

Biyo-Özdeş Hormonlar: Östrojen ve Progesteron

Bio-Identical Hormones: Estrogen and Progesterone: Review

Ebru BİBEROĞLU,^a
Kutay BİBEROĞLU^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Kutay BİBEROĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
kobiber@gmail.com

ÖZET “Women’s Health Initiative WHI” çalışmasının 2002 yılında yayımlanmasını takiben, pek çok menopozal kadın ya hormon tedavisi almayı reddetmiş ya da almakta oldukları hormon ilaçlarını kesmişlerdir. Bunun arkasından biyo-özdeş hormon tedavilerinde bir artış baş göstermiştir. Biyo-özdeş moleküller, bitkilerin belirli ekstraktlarından konsantre edilmektedirler. Amaç, vücudun kendi endokrin sisteminin ürettiği doğal hormonları taklit etmektir. Biyo-özdeş terim, genellikle reçete edilen formüle uygun olarak ihtiyacı olan kişiye özel üretilen kimyasal formülasyon olarak tanımlanmaktadır. En sık olarak östriol, östron, östradiol, testosteron, progesteron ve dehidroepiandrosteron formları vardır. Bununla birlikte, biyo-özdeş maddeler tam olarak doğal hormonlar olmayıp, laboratuvarında birçok şekilde değişikliğe uğramaktadır. Genellikle etkinlik ve güvenilirlikleri test edilmediği gibi, herhangi bir uluslararası ilaç kurumu tarafından da onaylanmamışlardır. Son zamanlarda bazı aktif içerikler ABD Besin ve İlaç Denetleme Kurumu ve Avrupa Tıp Ajansı tarafından onaylanmaya başlanmıştır. Temel amaç, sağlığa yararlı, minimal risk taşıyan, bireyselleştirilmiş ve yaşam kalitesini artıran tedaviler oluşturmaktır.

Anahtar Kelimeler: Östrojen yerine koyma tedavisi; hormon replasman tedavisi; östrojenler; progesteron

ABSTRACT Since Women’s Health Initiative (WHI) study was published in 2002, many postmenopausal women hesitated starting taking hormone preparations or discontinued their hormonal treatment. An increase in the use of compounded bioidentical hormone therapy has followed this publication. Bioidentical hormones are made from concentrating certain extracts from plants to replace hormones normally manufactured by the body’s own endocrine system. The term is most often used to describe custom-made hormone treatment formulations that are compounded for an individual according to a healthcare provider’s prescription. The most common forms are estriol, estrone, estradiol, testosterone, progesterone, and occasionally dehydroepiandrosterone. However, bioidentical substances are not truly identical of natural hormones, they are subsequently altered in a number of ways in a laboratory. They have not been tested for efficacy or safety, also are not approved by any regulatory agency, although some active ingredients are registered by USA Food and Drug Administration and European Medicine Agency. Individualization of therapy is the key to bringing health benefits with minimal risks, thereby enhancing quality of life.

Keywords: Estrogen replacement therapy; hormone replacement therapy; estrogens; progesterone

BİYO-ÖZDEŞ MOLEKÜL KAVRAMI

“W”omen’s Health Initiative WHI” çalışmasından sonra postmenopozal hormon tedavisinde bilinen ticari preparatlar dışında “bioidentical” biyo-özdeş bileşimlere ilgi artmıştır. Östradiol

(17 β -E2), östron, östriol, progesteron, pregnenolon, testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron hormonları, farklı doz ve şekillerde (krem, jel, losyon, perkütan, dil altı tablet, pastil, bukkal tablet, suppozituar) üretilmeye başlanmıştır.^{1,2} Örnek olarak; %20 östradiol, %80 östriol içerikli Biest (biöstrojen) ve %10 östradiol, %10 östron, %80 östriol içerikli triest (triöstrojen) verilebilir.³ İleri sürülen sav, sentetik olmayan, aksine vücutta yapılan doğal hormonlara özdeş, bireyin gereksinim duyduğu dozda, arzulanmış kullanım formunda, böylece daha etkili ve yan etkiden arı, aynı zamanda ucuz, âdeta sipariş üzerine üretilmiş alışımlar sunmaktır.⁴ Hatta, güvenli dolaşım düzeylerinin dar olduğu hormonal tedaviler için kadının kan, idrar, hatta tükürük örneklerinde hormon düzeyini ölçerek gereksinimine göre alıştırım hazırlamak uygulama pratikleri arasındadır. Bu noktada farmakokinetik açıdan tükürük örneğinde bakılan hormon düzeylerinin biyolojik olarak anlamlı olmadığı, üzerinde uzlaşılan bir görüştür.⁵⁻⁷ Menopoz döneminde östrojen ve progesterin kan düzeylerinin ölçümü zaten önerilen bir yaklaşım değildir.

Bu ürünler genel başlık olarak besin desteği veya bitkisel (herbal) ürünler başlığı altında değerlendirilmektedir. Ülkelere göre değişmekle birlikte, kontrol sorumlulukları bazen eczacılık kurumlarına, bazen ülkemizde de olduğu gibi tarım bakanlığına verilmektedir. Bilindiği gibi, besin desteklerinde doz istikrarı ya da güvenilirlik koşulları aranmaz. Ancak, sağlığa aykırılık yakınlığı ya da şüphesi durumunda sağlık otoriteleri, ürünleri toplatabilir, inceleyebilir, hatta yasaklayabilir. Bazen ısmarlama alışımlar, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onaylı bir ticari preparat üzerinde de uygulanabilir. Örneğin; progesteron preparatı içine eklenmiş yer fıstığı yağı, buna allerjisi olan bir birey için özel olarak çıkarılabilir.

Esasında biyo-özdeş hormon tanımının tam olarak ne olduğu bile belirsizdir. Literatürde aynı kavram için tam 55 farklı tanımlamaya rastlanabilmektedir. Belki de en isabetlisi, “moleküler yapı olarak insan hormonlarıyla özdeş kimyasal maddeler” şeklinde ifade edilebilir.

TABLO 1: Sık kullanılan biyo-özdeş hormon bileşimleri ve doz sınıflamaları.

Östradiol 17 β (transdermal veya oral)	
Östron-sodyum östron sülfat (konjuge ekin östrojen ve sentetik konjuge östrojen preparatlarının aktif içeriği)	
<i>Topikal östrojen</i>	
Düşük doz	≤ 0,5 mg
Orta doz	0,51-1 mg
Yüksek doz	>1 mg
<i>Oral östrojen</i>	
Düşük doz	≤ 1 mg
Orta doz	1,1-2 mg
Yüksek doz	>2 mg
Progesteron (oral, mikronize veya vajinal jel)	
<i>Topikal progesteron</i>	
Düşük doz	<20 mg
Orta doz	21-50 mg
Yüksek doz	>50 mg
<i>Oral progesteron</i>	
Düşük doz	<100 mg
Orta doz	101-200 mg
Yüksek doz	>200 mg

BIYO-ÖZDEŞ HORMON BİLEŞİMLERİ VE DOZLARI

Doğal ile özdeş hormon grubunda aralarında mikronize progesteron ve östrojenin de bulunduğu FDA onaylı ticari ürünler de vardır. Tablo 1’de biyo-özdeş bileşikler ve doz sınıflamaları görülmektedir.⁸

Çoğunluğunun ise FDA veya farklı yerel ulusal ilaç kontrolü olmayan bileşimler olduğu akılda tutulmalıdır. Yeterince prospektif randomize kontrollü çalışma yapılmadığından, kulağa hoş gelen bu iddia ve beklentilerin altı doldurulmamıştır. Üstüne üstlük, bu hormonal ürünlerin yeterince kontrol edilmeyen, dozu yetersiz veya aksine aşırı yüksek veya etkin olmayan içerikleriyle riskli olabilecekleri endişesi oluşmuştur. FDA, biyo-özdeş kavramını bir pazarlama tuzağı olarak görmekte ve bu preparatların tıbbi ve bilimsel hiçbir temellerinin olmadıklarını vurgulamaktadır.⁹ Ne FDA ne de ülkelerin yerel benzer kurumları, ruhsatlı ilaçlar üzerinde uyguladıkları sıkı kontrolleri, bazı istisnaları dışında adı geçen bileşimler için yapamamaktadır.

BIYO-ÖZDEŞ MOLEKÜLLER GERÇEKTEN DOĞAL HORMONLARLA ÖZDEŞ Mİ?

Geleneksel ticari ilaçlara uygulanan sıkı kontrolün eksikliği, bu preparatları kullanan kadınların bu yaklaşımdan zarar görmelerine yol açabilir mi?

WHI çalışmasında en çok eleştirilen konulardan biri, büyük oranda kullanılan östrojenin konjuge ekin östrojen olması idi. Aslında incelenirse, bu östrojenin “A” sınıfı bir steroid olduğunu, yani doğrudan gebe idrarından ve hiç kimyasal değişime, sentez işlemine girmeden elde edilen, östrojenin sülfat esteri, yani tamamen doğal olduğu anlaşılabilir. Ancak steroidin insan için değil, sadece idrar kaynağı olan beygir için doğal olduğu ayrıntısını akıldan çıkarmamalıyız. Bir de “B” sınıfı yarı-sentetik steroidler vardır ki bunlar, doğada bulunurlar ve insan vücudunda biyosentezlenirler ama ilaç olarak formüle edilebilmeleri için kimyasal olarak doğal bir kaynak maddenin, çoğu zaman bir tür Meksika tatlı patatesinin veya soya fasulyesinin kullanılması gerekir. Bu bitkilerin içerisinde diosgenin ve stigmaterol denilen steroller vardır ve aslında, on yıllardır östradiol ve sentetik konjuge östrojenlerden aldosterona kadar bildiğimiz her türlü hormon preparatı bunlardan üretilmektedirler. Bu durum, kesinlikle bu bitkilerin yenmesiyle bu sterol ve steroidlerin vücutta sentezleneceği anlamına gelmez, çünkü dönüşümü yapacak enzimler insan vücudunda bulunmazlar. Yine kesinlikle, bitkilerden, ancak çok özel yöntemlerle ve memeliler için gerekli bazı steroid hormonlarının çok düşük yoğunlukları elde edilebilir, pratikte ise memeliler için gerekli steroidler, yeterli dozda sentezlenemezler. Yine de her ne kadar, memeliler ile bitkilerin endojen steroid hormon karbon izotopları farklı olsa da bu yarı-sentetik steroidlerin fizyolojik etkinlik açısından da farklı olduklarını gösteren bir kanıt yoktur.¹⁰

Steroidlerin nonsteroidal basit bir kaynaktan tamamen sentezlenmesi, bilinen ve hâlen de uygulanan en eski yöntemdir. “C” sınıfı bu steroidlerin biyolojik etkinlikleri için doğal hormonlar ile aynı reseptörü paylaştıklarına göre aynı özgün 3 boyutlu yapıya ve stereokimyasal özelliklere sahip olmaları gerekir. En azından günlük pratikte ve

teorik olarak, bu kadar ayrıntılı şekilde üretimlerinin kontrol gücü, bazı “biyo-özdeş” hormonların doğal endojen hormonlarla çok da özdeş olmayabileceği, sentez yöntemlerine göre değişmekle birlikte, daha az etkin ya da hatta etkisiz olmaları olasıdır.

Son olarak “D” sınıfı steroidler sayılabilir ki bunlar arasında çok kullanılan medroksiprogesteron asetat, oral kontraseptifler içerisindeki etinil östradiol, noretindron, norgestrel ve benzerleri hatırlanabilir. Bu grup, aynı bitkisel sterollerden veya tamamen nonsteroidal kaynak materyallerden insan eliyle yapıları kurgulanıp sentezlenen ama ne bitkide ne insanda ne de hayvanda aslında üretilmeyen steroid hormonlardır.

Şu anda, ilk defa, yeni bir 17- β -östradiol, natürel progesteron kombinasyonu üzerinde inceleme yapılmakta, REPLENISH adı ile Faz III çalışması yürütülmektedir. Ön bulgular, klasik konjuge ekin östrojen/progestin kombinasyonundan daha etkin ve güvenilir oldukları yönündedir. FDA/Avrupa İlaç Ajansı [European Medicine Agency (EMA)] gibi uluslararası kurumlar onay verirse menopoz tedavisinde bir çığır açılmış olacaktır.

İSTENMEYEN ETKİLER GÖRÜLEBİLİR Mİ?

Giriş kısmında vurgulandığı gibi, sıkı kontrol ve bilimsel kanıt eksikliği, sonunda FDA'nın 29 benzer bileşim üzerinde araştırma yapmasına yol açmıştır. Kurum, 10 (%34) ürünün standart kalite testlerini bir veya daha fazla defa karşılamadığını, içinde progesteronun da bulunduğu 9 ürünün aktif maddesinin iddia edildiği dozun altında olduğunu yayımlamıştır.¹¹ Bu oran, FDA onaylı ticari ürünler için %2'nin altındadır. Menopozal semptom tedavisinde kullanılan biyo-özdeş hormon tedavi preparatını kullanan kadınlarda yetersiz progesteron, buna karşın daha fazla emilen östrojen içeriklerine bağlı olabilecek endometriyal hiperplazi ya da endometriyum kanseri geliştiği rapor edilmiştir.^{12,13} Östrojen düzeylerinin yüksekliği, endometriyumu koruyucu progesteronun yetersizliği endometriyumun korunması açısından sorun yaratırken, östrojen düzeyinin yetersizliği veya östriol gibi aktif

olmayan steroid kullanımını, osteoporozdan korunulduğu varsayılırken kemik rezorpsiyonunun devamına yol açabilir. Benzer istenmeyen klinik bulgular ve kan konsantrasyonları, biyo-özdeş testosteron jel ya da pastil için de iddia edilmiştir.¹⁴

Verilen hormonal bileşimin vücut sıvılarında ve dokularında farklı düzeylerde olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin; krem şeklinde uygulanan progesteronun biyoyararlılığı bilinmemektedir. Genellikle değişik verilme yollarıyla yüksek dozda bile uygulansa progesteron, dolaşımında ancak 3,5 ng/mL düzeyinde bulunur. Kapiller kanda daha fazla ölçülebilir. Doku düzeyinde konsantrasyon ise daha da yüksek olabilir. Metabolitleri istenmeyen etkiler yaratabilir.¹⁵

Biyo-özdeş hormon tedavisi olarak sıkça önerilen progesteronun karaciğer ve barsakta hızla metabolize olması nedeni ile transdermal kullanım için özellikle üretilmesi, oldukça yaygın bir uygulamadır. Krem formuyla yapılmış 4 randomize kontrollü çalışmada, transdermal biyo-özdeş progesteron vazomotor semptomların tedavisinde plasebodan daha etkili bulunmamıştır.¹⁶⁻²⁰ Genel olarak iyi tolere edilmelerine karşın, baş ağrısı ve kısa süreli vajinal kanamalar yakınma nedeni oluşturmuştur.²⁰

AMERİKAN KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM (ACOG) VE ÜREME TIBBİ (ASRM) UZMAN DERNEK GÖRÜŞLERİ^{21,22}

1. Biyo-özdeş ısmarlama alaşım bileşimlerinin geleneksel, ticari menopoz hormon tedavilerine üstünlüklerini gösteren bir kanıt yoktur.

2. ısmarlama preparatların saflık, etkinlik, güvenlik sorunları olabilir.

3. Değişken biyo-yararlanım ve biyo-aktivite-leri nedeni ile yetersiz ya da abartılı doz olasılığı vardır.

4. Tükürük, serum ve idrar testlerine göre bireysel hormon tedavi kurgulamasının yararı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır.

5. Eldeki verilere dayanılarak, hâlen geleneksel, ticari tedavi preparatlarının kullanılması önerilmektedir.

Menopoz tedavisinde biyo-özdeş ısmarlama ala-

şımlı bileşiklerin kullanılmaması önerisi, Asya Pasifik Menopoz Federasyonu, Ulusal Amerikan ve Avrupa Endokrin Dernekleri, Avrupa Menopoz ve Andropoz Derneği, İnternasyonal Menopoz Derneği, İnternasyonal Osteoporoz Vakfı ve Kuzey Amerika Menopoz Derneği tarafından da yapılmıştır.²³

KARŞIT GÖRÜŞ

Fizyolojik veriler ve klinik çalışmalar, biyo-özdeş hormonların meme kanseri ve kardiyovasküler hastalık riskleri dâhil daha avantajlı olduklarını, sentetik ve hayvan kökenli rakiplerinden daha etkili olduklarını göstermiştir.^{24,25}

2011 yılında yayımlanmış gözlemsel kohort çalışmada, aynı coğrafi bölgenin 6 eczanesinde hazırlanmış biyo-özdeş hormon bileşimleriyle 2003-2010 yılları arasında 296 kadın vazomotor semptomları için tedavi edilmiş, duyuğ duruma belirgin bir iyileşme rapor edilmiştir. Bunun dışında, vazomotor semptomlar, kardiyovasküler hastalıklar ve meme kanseri konularında yorum yapılamamıştır.

İlk tercihin biyo-özdeş hormon tedavisi olması gerektiği savına destek gösterilen 196 referansın sadece 2 tanesi progesteronla medroksiprogesteron asetatin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalardır.²⁶ İlkinde sadece 23 kadın araştırılmış iken, diğerinde 2 preparat arasında hiçbir fark saptanmamıştır.²⁷⁻²⁹ Meme kanseri verileri çok tartışmalıdır.^{30,31} Kardiyovasküler hastalıklara ise hiçbir çalışmada değinilmemiştir. Bir yayında, progesteronla HDL kolesterolde önemli artış gösterilmiştir, ancak bu veri kliniğe yararlı olacağı varsayımını doğurmamalıdır.^{27,32} Refere edilen diğer çalışmalar in vitro, gözlemsel ya da primat çalışma verileri olup, insana ekstrapole etmek doğru olmaz. Sonuçta iddia edilen sonucu destekleyecek yeterince veri mevcut değildir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Literatür tarama ve yorumlama: Ebru Biberoglu, Kutay Biberoglu.

KAYNAKLAR

1. Pinkerton JV. What are the concerns about custom-compounded "bioidentical" hormone therapy? *Menopause* 2014;21(12):1298-300.
2. Drisko JA. "Natural" isomolecular hormone replacement: an evidence-based medicine approach. *Int J Pharm Compd* 2000;4(6):414-20.
3. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11(3):356-67.
4. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):756-9.
5. Flyckt RL, Liu J, Frasure H, Wekselman K, Buch A, Kingsberg SA. Comparison of salivary versus serum testosterone levels in postmenopausal women receiving transdermal testosterone supplementation versus placebo. *Menopause* 2009;16(4):680-8.
6. Lewis JG, McGill H, Patton VM, Elder PA. Caution on the use of saliva measurements to monitor absorption of progesterone from transdermal creams in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41(1):1-6.
7. Wren BG, McFarland K, Edwards L, O'Shea P, Sufi S, Gross B, et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3(3):155-60.
8. Ruiz AD, Daniels KR, Barner JC, Carson JJ, Frei CR. Effectiveness of compounded bioidentical hormone replacement therapy: an observational cohort study. *BMC Womens Health* 2011;11:27.
9. Rosenthal MS. The Wiley Protocol: an analysis of ethical issues. *Menopause* 2008;15(5):1014-22.
10. Simersky R, Novak O, Morris DA, Pouzar V, Strnad M. Identification and quantification of several mammalian steroid hormones in plants by UPLC-MS/MS. *J Plant Growth Regul* 2009;28(2):125-36.
11. Kuehn BM. FDA warns claims for pharmacy-made "bio-identical" hormones are misleading. *JAMA* 2008;299(5):512.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *ACOG Practice Bulletin* 28. *Obstet Gynecol* 2001;97(6 Suppl):1-11.
13. Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with "bioidentical" hormone replacement therapy. *Med J Aust* 2007;187(4):244-5.
14. Slater CC, Souter I, Zhang C, Guan C, Stanczyk FZ, Mishell DR. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001;76(1):32-7.
15. Stanczyk FZ, Paulson RJ, Roy SR. Percutaneous administration of progesterone: blood levels and endometrial protection. *Menopause* 2005;12(2):232-7.
16. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):225-8.
17. Benster B, Carey A, Wadsworth F, Vashisht A, Domoney C, Studd J. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of progestelle progesterone cream on postmenopausal women. *Menopause Int* 2009;15(2):63-9.
18. Stephenson K, Neuenschwander PF, Kurodowska AK, Pinson B, Price C. Transdermal progesterone: effects on menopausal symptoms and on thrombotic, anticoagulant, and inflammatory factors in postmenopausal women. *Int J Pharm Compd* 2008;12(4):295-304.
19. Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003;10(1):13-8.
20. Whelan AM, Jurgens TM, Trinacty M. Bioidentical progesterone cream for menopause-related vasomotor symptoms: is it effective? *Ann Pharmacother* 2013;47(1):112-6.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Fertil Steril* 2012;98(2):308-12.
22. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2012;120(2 Pt 1):411-5.
23. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16(2):203-4.
24. Korownyk C, Allan GM, McCormack J. Bioidentical hormone micronized progesterone. *Can Fam Physician* 2012;58(7):755.
25. Davis R, Batur P, Thacker HL. Risks and effectiveness of compounded bioidentical hormone therapy: a case series. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(8):642-8.
26. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgrad Med* 2009;121(1):73-85.
27. Cummings JA, Brizendine L. Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women. *Menopause* 2002;9(4):253-63.
28. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):982-8.
29. Lindenfeld EA, Langer RD. Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):853-63.
30. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N cohort. *Int J Cancer* 2005;114(3):448-54.
31. Fournier A, Berrino F, Clavel-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(1):103-11.
32. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC, Burnett LS. Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):606-12.