

Miten lopetan hormonikorvaushoidon?

Hormonikorvaushoidon aiheena on vaihdevuosi-
oireiden, erityisesti kuumien aaltojen ja hikoilun,
sekä urogenitaali-
oireiden hoito. Hoitoa suositel-
laan käytettäväksi pienimmällä tehokkaalla an-
noksella mahdollisimman lyhyen aikaa. Hormoni-
korvaushoidon lopetusta tai ainakin hoito-
annoksen vähentämistä tulee punnita vuosittain.
Hoito voidaan lopettaa välittömästi tai asteittain.
Vaihdevuosi-
oireiden palautumisriski on yhtä suu-
ri molemmilla lopetustekniikoilla. Lisäksi hoidon
uudelleen aloittaneiden määrä ei eroa lopetus-
tekniikoiden suhteen. Niinpä nainen voi itse valita
lopetustekniikkansa. Usein välitön lopetus onnis-
tuu hyvin, ja monimutkaiset lääkkeiden vähentä-
mishjeet vältetään. Hoidon purkamisen asteit-
tain valitaan, jos hoidon välittömän lopettamisen
jälkeen vaihdevuosi-
oireet palautuvat voimakkai-
na tai jos nainen pitää asteittaista vähentämistä
mielekkäämpänä.

Tuskin mikään muu lääkehoito kuin vaihde-
vuosien hormonikorvaushoito on herättänyt
yhtä suuria tunteita. Hormonikorvaushoidon
kulta-aikoina hoidon uskottiin olevan hyö-
dyllistä vaivaan jos toiseenkin, mutta laajojen
etenevien hormonikorvaushoitotutkimusten
perusteella hoidon käyttöaiheet ovat tiukentu-
neet: sitä tulisi käyttää vain vaihdevuosi-
oireiden, erityisesti kuumien aaltojen ja hikoilun
(vasomotoristen oireiden) sekä urogenitaali-
oireiden hoitoon (1–3). Tämä kirjattiin myös
kansalliseen hormonikorvaushoidon käytön
konsensuslausumaan (4). Suosituksena on
käyttää pienintä tehokkainta annosta mahdol-
lisimman lyhyen ajan (1–4). Näiden suositus-
ten mukaisesti naisen tulisi siis ajoittain pun-
nita hoidon tarpeellisuutta ja yrittää hoidon
tauottamista.

Miten hormonikorvaushoito lopetetaan?

Suurimmalla osalla naisista tyypillisimmät
vaihdevuosi-
oireet, kuumat aallot ja hikoilu,
helpottuvat tai loppuvat itsestään muutaman
kuukauden tai vuoden aikana, mutta noin 10–
15 %:lla oireet jatkuvat useita vuosia meno-
paussin jälkeen (5–8). Valtaosa naisista pystyy
siis lopettamaan hormonikorvaushoidon käy-
tön muutaman vuoden kuluessa, osa tarvitsee
pitkää hoitoa. Kliinisesti hoidon pituuden
määritys on mahdollista ainoastaan tauotta-
malla hoito, minkä jälkeen arvioidaan vaihde-
vuosi-
oireiden helpottuminen tai loppuminen.

Hoidon lopettamisessa sovelletaan eri tapo-
ja: hoito voidaan lopettaa välittömästi tai asteit-
tain. Asteittainen lopetus voidaan toteuttaa
pienentämällä annosta kerralla tai intervalleina
taikka vähentämällä käyttöpäiviä. Vaikka vertai-
lututkimuksia asteittaisen lopetuksen kestosta
ei ole julkaistu, hoidon lopettamisen onnistu-
miseksi suositellaan pitkää, jopa 6–12 kuukau-
den kestoista lopetusta, jolloin vaihdevuosi-
oireet loppuvat tai helpottuvat siedettäväksi.

Annoksen pienentäminen. Käytettäessä
annoksen pienentämistekniikkaa voidaan
tableteissa siirtyä valmiisiin pieniannoksisiin
valmisteisiin. Suomessa on saatavissa 2 mg:n,
1 mg:n ja 0,5 mg:n tablettivalmisteita, vii-
meksi mainittua tosin vain yhden valmistajan
estrogeenin ja keltarauhashormonin yhdistel-
mävalmisteena. Vaikka tableteissa ei ole jako-
uurretta (lääkeaine ei ole tällöin välttämättä
täysin tasaisesti jakaantuneena tablettiin), voi
nainen käyttää annoksen pienentämisen yhteydessä
ainakin lyhyen aikaa myös tabletin
pilkkomistekniikkaa. Pieniannoksisia yhdis-
telmälaastareita ei ole markkinoilla, sen si-
jaan pelkkää estrogeenia sisältäviä laastareita
on myös pieniannoksina (25 µg ja 37,5 µg).



Laastareissakin voidaan käyttää puolittamistekniikkaa, tosin puolitetun laastarin iholla pysyvyys voi joissakin tapauksissa olla huonontunut, mutta tavallisesti tämäkään ei ole yleinen ongelma. Geeliä käytettäessä potilas pystyy teknisesti helposti annoksen asteittaiseen vähentämiseen. Vaikka annostelussa saattaa aiheutua lievää päiväkohtaista vaihtelua, ei tästä tavallisesti aiheudu oireita tai ongelmia, sillä ihon kautta annettu estrogeeni varastoituu rasvakudokseen, josta se imeytyy tasaisesti verenkiertoon. Eri geelit ovat pitoisuuksiltaan erilaisia: annospussillinen geeliä sisältää joko 0,5 mg tai 1 mg estradiolia, pumppupulloissa yksi painallus vastaa joko 0,5 mg tai 0,75 mg estradiolia valmisteen mukaan ja kokonainen annostuslastallinen geeliä vastaa 1,5 mg estradiolia. Eri geelien levityslaajuudet voivat myös jonkin verran vaikuttaa saavutettuihin pitoisuuksiin veressä. Geelimuotoiset estrogeenituotteet eivät sisällä keltarauhashormonia.

Annoksen pienentäminen intervalleina. Käytettäessä intervallitekniikkaa hormonikorvaushoidon annos pysyy samana, mutta lääke otetaan aluksi joka toisena päivänä. Sopivan ajan kuluttua lääke otetaan joka kolmantena päivänä ja vähentämistä jatketaan edelleen.

Käyttöpäivien vähentäminen. Hormonikorvaushoidon viikoittaisia käyttöpäiviä voidaan myös vähentää. Tällöin käytettävä yksittäisen lääkkeen pitoisuus pysyy samana. Aluksi aloitetaan lopettamalla hoito yhtenä viikonpäivänä, ja jos oireet ovat siedettävät, voidaan muutaman viikon kuluttua jättää lää-

ke ottamatta myös jonain toisena viikonpäivänä ja edetä näin vähitellen. Asteittaisissa lopetustekniikoissa on tärkeää, että mahdollisten oireiden ilmetessä jatketaan käytössä ollutta annostusta, kunnes oireet helpottavat, ja vasta sen jälkeen pienennetään annosta edelleen.

Uusiutuvatko vaihdevuosisoireet hoidon lopettamisen jälkeen?

Suurin osa naisista pystyy lopettamaan hoidon ongelmitta. Seurantatutkimusten mukaan 40–50 % naisista lopettaa hoidon vuoden ja 65–75 % kahden vuoden kuluessa, tavallisesti ilman lääkärin kehotusta tai apua (9). Eri tutkimusten mukaan hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen vaihdevuosisoireet uusiutuvat keskivaikkeina tai vaikeina jopa 30–60 %:lla (10–12). Hoidon lopettamisen jälkeen oireet ovat yleensä vaikeimpia niillä naisilla, joilla on esiintynyt vaikeita oireita ennen hoidon aloittamista (10, 11). Gradyn ym. tutkimuksen mukaan yleisimpiä oireita lopettamisen jälkeen olivat vasomotoriset oireet, kuumat aallot (88 %:lla) ja hikoilu (76 %:lla), ja ne alkoivat usein jo viikon, viimeistään kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta (10). Ne olivat myös yleisin syy hoidon uudelleenaloittamiseen (10). Muutkin tutkimukset tukevat näitä löydöksiä (11, 12). Vasomotoriset oireet ovat yleisimpiä nuoremmilla lopettajilla ja tupakoivilla (11, 12). Hoidon lopetuksen jälkeen vasomotoriset oireet saattavat kestää pitkään. Seurantatutkimuksen mukaan vasomotorisia oireita esiintyi selvästi vielä vuoden kuluttua seurannan alkamisesta (13).

Vaikka vasomotoriset oireet ovat hoidon lopettamisen jälkeen yleensä vaikeimpia niillä naisilla, jotka ovat alun perin aloittaneet hoidon oireiden hoitoon, esiintyy vasomotorisia oireita lopettamisen jälkeen myös niillä naisilla, jotka ovat aloittaneet hoidon muista syistä (10, 11). Women's Health Initiative -tutkimuksen (WHI) seurantatutkimuksen mukaan naiset, joilla tutkimuksen alussa oli vasomotorisia oireita ja jotka satunnaistettiin ryhmään, joka sai estrogeenia ja keltarauhashormonia, kokivat lääkityksen loputtua 4,4 kertaa todennäköisemmin vasomotorisia oi-

reita lumeryhmään satunnaistettuihin verrattuna (11). Lisäksi naiset, joilla tutkimuksen alussa ei ollut vasomotorisia oireita tai oireet olivat vain lieviä ja jotka satunnaistettiin aktiivihoitoryhmään, kokivat lääkityksen loputtua vasomotorisia oireita seitsemän kertaa todennäköisemmin kuin lumelääkettä käyttäneet.

Hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen saattaa esiintyä muitakin yleisesti vaihdevuosiin liitettyjä oireita. Tavallisimpia ovat uni-, päiväväsymys-, päänsärky-, mieliala-, nivel- ja sisäsynnyntinoireet (10–12). Tutkimuksessa, jossa osa naisista käytti lopetushetkellä hormonikorvaushoitoa ja osa lumetta (WHI), aktiivihoidon käyttäneet ilmoittivat lopettamisen jälkeen lumeryhmään verrattuna useammin myös ruokahalunsa lisääntymisestä, painonsa noususta, rintojensa arkuudesta ja turvotellusta (11). Eri lopetusmenetelmien eroja selvittäneessä tutkimuksessa välittömästi lopettaneilla oli ensimmäisen seurantakuukauden kuluttua asteittain lopettavia enemmän sekä painonnousua että yhdyntäkipuja, mutta ero tasoittui ryhmien välillä seurannan jatkuessa jo kolmen kuukauden kohdalla, jolloin asteittain lopettavilla lopetusprosessi oli vasta puolivälissä (13).

Aikaisemmat tutkimustulokset lopetusmetodin vaikutuksesta vaihdevuosisoireiden uusiutumisiin ovat ristiriitaisia. Toisissa tutkimuksissa lopetustekniikalla ei ollut vaikutusta vasomotoristen oireiden esiintymistiheyteen tai vaikeuteen, kun taas yhden tutkimuksen mukaan asteittaista lopetusta käyttämällä vasomotorisia oireita esiintyi vähemmän (10, 14–16). Haimov-Kochmanin ym. etenevässä satunnaistetussa tutkimuksessa seurantapistettä oli viisi: yhden, kolmen, kuuden, yhdeksän ja kahdentoista kuukauden kuluttua (13). Kaikki naiset olivat oireettomia tutkimuksen alussa käyttäessään hormonikorvaushoitoa. Tutkimuksen mukaan vasomotoriset oireet olivat vaikeampia välittömästi lopettaneiden ryhmässä kolmeen kuukauteen saakka. Asteittain lopettaneiden vasomotoriset oireet sen sijaan olivat kuuden kuukauden seurantapisteen kohdalla voimakkaampia (hoidon loppuajankohta). Yhdeksän ja kahdentoista kuukauden kohdalla vasomotoristen oireiden esiintymisessä ei todettu eroa ryhmien välillä

(13). Lisäksi saman tutkimuksen mukaan välittömästi lopettaneiden ryhmässä mieliala- ja somaattiset oireet olivat asteittain lopettavien ryhmään verrattuna vaikeammat kuukauden kohdalla, mutta ero hävisi jo kolmen kuukauden kohdalla, vaikka hoidon purkaminen oli asteittain lopettavien ryhmässä vielä kesken. Elämänlaatu (22 kysymystä ahdistuneisuudesta, masentuneisuudesta, hyvinvoinnista, itsekontrollista, yleisestä terveydestä ja eloisuudesta) oli ruotsalaistutkimuksessa hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen seurannassa kuuden viikon kohdalla alkutilannetta huonompi mutta ei eronnut lopetustekniikan suhteen (15).

Hormonikorvaushoidon lopetuksen jälkeen vaihdevuosisoireet uusiutuvat jopa 60%:lla potilaista

Mitkä tekijät ennustavat hoidon lopettamisen epäonnistumista?

Hormonikorvaushoidon lopettamista selvittäneiden tutkimusten mukaan 24–42 % lopettaneista aloitti hoidon uudelleen seuranta-aikana. Lopettamistekniikalla ei todettu yleensä olevan merkitystä hoidon lopettamisen onnistumiseen. Asteittain lopettaneilla oli kuitenkin yli kaksinkertainen riski aloittaa hoito uudelleen, siitäkkin huolimatta, että heillä oli välittömästi lopettaneisiin verrattuna vähemmän vasomotorisia oireita (17). Haimov-Kochmanin ym. tutkimuksessa välittömästi lopettaneet aloittivat hoidon uudelleen ensimmäisten kolmen seurantakuukauden aikana, kun taas asteittain lopettaneet aloittivat hoidon uudelleen seuranta-aikana 3–6 kuukauden kuluttua, jolloin heidän lääkityksensä oli tutkimusprotokollan mukaan joko selvästi vähentynyt (kolmen kuukauden kohdalla) tai loppunut kokonaan (kuuden kuukauden kohdalla) (13).

Tärkein tekijä hoidon uudelleenaloittamisessa on vaikeiden vaihdevuosisoireiden palautuminen. Grady ym. tutkimuksen mukaan naisilla, joille vaihdevuosisoireet palasivat, oli 8,8-kertainen riski aloittaa hoito uudelleen (10). Naisilla, jotka kokivat vaikeita vasomo-

YDINASIAT

- ▶ Hormonikorvaushoidon lopettamista tai hoitoannoksen vähentämistä tulee pohtia vastaanotolla yhdessä potilaan kanssa.
- ▶ Hormonikorvaushoito voidaan lopettaa välittömästi tai asteittain.
- ▶ Lopettamistekniikat eivät eroa vaihdevuosisoireiden palautumisen tai hoidon lopettamisen epäonnistumisen suhteen.
- ▶ Hoito kannattaa ensisijaisesti yrittää lopettaa välittömästi, sillä lopetus on tällöin yksinkertainen ja onnistuu usein.
- ▶ Asteittainen, kuukausien tai vuosienkin mittainen lopetus kannattaa valita tekniikaksi, jos välitön lopetus ei onnistu tai potilas pitää asteittaista lopetusta mielekkäämpänä.
- ▶ Systeemisen hormonikorvaushoidon lopettamisen yhteydessä on tärkeää aloittaa paikallinen estrogeenihoito.

torisia oireita, uudelleenaloittamisen riski oli 2,2-kertainen ja naisilla, jotka kokivat muita vaihdevuosisoireita (unihäiriöitä, väsymystä, masentuneisuutta tai emättimen kuivuutta) se oli 2,4-kertainen. Myös Lindh-Åstrandin ym. tutkimuksessa uudelleenaloittajilla oli enemmän vasomotorisia oireita, ja ne olivat pysyvästi lopettaneisiin verrattuna vaikeampia jo kuuden viikon kohdalla (15). Lopettamisen epäonnistumisen muita riskitekijöitä olivat aikaisempi kohdunpoisto (OR eli kerrosuhde 1,9), arvioitu suuri luunmurtumariski (OR 1,4) tai se, jos hormonikorvaushoidon oli määrännyt joku muu kuin gynekologi (OR 2,2) (10). Viimeksi mainittu saattaa selittyä gynekologin paremmalla vaihdevuosisoireiden hallintaan ja hormonikorvaushoitoihin liittyvällä tietoudella, jolloin potilas on saattanut saada riittävämpää tietoa ja tukea lopetuspäätöksen tueksi. Sen sijaan esimerkiksi potilaan iällä, kansallisuudella, painoaindeksillä tai tupakkoinnilla ei ollut merkitystä hoidon lopettamisen epäonnistumiseen (10).

Onko lopetuskokeilusta haittaa?

Hankalimmat hormonikorvaushoidon lopettamisen haittavaikutukset liittyvät edellä kuvattujen vaihdevuosisoireiden uusiutumiseen. Naiset saattavat kuitenkin sietää vaikeitakin oireita aloittamatta hoitoa uudelleen. Grдын ym. tutkimuksen mukaan 19 % onnistuneesti lopettaneista määritteli vaihdevuosisoireensa lopettamisen jälkeen vaikeiksi (10). Kliinisessä työssä päätöksen hoidon uudelleenaloittamisesta määrää usein naisen elämäntilanne: Jos nainen on vielä työelämässä ja jos hän kokee työtehtävänsä raskaiksi, vaativiksi tai stressaaviksi, hän aloittaa hoidon usein herkemmin uudelleen, jos vaihdevuosisoireita ilmenee. Jos työtilanne sen sijaan on helpottanut ja erityisesti jos nainen on siirtynyt eläkkeelle, hän saattaa suostua kestävämpään vaikeampia vaihdevuosisoireita aloittamatta hoitoa uudelleen.

Hormonikorvaushoito lisää laskimotromboosin riskiä (18). Riski on suurin hoidon aloituksen ensikuukausina ja eroaa annostelureittien mukaan: tablettihoidolla todettua selvää suurentunutta riskiä ei ole havaittu annettaessa estrogeenia ihon kautta (18). Tosin joidenkin tutkimusten mukaan ihon kautta annettavan estrogeenin laskimotromboosiriski riippuu siihen liitettävän keltarauhashormonin laadusta (18). Kun hormonikorvaushoito lopetetaan ja joudutaan aloittamaan uudelleen, vaikuttaa hoito uudelleen veren hyytymistekijöihin ja suurentanee (ainakin tablettimuotoisena) hoidon alussa laskimotromboosiriskiä. Näitä haittavaikutuksia edellä mainituissa hoidon lopetusta selvittäneissä tutkimuksissa ei tosin ole raportoitu. Tilanne saattaa kuitenkin erota alkuperäisestä hoidon aloituksesta: joukosta ovat mitä ilmeisimmin jo karsiutuneet ne naiset, joilla on perinnöllinen tromboositaiipumus eli trombofilia, jolloin tukosriski lieenee melko pieni.

Kolmantena tärkeänä haittavaikutuksena ovat mahdolliset sisäsynnytinten vuodot. Tyyppillisesti hormonikorvaushoitoa käytettäessä, erityisesti pidempään jatkettaessa, siirrytään vuodottomiin hoitomuotoihin. Annosta pienennettäessä tai harvennettaessa saattaa esiintyä ainakin tiputteluvuotoa. Korvaushoidon

aikaisten ylimääräisten vuotojen etiologia on aina selvitettävä syövän poissulkemiseksi. Tämä saattaa johtaa hoidon lopettamisen yhteydessä ylimääräisiin tutkimuksiin. Kahdessa hoidon lopettamista selvittäneessä tutkimuksessa raportoitiin vuotojen määrät, jotka olivat melko vähäisiä (3–9 %), eivätkä ne eronneet välittömästi tai asteittain lopettaneiden välillä (13, 14). Niillä naisilla, joiden kohtu on poistettu ja jotka siten käyttävät pelkkää estrogeenia, ei hoidon lopettamiseen liity vuoto-ongelmia.

Onko hormonikorvaushoidolle vaihtoehtoja?

Hormonikorvaushoidon lopetus saattaa helpottaa, jos lopetusajankohtana käytetään muita oireita helpottavia lääkkeitä tai jos elintapoja muutetaan. Aiheesta ei tosin ole tehty tutkimuksia, ja suositukset muiden lääkkeiden käytöstä lopetuksen yhteydessä perustuvatkin klinisiin käytäntöihin. On kuitenkin muistettava, että kaikilla tehokkailla lääkkeillä on myös merkittäviä haittavaikutuksia, joten näitäkin lääkkeitä tulisi käyttää vain väliaikaisesti. SSRI- ja SNRI-lääkkeillä sekä gabapentiinillä on havaittu olevan vasomotorisia oireita helpottavia vaikutuksia (3, 19). Kasviestrogeenien, esimerkiksi isoflavonoidien ja soijavalmisteen, teho vasomotorisiin oireisiin on epäselvä, mutta ne saattavat kuitenkin tulla kysymykseen hormonikorvaushoidon lopetusprosessissa (3, 19). Liikunnan on todettu sekä vähentävän vasomotorisia oireita että parantavan unen laatua (20). Elämäntapamuutoksista tärkeimpiä ovat ruokavalio- muutokset, muun muassa mausteisten ruokien, kuumien juomien ja liiallisen alkoholin

käytön välttäminen, tupakoinnin välttäminen sekä huoneilman viilennys päivisin ja öisin. Myös rentoutusmenetelmistä, muun muassa joogasta, saattaa olla hyötyä. Systemisen hormonikorvaushoidon lopettamisen jälkeen olisi tärkeätä muistaa emättimen paikallishoito. Se ei helpota vasomotorisia tai muita systeemisiä vaihdevuosisoireita mutta on erittäin tärkeää urogenitaaliterveyden kannalta.

Lopuksi

Tärkein hormonikorvaushoidon riskeistä on lisääntynyt syöpäriski, erityisesti rintasyövän riski. Syöpäriskin syynä ajatellaan olevan hoitoon liitettävä keltarauhashormoni, joka kuitenkin on välttämätön kohdun limakalvon liikakasvun estämiseksi. Sen sijaan pelkkä estrogeenihoito ei näyttäisi, ainakaan selvästi, lisäävän rintasyövän riskiä. Uusiin hormonikorvaushoitovalmisteisiin onkin pyritty löytämään keltarauhashormonin tilalle turvallisempia vaihtoehtoja. Yhdysvalloissa käytössä oleva ja lähitulevaisuudessa Suomenkin markkinoille tuleva estrogeenin ja batsedoksifeenin yhdistelmä vaikuttaa lupaavalta. Hormonikorvaushoidon haitat korostuvat myös annosmäärän suurentuessa. Niin sanotut ultrapienienoksiset estrogeenihoidot (0,5 mg estrogeenia yhdistettynä pieniannoksiseen keltarauhashormonihoitoon), jotka osalla naisista riittävät vaihdevuosisoireiden hoitoon, näyttävätkin olevan turvallisia kohdun ja rintojen terveyttä ajatellen. ■

PÄIVI POLO, LT, dosentti
TYKS:n naistenklinikka

SIDONNAISUDET

Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

How to stop hormone replacement therapy?

Hormone replacement therapy is indicated for the treatment of menopausal and urogenital symptoms. The therapy is recommended to be started at the lowest effective dose for a minimum period of time. Discontinuation of the therapy or at least reduction of the dose should be considered yearly. The treatment can be stopped immediately or gradually. The risk of recurrence of menopausal symptoms is equal for both techniques of cessation. Furthermore, the number of those having restarted the therapy does not differ between cessation techniques. A woman is thus able to choose her own cessation technique. Immediate cessation is often successful, whereby complicated instructions for drug reduction are avoided.

KIRJALLISUUTTA

1. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227–32.
2. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, ym. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15: 584–602.
3. Tuimala R, Tuppurainen M. Lisääntymisjärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, ym. toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 4. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014, s. 827–60.
4. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen Akatemia. Vaihdevuosien hormonihoito. Konsensuslausuma 26.11.2004.
5. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52–86.
6. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001;4:58–74.
7. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, ym. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1209–18.
8. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, ym. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54.
9. Ettinger B, Li DK, Klein R. Continuation of postmenopausal hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Menopause* 1996;3:185–9.
10. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, ym. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1233–9.
11. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, ym. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183–93.
12. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 2006;53: 356–61.
13. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, ym. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13:370–6.
14. Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, ym. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas* 2007;56:78–83.
15. Lindh-Åstrand L, Bixo M, Hirschberg AL, ym. A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause* 2010; 17:72–9.
16. Haskell SG. After the Women's Health Initiative: Postmenopausal women's experiences with discontinuing estrogen replacement therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:438–42.
17. Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause* 2009;16: 494–9.
18. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, ym. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185–201.
19. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, ym. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71.
20. Mansikkamäki K, Raitanen J, Nygård CH, ym. Sleep quality and aerobic training among menopausal women – a randomized controlled trial. *Maturitas* 2012;72: 339–45.