

CME-Fortbildung Hormonsubstitution bei Risikopatientinnen

Autor:
Prof. Dr. med. Thomas Römer

Chefarzt der Frauenklinik
Evangelisches Klinikum Weyertal GmbH

Interessenkonflikte:
Aristo Pharma; Bayer Pharma AG;
Besins Healthcare; Exeltis Pharma; Gedeon Richter;
Hexal AG; Jenapharm GmbH; Mylan; Theramex

1. Einleitung

Jede 3. Frau leidet im Klimakterium unter behandlungsbedürftigen vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche). Auch weitere Symptome, wie Schlafstörungen, depressive Verstimmungen oder auch Störungen der Sexualität können auftreten und die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich einschränken. Die Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause stellt hier die effektivste Maßnahme zur Therapie dar. Wenn hier eine entsprechende Indikation besteht, wird diese wieder ausdrücklich auch in den Leitlinien empfohlen.² In der Praxis sollten das Beschwerdebild und Risikofaktoren exakt erfasst, sowie potentielle Arzneimittelaktionen ausgeschlossen werden. Der Einsatz der Hormontherapie erfolgt individualisiert, da doch eine Vielzahl von Möglichkeiten besteht – sowohl was die Applikationswege, die Dosierung der Estrogene (ggf. auch Gestagene) als auch die Behandlungsdauer betrifft. Während bei den gesunden Frauen hier auch der Wunsch der Patientin bei der Entscheidungsfindung eine Rolle spielt, ist es für Risikopatientinnen besonders wichtig eine sorgfältige Anamnese und Nutzen- und Risiko-Analyse durchzuführen, bevor eine Hormonsubstitution begonnen wird. Nachfolgend soll auf einzelne Risikopatientengruppen eingegangen werden.

2. Risikokonstellationen

2.1. Risikofaktor: prämatüre Ovarialinsuffizienz

Als eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI, Menopause praecox) wird das Einsetzen eines Funktionsverlusts vor dem 45. Lebensjahr definiert. Die Prävalenz für die prämatüre Ovarialinsuffizienz liegt zwischen 2 und 3,6%.⁹ Typische Zeichen sind eine Amenorrhoe, gelegentlich auch Oligomenorrhoe und typische klimakterische Beschwerden. Entsprechend derESHRE-Empfehlung wird die Diagnose bei Eintreten einer Oligo- und Amenorrhoe für mindestens 4 Monate sowie bei Vorliegen von erhöhten FSH-Werte gestellt (2 FSH-Bestimmungen über 25 Einheiten im Abstand von mindestens 4 Wochen). Die Ursachen sind meist nicht bekannt. Diese können neben genetischen Erkrankungen auch Autoimmunerkrankungen und Infektionen sein. In seltenen Fällen ist auch das POI iatrogen durch Chemotherapie oder Operation induziert. Bei der Mehrheit der Patientinnen wird allerdings keine Ursache gefunden. Neben der klinischen Symptomatik des Östrogenmangels ist hier besonders mit Langzeitfolgen, wie einer Osteoporose, zu rechnen, welche bis hin zu einer reduzierten Lebenserwartung von POI geht,²⁶ insbesondere auch wegen eines gesteigerten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Es wird diesen Frauen deshalb entsprechend der deutschen und internationalen Leitlinien eine Hormonsubstitution empfohlen,^{2,34} da diese sich neben den positiven klinischen Effekten auch positiv auf Blutdruck, die Lipide und die Insulinresistenz auswirken.^{15,17} Somit stellt dies auch eine Protektion für kardiovaskuläre Erkrankungen und auch eine Osteoporose dar. Die Vorteile einer Estradiolsubstitution gegenüber Ethinylestradiol (in kombinierten oralen Kontrazeptiva) scheinen damit aus kardiovaskulären Aspekten zu überwiegen, obwohl die Leitlinie aus psychologischen Gründen besonders bei jüngeren Patientinnen beide Optionen offenlassen.² Die Hormonsubstitution bei einem POI sollte mindestens bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters (51 Jahre) durchgeführt werden.² Die bekannten Kontroversen zur HRT sind nicht übertragbar auf die Patientin mit einer prämaturen Ovarialinsuffizienz. Hier ist, wenn nicht absolute Kontraindikationen bestehen, ausdrücklich eine Hormonsubstitution indiziert.

2.2 Risikofaktor: Thrombophilie

Bei einer Patientin mit Thrombophilie sind Risiko und Nutzen einer HRT besonders abzuwägen. In Studien konnte gezeigt werden, dass das VTE-Risiko durch eine transdermale Therapie nicht zusätzlich ungünstig beeinflusst wird.^{4,23,31} In einem Review konnte gezeigt werden, dass das VTE-Risiko (RR) für eine transdermale HRT bei 1,0 liegt und bei oraler HRT bei 1,9.²³ Auch das Rezidivrisiko für eine VTE wird durch eine transdermale HRT nicht erhöht.²³ Eine orale HRT ist bei einer bekannten Thrombophilie relativ kontraindiziert. Bezüglich der Auswahl des Gestagens sind auch in dieser Risikokonstellation mikronisierendes Progesteron und Dydrogesteron zu bevor-

zugen, da diese in Kombination mit der transdermalen Estrogentherapie das niedrigste VTE-Risiko hat.^{5, 28, 30} Entscheidend ist aber auch die vorliegende Form der Thrombophilie, da je nach Form unterschiedliche VTE-Risiken vorliegen können. Bei Vorliegen von mehreren Faktoren (z. B. Faktor-V-Leiden und Antithrombin-III-Mangel) steigt das Risiko weiter an. Eine Indikation zur HRT sollte dann besonders kritisch geprüft werden.

2.3 Risikofaktor: Rauchen

Rauchen ist prinzipiell keine Kontraindikation für eine HRT. Allerdings kann dies als Anlass bei der Beratung genutzt werden, die Patientin bezüglich des negativen Effektes des Rauchens aufzuklären. Da orale Estrogene bei Raucherinnen schneller metabolisiert werden und auch wegen des erhöhten VTE-Risikos ist die transdermale Route zu bevorzugen.^{21, 30} Da bei Raucherinnen ein erhöhtes Risiko für Blutungsstörungen besteht, ist auch auf eine ausgewogene Estrogen-Gestagen-Balance bei der HRT zu achten.

2.4 Risikofaktor: Adipositas

Das Risiko-Nutzen-Profil bei der HRT unterscheidet sich bei adipösen Patientinnen (BMI über 30 kg/m²) aufgrund des etwas höheren Risikos (Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen).^{14, 25} Aus den genannten Gründen (erhöhtes Thromboembolierisiko durch Adipositas) ist eine transdermale Therapie mit Progesteron zu bevorzugen.^{13, 30, 32} Ängste der Patientin bezüglich einer weiteren Gewichtszunahme durch eine HRT sind durch Studien widerlegt.^{10, 22} Es besteht keine Evidenz, dass eine Estrogenmono-Therapie oder eine Estrogen-Gestagen-Therapie negative Effekte auf das Gewicht haben.^{10, 22} Das heißt, es erfolgt keine zusätzliche Gewichtszunahme durch eine HRT. Bezüglich der Gestagene ist mikronisiertes Progesteron bzw. Dydrogesteron zu bevorzugen, da diese einen neutralen Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben und ein niedrigeres Brustkrebsrisiko aufweisen.^{6, 27, 29, 33} Bei Patientinnen nach bariatrischer Chirurgie ist eine transdermale Applikation von Estrogen und Progesteron zu bevorzugen oder auch eine vaginale Progesteronapplikation, um Resorptionsprobleme zu umgehen. Das erhöhte thromboembolische Risiko bei den adipösen Patientinnen muss dabei allerdings auch weiterhin beachtet werden.⁴

2.5 Risikofaktor: Hypertonus

In der Postmenopause kommt es generell zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks von 4–5 mmHg.¹³ Ein Hypertonus ist jedoch keine absolute Kontraindikation für eine Hormonsubstitution.^{30, 32} Der Blutdruck sollte kontrolliert werden, um

das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Eine transdermale Hormonsubstitution in einer niedrigen Dosierung sollte bei Patientinnen mit Hypertonus bevorzugt werden. Bei Patientinnen mit einem Hypertonus ist bekannt, dass Estradiol den Blutdruck in der Postmenopause stabilisiert und bei einem Normotoniker kommt es hier sogar oft zu einer leichten Senkung.^{7, 13} Bei einem milden Hypertonus kann es zu einer Normalisierung durch Estradiol kommen. Der Gestagenzusatz spielt bei Normotonikern keine Rolle.^{13, 30} Bei Hypertonikern ist allerdings Progesteron zu bevorzugen. Auch bei bestehendem Hypertonus nach einer guten Blutdruckeinstellung ist eine HRT möglich. Dies sollte aber besonders initial engmaschig überwacht werden.³⁰ Auch hier ist die transdermale HRT-Route zu bevorzugen.³⁰

2.6 Risikofaktor: Diabetes mellitus

Der menopausale Östrogenmangel erhöht die Wahrscheinlichkeit des Neuauftretens eines Diabetes mellitus Typ 2. Durch eine HRT kann das Risiko für eine Neuerkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 gesenkt werden. Östrogene haben einen positiven Einfluss auf Blutzucker und Insulinresistenz.^{20, 30} Bei Patientinnen ohne weitere kardiovaskuläre Risikoerkrankungen kann eine orale HRT hier bevorzugt werden, da diese einen stärkeren Effekt auf den Glukosestoffwechsel hat. In allen anderen Fällen sollten transdermale Östrogene mit Progesteron präferiert werden. Auch bei Frauen mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2 kann sich eine HRT positiv auf den Blutzucker auswirken.²⁴ Bei adipösen Patientinnen mit einem Diabetes sollten transdermale Estrogene sowie mikronisiertes Progesteron bzw. Dydrogesteron bevorzugt werden.²⁴

2.7 Risikofaktor: Dyslipidämie

Bezüglich der Anwendung bei Patientinnen mit einer Dyslipidämie gibt es unterschiedliche Effekte, die auch von der Applikationsform abhängig sind (Tab. 1).^{1, 12} Eine Wahl der richtigen Applikation kann auch dieses Risiko günstig beeinflussen. Während für Patientinnen mit einer Hypercholesterinämie orale Estrogene von Vorteil sind, sind bei einer Hypertriglyzeridämie oder weiteren Hyperlipidämien die transdermale Route zu bevorzugen.^{1, 12} In einer Langzeitstudie mit der Untersuchung von metabolischen Parametern (Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel) konnte gezeigt werden, dass eine leichte Verbesserung mit einem transdermalen Estrogen mit oder ohne Dydrogesteron erzielt wurde, d.h. der estrogeninduzierte günstige Effekt wird durch Dydrogesteron nicht negativ beeinflusst.¹⁶

Tabelle 1: HRT und Lipide

Risikofaktor	Effekte der Menopause	Effekte der HRT
Gesamtcholesterin	↑	↓ (stärker oral)
LDL-C	↑	↓ (stärker oral)
TG	↑	↓ ↔ (transdermal) ↑ (oral)
HDL-C	↓	↑ (stärker oral)
Lip (a)	↑ ↔	↓ (stärker oral)

LDL-C: low-density Lipoprotein Cholesterin; **TG:** Triglyceride; **HDL-C:** high-density Lipoprotein Cholesterin; **Lip (a):** Lipoprotein a
Anagnostis et al. (2020). Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*, 135, 82–88.

2.8 Risikofaktor: Migräne

Der Zusammenhang zwischen einer HRT und Migräne in der Postmenopause ist unklar. Migräneattacken können aber durch eine kontinuierliche HRT verbessert werden, wenn diese nach der Menopause auftreten oder sich durch die Menopause verstärkt haben. Als Trigger können schwankende Estrogenspiegel verantwortlich sein, so dass eine möglichst stabile Applikation erforderlich ist.¹⁸ Nichtorale Routen mit stabilen Estrogenwerten sind hier eine adäquate Strategie. Patientinnen mit einer Vorgeschichte einer Migräne sollten eine niedrige Dosis mit transdermalen Estrogenen erhalten, wenn eine Indikation zur Therapie der klimakterischen Syndrome besteht.¹⁸ Auch die Anwendung von kontinuierlich-kombinierten transdermalen Präparaten oder auch von Estrogenen und einem Levonorgestrel-System, um die zyklische Progesterongabe zu vermeiden, kann eine adäquate Therapie für die Patientinnen sein. Patientinnen mit einer Migräne mit Aura, ein besonderer Risikofaktor für einen Apoplex, sollten wenn unbedingt notwendig, eine nichtorale Hormonsubstitution erhalten.

2.9 Risikofaktor: Operation oder Immobilisation

Wenn bei der Patientin eine Operation erfolgt, die eine Immobilisation erfordert, stellt sich die Frage, ob eine Hormonsubstitution beendet werden sollte. Dies ist davon abhängig, inwieweit durch die Operation ein zusätzlich erhöhtes thromboembolisches Risiko besteht. Bei ausgedehnten Operationen mit einer längeren Immobilisation oder einem längeren Krankenhausaufenthalt ist ggf. eine Unterbrechung der Hormonsubstitution ca. 6 Wochen vor der Operation notwendig.³⁰ Dies gilt insbesondere für Patientinnen, die noch

weitere Risikofaktoren haben, oder auch bei Patientinnen, die eine orale HRT anwenden.³⁰ Erst nach einer vollständigen Mobilisation der Patientin kann mit der HRT neu gestartet werden.

2.10 Risikofaktor: Patientinnen mit Brustkrebsrisiko

Bei Patientinnen mit einer erhöhten Brustdichte besteht ein höheres Risiko für Brustkrebs.^{3,19} Eine HRT kann die Brustdichte weiter erhöhen, was auch die Beurteilung z. B. in der Mammographie oder Mammasonographie erschweren kann. Progesteron hat hier gegenüber den synthetischen Gestagenen Vorteile.³³ Des Weiteren lässt sich vermuten, dass das Brustkrebsrisiko geringer ist mit mikrosiertem Progesteron oder Dydrogesteron in Vergleich zu anderen Gestagenen, so dass diese bevorzugt bei Patientinnen mit einer hohen Brustdichte genutzt werden sollen. Auch bei Patientinnen mit einem bekannten genetischen Risikoprofil (BRCA-1 oder BRCA-2-Mutation), die ggf. auch schon eine risikoreduzierende prophylaktische bilaterale Adnexektomie hatten, kann eine HRT genutzt werden, wenn bisher keine eigene Mammakarzinomerkrankung vorliegt. Bei Patientinnen mit bekannter Erkrankung (insbesondere rezeptorpositivem Mammakarzinom) ist eine Hormonsubstitution kontraindiziert.² Hier sollte auf alternative Methoden ausgewichen werden. Die Leitlinien empfehlen hier Serotoninagonisten bzw. auch Präparate, wie Venlafaxin oder Clonidin.² Diese dienen aber vorrangig der Behandlung der Hitzewallungen. In sehr seltenen Fällen und bei einem sehr hohen Leidensdruck lässt die Leitlinie ausdrücklich offen, dass in dieser Situation individuell entschieden werden kann, ob eine HRT nach ausführlicher Aufklärung der Patientin erfolgen kann.²

2.11 Risikofaktor: Endometriose Vorgeschichte

Die Vorgeschichte einer Endometriose (betrifft ca. 10–15 % der Patientinnen) muss beachtet werden, da es hier zu einer Reaktivierung – insbesondere bei Vorliegen von Residuen der Endometriose – kommen kann.⁸ Dies betrifft auch Patientinnen, die hysterektomiert sind, wo sonst üblicherweise eine Estrogenmonotherapie durchgeführt wird. Hier muss kritisch hinterfragt werden, inwieweit die Hysterektomie in Zusammenhang mit der Endometriose steht, um möglichst zu entscheiden, ob eine Estrogenmonotherapie nötig ist. Eine Entscheidungshilfe anhand anamnestischer und klinischer Parameter gibt Tab. 2. Bei Frauen, bei denen ein er-

höhtes Risiko für eine Reaktivierung besteht, sollte auch nach Hysterektomie eine kombinierte kontinuierliche Therapie angewendet werden.^{11,35} Auch Tibolon ist hier laut aktueller Studienlage und Empfehlung der EMAS von Vorteil.³⁵ Prinzipiell ist bei allen Patientinnen mit einer Endometriose oder auch Adenomyosis in der Vorgeschichte auf eine entsprechende ausgeglichene Estrogen-Gestagen-Balance bei der Substitution zu achten. Eine prinzipielle Kontraindikation zur HRT stellt eine anamnestisch bekannte Endometriose nicht dar, zumal Endometriosepatientinnen auch ein bis zu zweifach höheres Risiko haben, später kardiovaskulär zu erkranken.

Tabelle 2: Entscheidungshilfe: HRT und Endometriose bei hysterektomierten Patientinnen

Risikofaktor	Estrogen	Estrogen-Gestagen / Tibolon
Endometriose Stadium	1 – 2	3 – 4
Anzahl der Endometriose-OP	≤ 2	≥ 3
TIE (Blase, Darm)	nein	ja
Alter bei letzter Endometriose-Operation	< 40 Jahre	> 40 Jahre
Aktivität der letzten Endometriosehistologie	inaktiv	aktiv
Klinisch noch Restendometriose	nein	ja

3. Zusammenfassung

Bei Patientinnen mit Risikofaktoren, die an einem klimakterischen Syndrom leiden und bei denen eine eindeutige Indikation für eine HRT besteht, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. In vielen Fällen profitieren die Patientinnen auch in diesen Situationen von einer HRT (Tab. 3). Eine besondere initiale Überwachung der Risikofaktoren ist meist erforderlich. In vielen Situationen ist hier eine transdermale Hormonsubstitution in Kombination mit Progesteron bzw. Dydrogesteron von Vorteil. Die Bera-

tung zur HRT sollte besonders bei diesen Patientinnen auch immer genutzt werden zur Beratung für vermeidbare Risikofaktoren, wie z. B. Adipositas (Gewichtsreduktion) oder auch Rauchen. In Risikosituationen ist eine noch umfassendere Beratung der Patientin notwendig; gegebenenfalls auch interdisziplinäre Konsultationen z. B. mit den Kardiologen. Eine entsprechende gute umfassende Dokumentation zur Nutzen-Risiko-Analyse und eine spezifische Aufklärung ist erforderlich.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und HRT-Empfehlungen

Risikofaktor	HRT-Effekte
Hypertonie	positiv
Diabetes mellitus	positiv (oral, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren)
Adipositas	neutral (transdermal bei Grad 2 und 3)
Hypercholesterinämie	positiv (neutral)
Hypertryglyderidämie	positiv (transdermal)
Thrombophilie	transdermal
Rauchen	transdermal

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Römer
 Chefarzt der Frauenklinik
 Evangelisches Klinikum Weyertal GmbH
 Weyertal 76
 50931 Köln
 Telefon: 0221/479-5300
 Fax: 0221/479-5304

Literatur

1. Anagnostis P, et al. (2020) Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 135,82-88.
2. AWMF Leitlinien (S3): Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen, Nr. 015-062, Stand 2020.
3. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, et al. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):223.
4. Canonico M, et al. (2006) Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 4(6), 1259-65.
5. Canonico M, et al. (2010) Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 30(2), 340-5.
6. Coquoz A, Gruetter C, Stute P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review. *Climacteric* 2019;22(2):148-161.
7. Dubey R (2002) Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*, 53(3), 688-708.
8. Dunselmann GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3):400-412.
9. Feil K et al (2019) Prämenstruelle Ovarialinsuffizienz: ESHRE-Leitlinien und aktuelle Studien, *J Gynäkol Endokrinol AT* 29:69-75
10. Gambacciani et al. (2001) Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*, 39(2), 125-132.
11. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23(8):481-500.
12. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75(5):898-915.
13. Issa et al (2015) Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*, 22(4),456-468.
14. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, et al. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med* 2017;108(3):212-228.
15. Kalantaridou SN et al (2004) Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(8):3907-3913
16. Kuba VM, Teixeira MA, Meirelles RM, et al. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol. *Climacteric* 2013;16(1):54-61
17. Langrish JP et al (2003) Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 53(5)805-811
18. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health* 2018;24(1):11-18.
19. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159-1169.
20. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 2017;38(3):173-188.
21. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol. *Metabolism and hormone replacement therapy. Curre Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3(1):45-54.
22. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progesterone hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001018.
23. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17(5):457-63.
24. Paschou SA, et al. (2019) Type 2 diabetes mellitus and menopausal hormone therapy: an update. *Diabetes Ther*. 10(6): 2313-2320.
25. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 2017;76(5):378-397.

26. Rocca WA et al (2006) *Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: A population-based cohort study.* *Lancet Oncol* 7(10):821-828
27. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. *Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits.* *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(4):216-227.
28. Scarabin PY. *Progesterons and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal oestrogen meta-analysis.* *Climacteric.* 2018;21(4):341-345.
29. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. *Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety (published correction appears in Maturitas 2013;76(4):388).* *Maturitas* 2013;76(1):10-21.
30. Stevenson JC, Rosenberg S, Mattei S, et al. (2020) *Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference.* *Drugs in Context* 9;2020 10-01.
31. Straczek C, et al. (2005) *Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration.* *Circulation*, 112(22),3495-500.
32. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. *Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):3975-4011.
33. Stute P, Wildt L, Neulen J. *The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review.* *Climacteric* 2018;21(8):111-122.
34. Webber L et al (2016) *ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency.* *Hum Reprod* 31(5):926-937
35. Zanello M, Borghese G, Manzara F, et al. *Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis: a review of literature.* *Medicina (Kaunas)* 2019;55(8):E477.