tüneteitől szenvedő betegek megfelelő ellátása iránti elhivatottsággal rendelkeznek. Az ambulanciák legfontosabb feladata a nők változókori és későbbi egészségének megőrzése, életminőségük javítása, ezen belül fontos feladata a menopauzális hormonterápia javallatának felállítása és ellenőrzése.

## **Definíciók**

Menopauza alatt az első kimaradó havivérzést, illetve praktikus megfontolások alapján annak az utolsó havivérzésnek az időpontját értjük, amelyet egy éven belül újabb már nem követ. (A menopauza kifejezés De Gardanne-tól származik 1816-ból, és szó szerinti fordításban a havivérzés megszűntét jelenti). A menopauza tehát inkább egy időpont, és nem egy hosszabb időtartam. A menopauza előtti néhány évben (hazánkban kb. a 45. éves kortól) már jellegzetes

hormonális és egyéb változások jelentkehetnek, ezt az időszakot premenopauzának, míg a menopauza utáni éveket posztmenopauzának nevezzük. A posztmenopauzán belül megkülönböztetjük a korai (a menopauzától a 60. éves korig tart) és a késői (60 év felett) posztmenopauzát. A menopauza időpontja körüli néhány év értelemszerűen a perimenopauza időszaka.

Változókornak, másik szóval: klimaktériumnak (a klimax görög eredetű szó és kritikus időszakot jelent) nevezzük azt a rövidebb-hosszabb, egyénenként változó időtartamú, de általában évekig tartó átmeneti időszakot, amit a petefészkek tüszőhormon termelődésének csökkenése jellemez. A Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Társaság (*Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique*, rövidítve: FIGO) általánosan elfogadott definíciója szerint a klimaktérium időszaka 45 éves kortól 60 éves korig tart.

Menopauza szindróma alatt a tüszőhormon termelődés csökkenése okozta tünetegyüttest értjük. A tünetek közül – gyakorisági sorrendben – a legfontosabbak: 1) vazomotoros tünetek: hőhullámok, kivörösödés, palpítatio, éjszakai izzadás, fejfájás, ezek a nők kb. 75%-át érintik, 2) a szöveti atrófia tünetei: hüvelyszárazság, dyspareunia, incontinentia, dysuria (ezek az un. urogenitális szindróma tünetei), hajhullás, haj-köröm törékenysége, a bőr ráncosodása, szem-szárazság; ezek gyakorisága, 3) ízületi panaszok, osteoporózis (OP) és a következményes törések (kezelés nélkül minden harmadik nőnek OP okozta törése lesz!), 4) pszichológiai tünetek: ingerlékenység, depresszió, memória-zavarok, a koncentráció képessége, a libidó és az orgazmus-készség csökkenése, alvászavar; ezek a nők 10-40%-át érintik. Az OP következtében kialakuló töréseken kívül az ösztrogénhiány okozta késői szövődmény a koronária betegségek, különösen az akut miokardiális infarktus (AMI) gyakoriságának növekedése.

Menopauzális hormonterápia (MHT) alatt vagy a kizárólag ösztrogént tartalmazó készítményeket (méheltávolításon átesett páciens részére), vagy a progesztogénnel kiegészített ösztrogén készítményeket értjük. Progesztogénekre kizárólag a méhnyálkahártya hiperplázia és rák elleni védelme céljából van szükség. A progesztogéneket – főleg fiatalabb nők esetén - adhatjuk szekvenciálisan, azaz 10-14 napon keresztül, vagy folyamatosan. A tüszőhormon a progesztogéneken kívül szelektív ösztrogén receptor modulátorokkal (SERM-ekkel), leginkább bazedoxifénnel is kombinálható. Az MHT bevitelére tabletták, hüvelyi krémek és tabletták, hüvelyi gyűrűk, tapaszok, injekciók, implantátumok, valamint méhen belüli levonorgesztrelt elválasztó rendszerek (LNG-IUS) állnak rendelkezésre. Az MHT teljes

értékű alternatívája („szövetspecifikus MHT”) a tibolon. Az MHT növényi eredetű alternatívái a fitoösztrogének és a fito-SERM-ek.

### **Életmódbeli változtatások**

A világ fejlett országaiban a túlsúlyos emberek aránya nagyon magas, kb. 20%. Egy 2016-os hazai statisztikai adat szerint elhízottság (azaz 30 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI) vonatkozásában Magyarország az Egyesült Államok és Mexikó után a világon a harmadik, Európában pedig az első helyen áll. A középkorú nők évente kb. fél kg-os testsúlygyarapodása nem elsősorban hormonális okok, hanem egyszerűen az életkor előrehaladásának és különböző környezeti faktorok hatásainak a következménye, ugyanakkor posztmenopauzában, a fokozódó ösztrogén-hiány mellett az elhízottak aránya eléri a 44%-ot (4). Változókori jellegzetesség a csípő körfogat növekedése és a centrális típusú hasi zsírlerakódás. Az elhízottság közvetlen kapcsolatban van az inzulin rezisztenciával, ami növeli a kockázatot szív- és érrendszeri betegségek, magas vérnyomás, agyvérzés, cukorbetegség, emlőrák, méhtestrák, valamint vastagbélrák vonatkozásában, de hajlamosít depresszióra és szexuális működés-zavarokra is. Az elhízott nőkben ugyan ritkábban alakul ki csonttritkulás, de nagyobb esélyességük okán a csonttörések nem ritkábbak, mint a normál testsúlyúaknál. Elhízott nőkben a menopauza szindróma vazomotoros tünetei, főleg a hőhullámok gyakrabban és kifejezettebben jelentkeznek; az agy szürkeállománya gyorsabban csökken, ezért gyakoribb a szellemi leépülés; gyakoribbak az ízületi betegségek és nő az ortopédiai műtétek száma. Mindez úgy is összefoglalható, hogy a változókorban jelentősen romlik az elhízott nők életminősége. A testsúlykontroll és a szükség szerinti fogyókúra ezért mindenképpen szükséges (1,5). Javasolt a napi négyzeri-ötzöri étkezés, a kevesebb szénhidrát és zsír, és napi kb. 800 gramm zöldség és gyümölcs bevitel. A húsok közül a vörös húsok kevésbé, a fehér húsok (baromfi, valamint hetente kétszer hal) ajánlhatók. Bizonyított tény, hogy az ösztrogén terápia javítja a test összetételét: csökkenti a test zsírtartalmát és a testsúlyt (6).

Fontos a változókorban és utána egyre gyakoribb hipertónia és a vérzsír-eltérések szűrése és megfelelő kezelése.

A dohányzás elhagyása mindenképpen javasolt, mert a változókorban a dohányzás a szív- és érrendszeri betegségek egyik legfontosabb kockázati tényezője.

Alapvető fontosságú a megfelelő mozgás, testedzés, sportolás (5). Bizonyított tény, hogy ezek lényegesen csökkentik a stroke, a csonttörések, az emlő-, a méhtest-, a petefészek-, és vastagbél rák kockázatát, valamint a szív- és érrendszeri betegségek okozta és a teljes halálozást. Egy fizikális értelemben aktív nőnek jobb az anyagcsereje, jobb az immunrendszer működése, javul a vérsírok aránya, nagyobb az izomereje, jobbak a szellemi képességei, és általában jobb az életminősége. A javasolt időtartam közepes, vagy intenzív testedzés vonatkozásában heti három alkalommal összesen 150 perc.

A családi és munkahelyi konfliktusok, frusztrációk, a fogamzó-képesség és a „nőiesség” elvesztése sokszor lelkiileg nehezen kezelhetők és állandó stressz forrásai lehetnek. A mindennapi stressz jelentős rizikófaktora nem csak a szív- és érrendszeri betegségeknek, hanem a magas vérnyomásnak, a gyomor- és bélrendszeri fekélyeknek, valamint számos rosszindulatú tumor kialakulásának is, lehetőség szerinti oldása ezért alapvetően fontos.

### **Korai petefészek elégtelenség**

A korai petefészek elégtelenség (*premature ovarian insufficiency*, korai menopauza) lényege, hogy a menopauza normál karyotípussal és menstruációs ciklussal rendelkező nőkben 40, másik definíció szerint 45 éves kor előtt bekövetkezik. Amenorrhoea, típusos menopauza szindróma tünetek, valamint 40 IU/l feletti szérum FSH érték jellemzik. Különös jelentőségét a többnyire visszafordíthatatlan meddőségen és a sokszor súlyos klimakteriális tüneteken kívül az adja, hogy jelentősen növeli a morbiditást és a mortalitást: rontja az endothel működését, ischaemiás szívbetegségekre és stroke-ra, korai demenciára, Parkinson kórra, a szexuális működés zavaraira, valamint osteoporózisra és törésre hajlamosít (1).

Kezelésében a kiváltó októl (leginkább genetikai faktorok, autoimmun betegségek, kemoterápia, sugárkezelés, kétoldali oophorectomia) függetlenül a tüszőhormon-hiány súlyossága miatt kizárólag az MHT jön szóba nagyobb ösztrogén dózissal (17 $\beta$ -ösztradiolból per os: naponta 2 mg, transzdermálisan: 75-100  $\mu$ g) (7). A kezelés célja a kb. 100 pg/ml szérum ösztradiol szint elérése. Méhvel rendelkező betegekben az ösztrogént vagy szekvenciális (havonta 12 napig 200 mg), vagy folyamatos (napi 100 mg) mikronizált progeszteron adásával kell kiegészíteni. Fogamzásgátlás kívánsága esetén vagy a kombinált orális fogamzásgátlók, vagy az ösztrogén + LNG-IUS kombináció használható. Terhesség

kívánsága esetén az ovuláció indukció legtöbbször hatástalan, donor petesejttel végzett IVF, vagy a korábban krioprezervált saját petefészek szövet beültetése jön leginkább szóba (1).

### **Urogenitális szindróma és inkontinencia**

A húgy- és ivarszervek közös fejlődéstani eredete magyarázza, hogy jelentős a vizelet-elvezető szervek ösztrogén- és progeszteron érzékenysége. A tüszőhormon hiánya okozta urogenitális atrófia tünetei: a hüvelyi szárazság, viszketés, égő érzés, dyspareunia, gyakori vizelés, nocturia és késztetéses inkontinencia gyakran fordulnak elő a változókorban és azután. Az atrófia tüneteit újabban urogenitális szindróma néven foglalják össze. Kezelésében a szisztémás MHT mellett elsősorban lokális ösztradiol és ösztriol készítmények, valamint a nemrégiben felfedezett ospemifen nevű SERM jönnek szóba. Az ospemifen szájon át alkalmazva igen hatékony, kiválóan csökkenti a közösüléssel kapcsolatos fájdalmat és javítja a szexuális funkciókat. Emlő- és endometrium szempontjából biztonságos, kevés mellékhatása van, jelenleg azonban hazánkban még nem áll rendelkezésre.

Szisztémás MHT nem javítja a stressz-inkontinencia tüneteit (8). Az alacsony dózisban, lokálisan (intravaginálisan) alkalmazott ösztradiol és ösztriol terápia csökkenti a hiperaktív hólyag (*overactive bladder*) okozta tüneteket, és a hüvelyi pH csökkentésével és a normál hüvelyi bakteriális flóra helyreállításával csökkenti a visszatérő húgyhólyaggyulladások számát és ezért valamelyest javítja a stressz és a késztetéses inkontinenciát (9,10,11). A lokális ösztrogén terápia abbahagyása után a panaszok sokszor visszatérnek, ezért általában hosszú távú kezelés szükséges. A lokális hormonterápia szisztémás mellékhatásait eddig nem igazolták. Valamennyi ösztrogén ugyan a hüvelyből felszívódik és növeli a szérum koncentrációt, de ez ritkán haladja meg a posztmenopauzában normálisnak elfogadott 20 pg/ml értéket.

Új lehetőség a hüvelyi erbium-lézeres hőkezelés, lényege, hogy növeli a hüvelyfalban lévő kollagén-szövet mennyiségét és ezáltal a hüvely rugalmasságát és elaszticitását. Csökkenti a hüvelyi szárazságot, a fájdalmas közösülést és javítja az inkontinenciát. Altatást vagy érzéstelenítést nem igényel, lényeges mellékhatása nincs. Ma már hazánkban is elérhető. Hátránya a költségessége.

## **Posztmenopauzális (szenilis) oszteoporózis**

A csonttrikulás a csontok progresszív, generalizált betegsége, amely a csonttömeg megfogyásával, valamint a csontok architektúrájának károsodása következtében kialakuló csontminőség romlással jár, következményként a csontok szilárdságának csökkenéséhez és fokozott törékenységhez vezet. A csonttrikulás hátterében számos genetikai és szerzett betegség, gyógyszer-hatás, stb. állhat, de a szenilis csonttrikulást a peri- és posztmenopauzában bekövetkező ösztrogén hiány okozza. Az OP következtében kialakuló csípő-, gerinc-, és csuklótörések súlyos következményekkel járhatnak: fájdalmat, mozgáskorlátozottságot, elgörbülő végtagokat, meghajló hátat, az életminőség jelentős romlását, rokkantságot, sőt a beteg halálát is okozhatják (a csípőtáji törést szenvedettek kb. 35%-a meghal egy éven belül) (12). A csonttrikulás következményei jelentős költségkihatással is járnak: a törések és következményeik ellátása több kórházi kapacitást köt le, mint a tüdőbetegségek, az agyvérzés, a szívinfarktus és az emlőrák együttesen.

A csontsűrűség mérésére a combnyak és az ágyéki gerinc ún. kettős energiájú röntgensugarat elnyelő képességének vizsgálata, az ún. DEXA, a csontok ultrahang vizsgálata, valamint a komputer tomográfia (CT) alkalmas. Ezek közül a diagnosztika legelfogadottabb módszere a DEXA. A méréseket leginkább az alkaron, a combnyakon, és az ágyéki gerinc területén végzik. A DEXA mérést azért fogadják el az egész világon, mert a csontsűrűség csökkenése nagyon erős összefüggésben van a törési kockázattal. Ha az ún. T-score  $-1,0$  és  $-2,5$  közötti, oszteopéniáról, ha  $-2,5$  alatti, oszteoporózisról beszélünk. Az egyén 10 éves időtartamra szóló törési kockázata - különösen idősebb korban - az ún. FRAX<sup>®</sup> modell segítségével határozható meg.

A kezelés célja a törés megelőzése. Ez akkor szükséges, ha a T-score  $-2,5$  alatti, vagy ha  $-1,0$  és  $-2,5$  közötti (oszteopénia) és egyéb rizikótényező is jelen van.

Az MHT szignifikánsan csökkenti a törési kockázatot valamennyi csonton, alacsony rizikójú páciensekben is (13). Az MHT az egyetlen kezelés, amely bizonyítottan hatékony oszteopéniában is. 60 év alattiakban, illetve ha az utolsó menstruáció óta kevesebb, mint 10 év telt el, az MHT előnyei messze meghaladják a kockázatot és javasolt az oszteoporózis első vonalbeli kezelésére (1). 60 és 70 év között egyéni mérlegelés szükséges, 70 éves kor felett MHT megkezdése nem javasolt. A csontvesztés megakadályozására az alacsony dózisu, és



bármilyen (pl. transzdermális) formában alkalmazott terápia is hatékony. Változókorban és korai posztmenopauzában tehát az MHT a törésmegelőzés legmegfelelőbb gyógyszere (1). A szövet-szelektív tibolon szintén képes a gerinc- és egyéb törések megelőzésére.

Posztmenopauzában a napi kalcium szükséglet 1000-1500 mg, ezért, a D3 vitaminnal együtt, a kalcium a csontritkulás kezelésének bázisgyógyszere. A kalcium túladagolása azonban szív- és érrendszeri betegségek, vesekövesség, és az obstipatio kockázatának fokozódásával járhat (14). A D-vitamin hiány elsősorban az idősebb embereket érinti, de hazánkban – a napsütés hiánya miatt – októbertől áprilisig csaknem mindenki D-vitamin hiányos. Posztmenopauzában a napi szükséges D3 bevitel 800-1000 IU (1). A D3 vitamin, megfelelő kalcium ellátottság mellett, önmagában is csökkenti a törési rizikót (15).

A SERM-ek (raloxifen, bazedoxifen, lasofoxifen, arzoxifen, levormeloxifen, stb.) a csontokon, elsősorban a gerinc csigolyáin ösztrogén-szerű hatást fejtenek ki: növelik a csontsűrűséget és csökkentik a törések számát. Bazedoxifen csökkenti a csipőtörések számát is (16). A méh nyálkahártyájára lényeges hatásuk nincs. Mellékhatásaik közül a hőhullám emelhető ki, és növelhetik a vénás trombózisok számát. Mindezek miatt elsősorban olyan idősebb betegek oszteoporózisának kezelésére ajánlhatók, akiknél menopauza szindróma tünetek nincsenek, és fokozott trombózis kockázat nem áll fenn.

A biszfoszfonátok csökkentik a csont reszorpcióját, növelik a T-score-t és csökkentik a törési kockázatot (17). A kezelés ritka szövődménye az állcsont nekrozisa.

A parathormon növeli a csontképzést és csökkenti a gerinctörés kockázatát (18). Meglehetősen drága, leginkább súlyos csontritkulásban, egyéb kezelési módok sikertelensége esetén használják.

A stroncium ranelát kortól és törési anamnézistől függetlenül csökkenti a törési rizikót (19). Szív- és érrendszeri mellékhatásokról történt közlések miatt inkább csak súlyos csontritkulásban, egyéb gyógyszerek hatástalansága esetén alkalmazzák olyan betegeknél, ahol a kardiovaszkuláris kockázat alacsony.

A denosumab egy emberi monoklonális antitest, a törési kockázatot valamennyi csonton csökkenti, biztonságos és jól tolerálható (20).

## **Bőr, ízület, kötőszövet**

A peri- és posztmenopauza időszakában gyakoribbá válnak az ízületi és izom fájdalmak, az osteoarthritis, az intervertebrális porckorongok elvékonyodása. Az alfa és béta ösztrogén receptorok kimutathatók a chondrocytákban és a synoviocytaiban is. MHT-t vagy SERM-et használó nőkben kisebb mértékű az ízületi degradáció és 45%-kal kevesebb az ízületi (protézis) műtétek száma. Az MHT növeli továbbá az ínak és egyéb szövetek rost- és kollagén-tartalmát, és csökkenti az ínak feszségét (1).

Ösztrogén receptorok megtalálhatók a bőr keratinocytaiban, melanocytaiban, fibroblasztjaiban, a hajhagymákban és a mirigyekben, ezért valószínű, hogy a tüszőhormon a bőr egészségének fenntartásában is jelentős szerepet játszik. A menopauza után a bőr víztartalma és viszkoelaszticitása csökken, jobban ráncosodik, a haj és a körmök törékenyebbé válnak. Mindezeket a tüneteket a tüszőhormon terápia csökkenti (1).

## **Kardiovaszkuláris betegségek**

A posztmenopauzában lévő nők morbiditásának és mortalitásának leggyakoribb okai a szív- és érrendszeri betegségek. Az elsődleges megelőzés legfontosabb eszközei a dohányzás elhagyása, a testsúlykontroll, a hipertónia kezelése, a rendszeres testedzés, valamint a szénhidrát- és a zsíryanycsere ellenőrzése és szükség szerinti kezelése. A férfiak esetében a megelőzés céljából széles körben használt és eredményes aszpirin- és sztatin kezelés nőkben nem csökkenti lényegesen a koszorúér betegségeket, a kardiovaszkuláris mortalitást, vagy a teljes mortalitást (21). Az MHT előnyös hatású a vaszkuláris működésre, a lipid- és glukóz anyagcserére (csökkenti az inzulin rezisztenciát és az újonnan kialakuló cukorbetegség incidenciáját), ezért javíthatja a kardiovaszkuláris kockázati profilt. Egybehangzó és magas szintű bizonyítékok, többek egy új Cochrane metaanalízis (22) szólnak amellet, hogy a fiatalabb korban, azaz a menopauza körül, illetve az azt követő legfeljebb 10 éven belül elkezdett ösztrogén terápia csökkenti a szív- és érrendszer-eredetű, ill. a teljes halálozást. 60 év alattiakban elkezdve a kombinált (ösztrogén és progesztogén) tartalmú MHT is kardioprotektív hatású és szignifikánsan csökkenti a teljes mortalitást (23,24). Mindezek ellenére önmagában, panaszmentes nőben, kizárólag a szív- és érbetegségek megelőzése céljából az MHT nem indokolt.

## **Stroke**

Az ischaemiás stroke gyakorisága az életkorral nő, de 60 éves kor alatt ritka. 60 éves kor felett megkezdve az ösztrogén terápia növelheti az ischaemiás, de nem változtatja meg a haemorrhagiás stroke kockázatát. Ezzel szemben 60 éves kor alatt, ill. az utolsó menstruációt követő 10 éven belül elkezdve az MHT az ischaemiás stroke rizikóját sem növeli (22). Idősebb nőkben az ischaemiás stroke kockázat kismértékű növekedése az orális MHT-hez kötött: transzdermális kezelés esetén a kockázat nem nő (25).

## **Vénás thromboembolia**

A vénás thromboembólia (VTE) legfontosabb kockázati tényezői a kor, az obezitás, az öröklött és szerzett thrombophiliák, a dohányzás, a terhesség. Az orális formában bevitt tüszőhormon és a progesztogének mind külön-külön, mind együtt adva növelik a VTE relatív rizikóját, de az abszolút kockázat alacsony. A kockázat fokozódása főleg az MHT elkezdését követő egy-két évben, folyamatos hosszabb használat esetén, illetve 60 éves kor felett jelentkezik (26).

A VTE kockázatát a progesztogén fajtája befolyásolja: szintetikus progesztogének, elsősorban MPA adása esetén a kockázat nő, dydrogeszteron esetén alig nő, és mikronizált progeszteron esetén egyáltalán nem nő. A szekvenciális adagolás előnyösebb, mint a folyamatos bevitel (27).

Orális MHT kis fokban növeli a VTE rizikóját, de transzdermális bevitel esetén a kockázat nem nő, még elhízott nőkben sem, és előzetes VTE után sem (26). Ennek az lehet a magyarázata, hogy transzdermális bevitel esetén a májban a „first-pass effect” elkerülése miatt a hormon nem növeli a máj prothrombotikus és proinflammatorikus faktorainak termelését.

### Mindezek alapján a szakmai ajánlás:

- Az MHT megkezdése előtt thrombophilia szűrése nem indokolt, de gondos családi és egyéni anamnézis felvétele igen.
- Orális MHT esetén a VTE relatív kockázata kismértékben nő, de 60 éves kor alatt az abszolút kockázat alacsony.

- Orális MHT esetén a szintetikus progesztogének és a folyamatos használat növelhetik a VTE kockázatát, természetes, ill. mikronizált progeszteron nem növeli a rizikót.
- Klimakteriális tünetektől szenvedő, elhízott nőknél, vagy a VTE anamnesztikus előfordulása esetén orális MHT ellenjavallt, transzdermális MHT viszont adható.

## **Központi idegrendszer**

A feledékenység, a koncentráció képesség és egyéb kognitív funkciók romlása szokványos a változókorban. Ugyanakkor a természetes menopauza nagy valószínűséggel nem befolyásolja a kognitív funkciókat. Természetes menopauza esetén sem 60 év alattiakban, sem 60 év felettiekben az MHT használata nem jár előnyökkel, de a sebészi menopauza (kétoldali oophorectomia) idejében megkezdett ösztrogén terápia javítja a kognitív funkciókat (28). A fitoösztrogének használata nem javítja a kognitív működést.

A menopauza körüli időszakban megkezdett MHT csökkenti, de 60 éves kor felett elkezdve növeli a demencia és az Alzheimer kór kockázatát. A fiatalabb, de már demens nőkben nem javítja a tüneteket és nem lassítja a betegség előrehaladását (29).

Nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az MHT képes-e csökkenteni a depressziót.

## **Emlőrák**

Az emlőráktól való félelem a legfontosabb oka annak, hogy a menopauza szindrómában szenvedő nők nagy része nem részesül a megfelelő kezelésben. A kérdés vizsgálatát nehezíti az, hogy az emlőrák incidenciája eltérő a különböző országokban. Az emlőrák számos rizikófaktora ismert: az emlő denzitása, a szérum ösztradiol szintje, az életkor, a családi halmozódás, ill. genetikai faktorok (a BRCA2 gén-mutáció hordozása a kockázatot önmagában több mint hétszeresére növeli), a korai menarche és a késői menopauza, a késői először szülés, az elhízás, a dohányzás. Az obezitás önmagában is, míg az alkohol önmagában nem, de az elhízottsággal együtt már kockázati tényező. A WHI, majd több nagyobb, megfigyeléses tanulmány szerint a kombinált MHT-t (CEE + MPA) használók között, főleg 5 éven túli használat esetén nő az emlőrák relatív kockázata (1). Ugyanakkor az abszolút

kockázat alacsony, a csak ösztrogént használókban pedig a rizikó nem nő, hanem csökken. Az MHT abbahagyása után a fokozottabb rizikó, ha volt is ilyen, gyorsan megszűnik.

Számos újabb tanulmány igazolta, hogy az MHT progesztogén komponense jelentősen befolyásolja az emlőrák kockázatát: szintetikus progesztogének (MPA, NETA) esetén a kockázat fokozódik, míg dydrogeszteron és természetes, ill. mikronizált progeszteron adása esetén pedig egyáltalán nem nő (30).

Az emlőrák kockázatának szempontjából valószínűleg nincsen különbség az orális és transzdermális beviteli mód között.

A tibolon nagy valószínűséggel csökkenti a kockázatot, de emlőrákos anamnézis esetén növeli a recidíva veszélyét (1).

#### Mindezek alapján a szakmai ajánlás:

- Az MHT kapcsán észlelt kockázat-növekedés nagy valószínűséggel a szintetikus progesztogének használatával kapcsolatos, a csak ösztrogént, illetve dydrogeszteront vagy mikronizált progeszteront használókban a rizikó nem nő.
- Az MHT-vel kapcsolatba hozható abszolút kockázat-növekedés nagyon kismértékű, és a kezelés abbahagyása után gyorsan megszűnik.
- Az emlőrák egyéb kockázati tényezőinek hiányában az MHT biztonsággal adható.
- Nem rendelkezünk elegendő adattal azzal kapcsolatban, hogy emlő tumorból gyógyult betegek esetén befolyásolja-e a recidívát az MHT, ezért pozitív emlőrákos anamnézis esetén az MHT általánosan nem támogatott, csak alapos egyéni haszon/kockázat mérlegelés után jöhet szóba.

#### **Méhtestrák**

Annak ellenére, hogy a posztmenopauzában jelentkező vérzés háttérében csak az esetek 1-14%-ában áll endometrium rák, mégis annak kell tartani, amíg azt ki nem zártuk. Az abrasio határfoka csak akkor megfelelő, ha az elváltozás a méh-nyálkahártya felületének legalább 50%-ára kiterjed, az abrasio mégis a hazai arany standard maradt a vérzés okának tisztázására. A fokális elváltozások diagnózisához a hiszteroszkópia vagy a só-feltöltéses szonohiszterográfia ajánlott.

Régóta ismert, hogy a menopauzális ösztrogén terápia progesztogén nélkül az endometrium hyperplasiáját és carcinomáját okozhatja a dózistól és a kezelési idő hosszától függő módon. A tüszőhormon hyperplasiát és endometrium rákot okozó hatását a tablettában és hüvelyi úton bevitt progesztogének, az LNG-IUS, bazedoxifen nevű SERM, valamint a tibolon is képes kivédeni. Az egyéb SERM-ek közül a tamoxifen növeli az endometrium rák kockázatát, a raloxifen, a lasofoxifen és az ospemifen nem (1).

Mindezek alapján a szakmai ajánlás:

- A posztmenopauzában jelentkező vérzés mindenképpen kivizsgálást igényel, javasolt az abrasióval együtt hiszteroszkópiát is végezni.
- Az önmagában adott menopauzális ösztrogén terápia a kezelés hosszával arányosan és dózisfüggő módon növeli a hyperplasia és az endometrium carcinoma kockázatát.
- A tüszőhormon terápiát méhvel rendelkező nőkben ciklusonkénti, szekvenciális adagolásban 10-14 napon keresztül napi 200 mg, folyamatos adagolás esetén napi 100 mg mikronizált progeszteronnal javasolt kiegészíteni.

### **Petefészekrák**

52 tanulmány meta-analízise szerint mind a csak ösztrogént tartalmazó, mind a kombinált MHT nagyon kis fokban ugyan (1000 MHT-t használóban eggyel több eset, mint a nem használókban), de növeli a szerózus és az endometrioid típusú petefészekrák kockázatát. Ugyanakkor a tanulmányok között számtalan ellentmondás található, a meta-analízis nem foglalkozott a kezelés hosszának és a dózisoknak a kérdésével, ezért a kérdés eldöntéséhez további vizsgálatok szükségesek (1).

### **Colorectális daganatok**

A colorectális rákok nők között is vezető szerepet játszanak a daganatok okozta halálokok között. Számos hajlamosító tényezőjük ismert: a kor (70 éves kor körül a leggyakoribbak), dohányzás, öröklődés, obezitás, étkezési hibák stb. A WHI tanulmányban a csak ösztrogént használókban a kockázat nem változott, a kombinált MHT-t vagy tibolont szedőkben pedig szignifikánsan csökkent (31). A megfigyeléses tanulmányok nagy része az orális MHT-t

használók között az incidencia csökkenését találta, amely az MHT abbahagyását követő 4 évig még fennáll (32).

### **Egyéb daganatok**

Jelenlegi tudásunk szerint az MHT nem befolyásolja a tüdőrák, a hepatocelluláris rák, a méhnyakrák, az epehólyagrák, a gyomorrák, és a nyelőcsőrák kockázatát (1).

### **Életminőség és szexuális funkciók**

A menopauza szindróma tünetei jelentősen csökkenthetik az életminőséget. Mind a kor előrehaladása, mind az ösztrogén termelésének változókori csökkenése rontja a szexuális funkciókat, részben a hüvelyi szárazság és dyspareunia, részben a sokszor jelentkező pszichés problémák és depresszió miatt. Ezért az urogenitális szindróma kezelése (ld. fentebb), a pszichés támogatás és gondozás alapvető jelentőségű. A szisztémás MHT és főleg a tibolon kifejezetten növeli a libidót és a szexuális válaszkészséget, az androgének közül a tesztoszteron szintén hatékony, a DHEA hatásossága kérdéses (1).

### **Kiegészítő kezelések, gyógynövények**

Az akupunktúra nagy valószínűséggel hatástalan, a különböző homeopátiás készítmények hatásossága kérdéses.

A manapság igen népszerű gyógynövények, illetve a fitoösztrogének hatékonysága lényegesen elmarad a hormonkezelésétől. A közlemények egy része a hőhullámok és az alvászavar javulásáról, előnyös csont-, valamint szív-és érrendszeri hatásokról számol be. Ígéretes az itthon is beszerezhető rezveratrol tartalmú új készítmény (33). A kereskedelemben kapható növényi készítmények különböző fajta fitoösztrogéneket tartalmaznak különböző koncentrációkban, ezért hatásaik korrekt tudományos értékelése és összehasonlításuk nehézkes. Ehhez hiányoznak a nagy esetszámú, a bizonyítékokon alapuló orvoslás szigorú kritériumait is kielégítő meggyőző vizsgálatok eredményei. Alkalmazásuknak határt szab továbbá, hogy közlemények jelentek meg súlyos mellékhatásokról és gyógyszerkölsönhatásokról (1). Leginkább akkor jönnek szóba, ha az MHT valamilyen

okból ellenjavallt, vagy ha a panaszok enyhék, vagy – és sajnos hazánkban ez a leggyakoribb – a páciens nem akar „hormonbevitt”.

Újabb közlemények egy másik, a fitoösztrogénektől különböző anyagokról: az ún. fito-SERM-ekről számolnak be. Ilyen fito-SERM-et izoláltak pl. a tofu kivonatában. Ez valamelyest csökkenti a hőhullámokat (korántsem annyira, mint az MHT), a szív- és érrendszerben, valamint a csontokon tüszőhormon-szerű hatásokat okoz, míg a méh nyálkahártyájára és az emlőre hatástalan. A kezdeti eredmények ígéretesek, annak eldöntéséhez, hogy lesz-e helye a menopauza szindróma tüneteinek kezelésében, még további vizsgálatok szükségesek (34).

Az elsősorban a Yam gyökérből nyert, ún. bioidentikus, vagy „természetes” ösztrogének és egyéb (pl. androgén) hormonok hasonlóak az emberi szervezetben képződöttekhez. Ezeket a klinikai használatban korrekt módon eddig senki sem tesztelte, ezért sem a biztonságosságuk, sem a hatékonyságuk nem ismert (1). A bioidentikus hormonszertárakról szóló hirdetések közvetlenül az interneten, vagy a médián keresztül jutnak el az emberekhez, és teljesen mellékhatásmentes, a fogyást jelentősen segítő és általában fiatalító hatású szert ígérnek. Összefoglalva: ne rendeljünk és ne ajánljunk bioidentikus készítményeket az internetről!

### **A vazomotoros tünetek kezelése**

A hőhullámok és egyéb vazomotoros tünetek kezelésére legalkalmasabb az MHT (1). A szerotonin újrafelvétel gátlók (SSRi), vagy szerotonin-noradrenalin újrafelvétel gátlók (SNRi) véletlen besorolásos, placebo-kontrollált korrekt tanulmányok eredményei szerint képesek a hőhullámokat 60% körüli mértékben mérsékelni, hatékonyságuk azonban nem éri el az MHT hatékonyságát (35). Alkalmazásuk leginkább akkor jön szóba, ha az MHT használata valamilyen okból (pl. emlőrák miatt) ellenjavallt, vagy ha a páciens nem hajlandó hormont szedni. Gabapentin nagy dózisa a tüszőhormonhoz hasonlóan csökkenti a hőhullámokat, de sok mellékhatása van. Hatékonynak találták továbbá a venlafaxine-t, desvelafaxine-t, paroxetin-t, citalopram-ot, escitalopram-ot, valamint a clonidin-t. Emlőtumoros, tamoxifennel kezelt betegekben a paroxetin kerülendő (1).

### **Feladatok**

- A magyar orvosok feladata, hogy a menopauzális medicinával és a menopauzális hormonterápiával kapcsolatos újabb ismereteket elsajátítsák és alkalmazzák. A Magyar



Menopausa Társaság feladata, hogy ezek az információk eljussanak az egészségügyi dolgozókhöz és a laikusokhoz.

- A media feladata, hogy megismertesse az emberekkel a változókori nők egészségmegőrzésének és betegségeik megelőzésének fontosságát és az MHT előnyeit, és szüntesse be a negatív hirdetéseket.
- A gyógyszeripar feladata, hogy új termékekkel gazdagítsa a hazai palettát, és szüntesse be az MHT-val kapcsolatos negatív kommunikációt.
- A változókori nők feladata, hogy befogadják a megfelelő információkat, és aktívan vegyenek részt az egészségük fenntartásáért tett erőfeszítésekben.

### **MHT készítményei jelenlegi hazai forgalomban**

1) Csak tüszőhormon tartalmú:

- Transzdermális gél (Divigel: 0,5 or 1 mg/dózis ösztradiol), spray (Lenzetto: 1,53 mg/dózis ösztradiol)
- Orális (Estrimax és Estrofem: 2 mg ösztradiol, Ovestin: 1mg ösztradiol)
- Vaginális, ösztradiol-tartalmú (Linoladiol krém: 0,1 mg/g, Vagifem hüvelytabletta: 10 µg/tbl); ösztradiol-tartalmú (Estroka krém: 1mg/g, Ovestin krém: 1mg/g)

2) Csak progesztogén tartalmú:

- Orális: dydrogesterone (Duphaston: 10 mg), dienogest (Visanne: 2mg), norethisterone (Norcolut: 5 mg), medroxiprogesterone (Provera: 5 és 10 mg), mikronizált progeszteron (Progesterone Exeltis: 100 és 200 mg, Utrogestan 100 mg)
- Vaginális, mikronizált progeszteron (Utrogestan és Lutinus hüvelytabletta: 100 mg, Crinone hüvelykrém: 80mg/g)
- Parenterális (Prolutex injectio: 25 mg)
- LNG-IUS (Mirena és Levosert: 52 mg, Jaydess: 13,5 mg)

3) Ösztrogén + progesztogén kombinált készítmények (valamennyi orális)

#### Folyamatos kezeléshez:

ösztradiol + norethisterone (Activelle és Tulita: 1 mg/0,5 mg, Kliogest és Pausogest: 2 mg/1 mg), ösztradiol + drospirenon (Angeliq: 1 mg/2 mg)

#### Ciklusonkénti szekvenciális kezeléshez:

ösztradiol + norethisterone (Novofem, Trisequens, Triaklim)

ösztradiol + medroxiprogesterone (Divina)

4) Tibolon (Livial és Ladybon tabletták: 2,5 mg)

## Irodalom

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016, 19(2):109-150
2. Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerda Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2016, 19(4): 313-315
3. Tóth K.S. Pap K., Gócze P. Menopausa és ellátása. In: Szülészeti és Nőgyógyászati Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Diagnosztikus és Terápiás Ajánlások Szülészeti és Nőgyógyászati Kórképekben. Szerk.: Szabó István. Medition Kiadó Kft. 2010, pp.: 159-176
4. Guthrie JR, Dennerstein R, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999, 2:205-211
5. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P. et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012, 15:419-429
6. Yuksel H, Odabasi AR, Demicran S. et al. Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol.* 2006. 22:381-387
7. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009, 360:6006-614
8. Cody JD, Richardson K, Moehrer B. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4 Art No: CD001405
9. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L. et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence.* Paris: Health Publications Ltd, 2013:623-728
10. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I. et al. EMAS. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012, 73:171-174
11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, (4):CD001500
12. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women. *Lancet* 1999, 353:878-882
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. et. al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288:321-333

14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Br Med J* 2010, 341:c3691
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009, 339:b3692
16. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 3-year randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008, 12:1923-1934
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348:1535-1541
18. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441
19. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004, 350:459-468
20. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2009, 361:756-765
21. Lobo RA, Davis SR, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014, 17:540-56
22. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 3:CD002229
23. László Á. Alkalmaz-e a menopauzális hormonterápia cardiovascularis prevencióra? *LAM* 2012, 22: 582-9
24. László Á. A menopauzális hormonterápia és a kardiovaszkuláris prevenció. *Magy. Nőorv. L.* 2015, 78:4-9
25. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010, 340:c2519
26. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008, 336:1227-1231

27. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013, 10:1353-1368
28. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W. et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLOS Med* 2015, 12:e10011833
29. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006, 138:1031-1039
30. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 107:103-111
31. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1701-1712
32. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999, 106:574-582
33. László Á. A fitoösztrogének szerepe a menopauza szindróma tüneteinek kezelésében. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2016, 18(1):34-36
34. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P. A prospective study of DT56a (Femarelle®) for the treatment of menopause symptoms. *Climacteric* 2015, 18:813-816
35. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA. et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008, 15:655-660