

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LAURITZEN C

*"Evidence based medicine" am Beispiel der präventiven
Langzeitsubstitution mit Estrogenen-Gestagenen in der
Postmenopause - Teil 3: EBM in bezug auf Probleme in den
Wechseljahren*

Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Schweiz), 26-35

*Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Deutschland)
26-34*

*Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Österreich)
31-39*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



„EVIDENCE BASED MEDICINE“ AM BEISPIEL DER PRÄVENTIVEN LANGZEITSUBSTITUTION MIT ESTROGENEN-GESTAGENEN IN DER POSTMENOPAUSE – TEIL 3: EBM IN BEZUG AUF PROBLEME IN DEN WECHSELJAHREN

EVIDENCE
BASED
MEDICINE

ANWENDUNG AUF DIE PROBLEME DER WECHSELJAHRE

Die Behandlung des klimakterischen Syndroms ist über die symptomatische Therapie der subjektiven Beschwerden hinaus inzwischen weit in die Bereiche der präventiven Medizin von weiblichen Alterserkrankungen in verschiedene Teilgebiete der Medizin vorgedrungen, nämlich Innere Medizin, Orthopädie, Neurologie, Psychiatrie, Geriatrie u. a. Sie hat dort nach den bisher vorliegenden Berichten bemerkenswerte Erfolge gezeitigt.

ARGUMENTE DER KRITIKER GEGEN DIE PRÄVENTIVE ESTROGEN-LANGZEIT-SUBSTITUTION

Kritiker zweifeln manche, scheinbar schon etablierte Behandlungs- oder Präventionsstrategien im Bereich Postmenopause und weibliches Senium an und weisen darauf hin, daß deren tatsächliche Wirksamkeit, obwohl weithin akzeptiert und gelegentlich schon routinemäßig verwendet, zum Teil wissenschaftlich nur sehr schwach abgesichert sei. Zu diesen schwach abgesicherten Indikationen gehören nach Meinung der Kritiker die Prävention des Myokardinfarkts, des Schlaganfalls und des Morbus Alzheimer, also diejenigen Indikationen, welche für die Befürworter der präventiven Langzeitsubstitution mit Estrogenen die Hauptargumente und die wichtigsten Indikationen einer Langzeitsubstitution darstellen. Die Kritiker fordern Studien mit unumstrittener Methodik zur Erzielung unbestreitbarer Ergebnisse als Grundlage ärztlichen Handelns in Klinik und Praxis. Diese Forderung ist berechtigt, denn was nützt es dem Arzt vor Ort, wenn in bezug auf für ihn wichtige Fragen der Diagnostik, Behandlung und Prävention eine Fülle von Arbeiten vorliegt, die aber

fast alle methodisch angreifbar sind und vielleicht zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. Durch Metaanalysen (siehe Teil 2) der vorliegenden, offenbar zuverlässigen Studien hat man versucht, diesbezüglich eine mehr oder weniger definitive Abklärung zu schaffen, was aber nur teilweise gelungen ist, da – wie dargelegt – auch bei der Methodik der Metaanalyse Fehler auftreten können und Kritik ansetzen kann: Durch die hier gemachten Ausführungen soll die Bedeutung von mitteilenswerten Kasuistiken und von klinischen Rechenschaftsberichten nicht bestritten werden, die oft wertvolle Hinweise für weitere Untersuchungen und Absicherungen geben können. Dennoch benötigen wir bessere, durch eindeutige Beweise abgesicherte Studien mit definitiven Ergebnissen im Sinne der EBM, um insbesondere unsere präventiven und therapeutischen Maßnahmen auf eine sichere Grundlage zu stellen.

WIE GEHT MAN BEI ANWENDUNG DER EBM VOR?

Was also ist evidence based medicine? Die Antwort soll an dieser Stelle noch einmal zusammengefaßt werden. Es ist eine Art zu denken, die jeden Aspekt der Medizin einer kritischen Evaluation unterzieht und auch scheinbar oder anscheinend etablierte Ansichten oder Verfahren nicht ungeprüft übernimmt [1, 2]. Wie geht der Arzt auf der Grundlage von EBM im Einzelfall vor? Nach eingehender Erhebung der Anamnese und Diagnostik mit Festlegung der Risikofaktoren (die viel Sachkenntnis verlangt) ist das Problem des Patienten exakt zu definieren. Danach ist festzulegen, welche Information benötigt wird, um das Problem einer wirksamen Prävention oder Therapie zu lösen. Je exakter die Frage formuliert wird, desto besser wird das Ergebnis der Suche und die gefundene Lösung des Problems sein. Die ent-

sprechende Literatur muß gesucht, die besten Studien müssen ausgewählt und deren Validität überprüft werden. Dabei sind moderne Hilfsmittel wie Datenbanken, DIMDI (Deutscher Medizinischer Informationsdienst), Medlars, Index Medicus, Science Citation Index, Computer und Internet eine bedeutende Hilfe.

Die relevante Botschaft für die praktische Anwendung muß herausgezogen, ihre Praxisrelevanz und die Anwendbarkeit auf den Einzelfall überprüft und das Ergebnis Patienten und Kollegen vermittelt und dann auf den betreffenden Fall angewendet werden. Dabei ist der häufige Fehler der, daß nur diejenige Evidenz berücksichtigt wird, die der eigenen Meinung entspricht und die gegenteilige vernachlässigt oder nur sie kritisch hinterfragt wird.

PRÄVENTION DURCH ESTROGENE

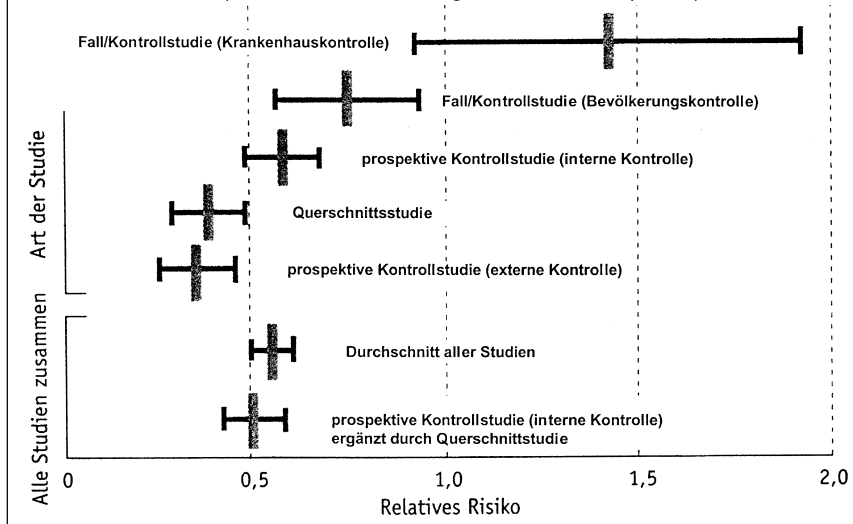
Die präventive Wirkung der Estrogene auf die Osteoporose, auch auf Schenkelhalsfrakturen, ist unbestritten. Die Prävention des Morbus Alzheimer durch Estrogene ist weniger gut gesichert. Frauen werden doppelt so häufig vom Morbus Alzheimer befallen wie Männer. Leichtere kognitive Störungen können durch Estrogene verbessert werden. Für die Prävention des Morbus Alzheimer gibt es nur einige retrospektive Studien mit meist relativ kleinen Zahlen und wenige prospektive Studien, welche die Wirksamkeit einer Prävention andeuten, aber keineswegs beweisen. Die Reduktion des Risikos wurde mit 29–40 % berechnet. Allerdings spricht für eine günstige Wirkung die positive Dosis- und Zeitabhängigkeit. Außerdem ist der neurotrophe, neuroprotektive und durchblutungsfördernde Effekt der Estrogene im Gehirn gut belegt. Die Reduktion des relativen Risikos durch Estrogene ist in fast allen Untersuchungen so hoch und so im Trend gleich, daß andere als ursächliche Erklärungen kaum in Frage kommen.

Ein Dutzend Therapiestudien (Intervention) bei bestehendem Morbus Alzheimer zeigten meist keine oder eine nur sehr geringe positive Wirkung in einigen Tests kognitiver Funktionen. Sechs der Studien waren randomisiert und placebokontrolliert, zum Teil in Crossover-Design. Eine randomisierte, prospektive, kontrollierte, präventive Untersuchung an einem größeren Krankengut zeigte keine bis geringe Wirkung in einem Test. Studien über längere Zeit an einem größeren Krankengut sind erforderlich. Ob eine therapeutische Wirkung bei ausgeprägtem Morbus Alzheimer überhaupt zu erwarten ist, erscheint fraglich. Eine Vorbeugung dieser schlimmen Erkrankung ist das Hauptproblem, das es zu lösen gilt. Die Bestätigung einer präventiven Wirkung durch Estrogene wäre ein bedeutender Faktor für die Indikationsstellung und den Wert einer Estrogen-Langzeitsubstitution.

Ziemlich unsicher sind auch die Daten über eine wirksame Prävention des Schlaganfalls. In manchen Studien werden die verschiedenen Formen des Schlaganfalls nicht klar getrennt. Öfter wurden jüngere Frauen um 40 Jahre ohne besonderes Risiko in die Untersuchungen aufgenommen, oder die Studie schloß Frauen nur bis zum Alter von 65 Jahren ein. Die Endpunkte waren unterschiedlich: Schlaganfall, ischämische Attacke, Retina-Infarkt, okklusiver Schlaganfall, Massenblutung oder Tod durch Schlaganfall. Die geforderten randomisierten, kontrollierten Untersuchungen – mit freilich praxisfernem Design – laufen zur Zeit (Women's Health Initiative, WISDOM [3]) oder es liegen mit sog. Surrogat-Parametern (Besserung der Lipidwerte durch Estrogene-Gestagene) die wichtigsten bestätigenden Plausibilitätsnachweise präventiver Estrogenwirkungen bereits vor (z. B. PEPI-Studie).

Bei den Schlaganfällen zeigen die mit Krankenhausvergleichszahlen durchgeführten Fallkontrollstudien (Abb. 1) eine leicht erhöhte Inzidenz

Abbildung 1: Auswirkungen einer Estrogensubstitution auf das koronare Risiko. Die Abbildung zeigt, daß das Studiendesign das Ergebnis entscheidend und typisch beeinflusst. Vergleiche mit Krankenhauskontrollen ergeben meist zu hohe Risikowerte (außer bei Anwendung von „matched pairs“)



von KHK-Ereignissen unter Estrogenen. Dagegen zeigten die Fallkontrollstudien auf der Grundlage der Bevölkerungsvergleichszahlen, ferner die prospektiven Studien mit internen Kontrollen, die Querschnittsstudien und die prospektiven Studien mit externen Kontrollen eine meist signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos durch Estrogene. Am deutlichsten ist das bei den prospektiven Studien mit externen Kontrollen zu erkennen. Die Metaanalyse aller 29 Studien, auch der prospektiven mit externen Kontrollen und die der Querschnittsstudien, wiesen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion unter Estrogenen auf (RR 0,5). Beim kritischen Leser bleibt dennoch bezüglich der Sicherheit der primärpräventiven Wirkung von Estrogenen auf die Schlaganfallhäufigkeit eine gewisse Unsicherheit bestehen. Weitere, möglichst randomisierte, kontrollierte Untersuchungen mit den Verfahren der EBM zur Frage des vorbeugenden Einflusses der Estrogene auf die Häufigkeit der verschiedenen Arten des Schlaganfalls sind daher erforderlich.

Etwas besser ist die Situation bezüglich des Myokardinfarkts. Entgegen den Behauptungen einiger Internisten gibt es bereits eine randomisierte, prospektive Studie gegen Placebo, nämlich die von Nachtigall et al. über 22 Jahre [4]. Sie erfaßt alle relevanten postmenopausalen Erkrankungen und

zeigt sehr klar die präventive Wirkung der Estrogene auf internistische und Krebserkrankungen. Freilich ist die Zahl der 84, später 126 langfristig substituierten Frauen gegen entsprechende Placebokontrollen relativ klein. Immerhin entspricht diese Zahl etwa der Anzahl der Fälle, die ein praktisch tätiger Gynäkologe während seiner gesamten Lebensarbeitszeit langfristig mit Estrogenen substituieren könnte.

Die Behauptung der Kritiker, es gäbe keine prospektiven Studien, zeugt von Unkenntnis. Stampfer und Grodstein [5] verzeichnen in ihrer Übersicht aus dem Jahre 1994 alleine 13 prospektive Studien über die präventive Wirkung von Estrogenen auf die KHK, ferner 5 prospektive Studien über die Prävention „kardiovaskulärer Erkrankungen“ durch Estrogene und schließlich 7 prospektive Studien über die präventiven Wirkungen von Estrogenen auf den Schlaganfall. Die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen, insbesondere die offenbar zuverlässigsten mit großen Zahlen (z. B. [5]), fanden eine eindeutige Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen durch Estrogene. Nur einige dieser Studien zeigten keinen deutlichen Effekt nach Adjustierung für Risikofaktoren.

Die Hauptindikationen der vorbeugenden Langzeitbehandlung mit

Estrogenen sollen im folgenden unter dem Gesichtspunkt der EBM weiter kritisch untersucht werden.

DIE PRIMÄRE PRÄVENTION DER KORONAREN HERZKRANKHEIT

Kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem die koronare Herzerkrankung (KHK) und der Schlaganfall, sind die Hauptursachen für die vorzeitige Sterblichkeit postmenopausaler Frauen in den westlichen Ländern. Beide sind daher gegenwärtig die wichtigsten Indikationen für eine präventive Estrogen-Langzeitsubstitution. Primäre Prävention wird definiert als die vorbeugende Behandlung der KHK bei Frauen, die keine klinischen Zeichen einer manifesten Erkrankung aufweisen, die aber nach gegenwärtigen Erkenntnissen ein Risiko für Angina pectoris oder einen Herzinfarkt in sich tragen, wie beispielsweise Adipositas, hohe Lipidwerte, Hypertonie, EKG-Veränderungen, Rauchen. Primäre Prävention ist also jede ärztliche Bemühung, die das Auftreten von Angina pectoris und Herzinfarkt und damit die Sterblichkeit an KHK von vornherein zu verringern sucht. Für eine präventive Langzeitbehandlung, die nicht völlig ohne Nebenwirkungen ist, sind besonders strenge EBM-Kriterien anzuwenden. Studien über eine primäre Prävention der KHK sind begrenzt durch die notwendige hohe Zahl von Probandinnen über längere Zeit, ferner durch die damit verbundenen hohen Kosten, durch Langzeitbetreuung, die Notwendigkeit der Bestimmung von Surrogatparametern (z. B. Blutlipide), Verblindung, die Bereitstellung eines Placebos und die Datenverarbeitung. Über die Möglichkeit der primären Prävention des Risikos für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit durch Estrogene liegen zahlreiche Studien vor. Meistens handelt es sich um Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien gegen unterschiedliche Kontrollgruppen. Zur Zeit gibt es zwei große pro-

spektive, placebokontrollierte Präventionsstudien der KHK, nämlich die Womens's Health Initiative (WHI) an 27.000 Frauen und die britische Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM). Die Probandinnen erhalten in einem Behandlungsarm konjugierte Estrogene oral und in dem anderen Estrogene mit Medroxyprogesteronacetat (MPA). Dieses Gestagen ist jedoch wegen seiner antiestrogenen, kortikoiden und vasokonstriktischen Wirkungen und wegen der negativen Beeinflussung des HDL- und Apoprotein A-Spiegels und des Glukose-Insulin-Stoffwechsels nicht günstig. Ferner läuft noch die WELL-Heart, eine randomisierte Studie an Frauen mit bestehenden koronaren Erkrankungen.

ALLGEMEINE ÜBERLEGUNGEN ZUM RISIKOKONZEPT

Ob eine Erkrankung wirklich eintritt, wird größtenteils durch Risikofaktoren bestimmt, die vererbt oder erworben sind. Beim Brustkrebs wären das beispielsweise die vererbten Genanomalien des BRCA 1- und 2-Gens. Vor allem aber sind die erworbenen Risiken durch die Exposition mit exogenen Mutagenen/Karzinogenen von ursächlicher Bedeutung. Als Promotoren wirksam sind ferner krebsfördernde Faktoren des Lebensstils, wie Ernährung, Genußmittelmißbrauch oder Kinderlosigkeit. Während das Risikokonzept für vererbte BRCA-Anomalien eine Risikovoraussetzung mit 80 % Sicherheit zuläßt, ist die Sicherheit für alle anderen Risikofaktoren viel geringer. Bei kombinierter Häufung mehrerer Risiken, beispielsweise familiäre Belastung und Kinderlosigkeit, ist die Gefährdung mit schätzungsweise 30–80 % recht hoch (siehe Gail-Modell [6]); dennoch tritt bei etwa 20–70 % solcher Fälle die drohende Krebserkrankung nicht ein. Andererseits gibt es Fälle von Brustkrebs, bei denen ein Risiko-

faktor selbst bei sorgfältigster Anamnese aufgrund unserer immer noch lückenhaften kausalen Kenntnisse nicht zu finden ist. Wahrscheinlich gibt es im Zusammenhang mit dem Mammakarzinom noch viele genetische Anomalien, die wir nicht kennen. Das Risikokonzept trägt also nur teilweise und schwer vorhersagbare Wahrscheinlichkeiten, die für den Einzelfall keinesfalls zutreffen müssen. Dennoch ist zu fordern, daß künftig für jede Patientin ein Risikoprofil ermittelt werden sollte, beispielsweise für die Neigung, ein Mammakarzinom, einen Myokardinfarkt oder eine Thrombose zu entwickeln. Solche Risiko-Scores wurden bereits veröffentlicht [7]. Es ist zu hoffen, daß gerade die EBM bei der Auswertung solchen Materials bei zunehmender Erfahrung und systematischer Auswertung angefertiger Risiko-Scores [7] bessere Grundlagen für eine künftige Risikoberechnung ermitteln würde als sie gegenwärtig zur Verfügung stehen, ebenso für die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen auf bestehende Risikofaktoren.

BEURTEILUNG VON ARBEITEN ZUR PRIMÄREN PRÄVENTION DER KHK

Als Beispiel möge die Veröffentlichung des Lipid Research Clinic Programs dienen [8]. Als Risikofaktoren wurden in dieser Studie alle damals bekannten, fördernden Bedingungen für den Herzinfarkt erfaßt, gegeneinander bei Fällen und Kontrollen abgeglichen und in der Auswertung berücksichtigt. Dabei mußte die Verteilung in beiden Gruppen, nämlich Estrogenbenutzer (B) und Nichtbenutzer (NB) gleich sein, was der Fall ist. Als Risikofaktoren wurden kontrolliert: Alter (B 52,5, NB 53,8) Bildungsstand (weniger als High-School education B 25, NB 16), Body mass-Index (B 25,7, NB 24,7), regelmäßige körperliche Bewegung

(B 10, NB 12), Raucher (B 31, NB 33), Alkohol (B 79, NB 82), systolischer Blutdruck (B 127,7, NB 129,0), diastolischer Blutdruck (B 79,5, NB 79,9), Cholesterinwerte (B 235,2, NB 234,8).

Alle relevanten Werte in bezug auf die Fragestellung, also die wichtigsten Risikofaktoren für KHK, waren – wie man sieht – in den Vergleichsgruppen tatsächlich etwa gleich. Die untersuchten Populationen waren also ausreichend homogen und daher tatsächlich vergleichbar. Demnach würden signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der Einnahme/Nichteinnahme (Estrogene/keine Estrogene), ausgedrückt als relatives Risiko, vermutlich zuverlässig die in Frage stehende präventive Wirkung anzeigen. Die präventive Wirkung wurde tatsächlich bestätigt. Wenn Unterschiede in den beiden Gruppen vorhanden wären, so könnten diese durch eine Multivarianzanalyse für beispielsweise Alter und Risikofaktoren adjustiert und so systematische Fehler ausgeschlossen werden. Sinkt das relative Risiko nach Adjustierung ab, so spricht das dafür, daß die Estrogeneinnahmerinnen ein höheres Basisrisiko aufgrund anderer, nicht erfaßter Risikofaktoren aufweisen. Steigt das Risiko nach Adjustierung an, so weist das darauf hin, daß bei Estrogeneinnahmerinnen ein niedrigeres KHK-Risikoprofil vorliegt.

Schaut man sich die veröffentlichten relevanten Studien unter den EBM-Kriterien an, so stellt man fest, daß die obige Studie von Bush et al., aber auch die Studien von Stampfer et al., McFarland et al., Ross et al., Henderson et al., Croft und Hannaford, Pfeffer, Paganini et al., Rosenberg et al. bei Adjustierung mit Multivarianzanalyse nach den Grundsätzen der EBM zuverlässige Aussagen getroffen haben dürften.

Sie zeigen alle keine Änderung des relativen Risikos nach der Analyse [5]. In den Studien von Sullivan et

al., Bain et al., Rosenberg et al. und Thomsen et al. stieg das relative Risiko nach Multivarianzanalyse nur gering an. Nur Petiti et al., Sklo und Rosenberg et al. fanden nach Multivarianzanalyse einen Anstieg des relativen Risikos, also einen noch stärkeren protektiven Effekt der Estrogene, so daß anzunehmen ist, daß die Estrogenbenutzerinnen in diesen Studien sogar ein etwas höheres basales Risiko aufwiesen (Senkung des RR von 0,9 auf 0,6).

Aus den oben zitierten Daten kann man nach ihrer Analyse mit den Mitteln der EBM und unter Berücksichtigung ihrer Konsistenz mit hoher Zuverlässigkeit schließen, daß die präventive Wirkung einer langzeitigen Estrogensubstitution auf die koronare Herzerkrankung als ziemlich sicher erwiesen gelten kann [5]. Sie wären unter IIa/IIb nach der Tabelle 1 (siehe Teil 2) einzuordnen und können daher als akzeptable Grundlage für die Empfehlung einer langzeitigen präventiven Estrogensubstitution bei Patientinnen mit Risikofaktoren für Herzinfarkt angesehen werden.

Die hier zitierten Daten weisen übrigens darauf hin, daß kein oder nur ein sehr geringer Unterschied in den Risikofaktoren zwischen Estrogeneinnahmerinnen und Nichteinnahmerinnen vorliegt und daß daher der gezeigte Nutzen der Estrogene bei der Prävention der KHK nicht auf einem „healthy user bias“ beruhen kann, sondern auf eine tatsächliche vorbeugende Wirkung zurückzuführen sein muß. Die Behauptung von Kritikern der Prävention mit Estrogenen, daß Estrogeneinnahmerinnen von vornherein ein geringeres KHK-Risiko (als Selektionsfehler) aufweisen würden als Nichteinnahmerinnen und daß darauf die günstigen Ergebnisse der Prävention mit Estrogenen beruhen würden, hat also für die meisten KHK-Studien keine rationale Basis. Drei Metaanalysen zeigten eine Reduktion des KHK-Risikos um 35 % und 50 %.

Die Nurses Health-Studie fand eine 40%ige Risikominderung (RR 0,6, CI 0,43–0,83). Es gibt weitere Hinweise auf eine tatsächlich bestehende präventive Wirkung der Estrogene. Bei angiographischen Untersuchungen war eine Einengung der Arterien bei 22 % der Frauen unter Estrogenen nachweisbar, dagegen bei 68 % der Frauen, die keine Estrogene erhalten hatten. Eine Estrogensubstitution war verbunden mit einer 87%igen Reduktion in der Prävalenz der KHK. Bei Frauen mit mäßiger Einengung (5–69 %) bei der Koronarangiographie betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 95,6 % mit Estrogenen und 85,9 % ohne Estrogene. Bei Stenosierungen über 70 % war die Überlebensrate der Frauen 97 %, bei Kontrollen ohne Estrogene 60 %. Bei Frauen mit koronarer Bypassoperation fand man nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 98,8 %, nach 10 Jahren von 81,4 %. Bei Frauen ohne Estrogensubstitution waren die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten mit 82,3 % und 65,1 % wesentlich niedriger. Ähnliche Befunde fand man nach Angioplastie [9].

Obwohl für die langzeitige Estrogeneinnahme die primärpräventive Wirkung der KHK auf epidemiologisch-statistischer Basis nachgewiesen wurde, so ist es doch nötig, daß der kritische Leser (da das Ergebnis nur Korrelationen, aber keine Kausalzusammenhänge aufzeigt) die daraus hergeleitete Hypothese noch auf ihre Sinnhaftigkeit (Plausibilität) prüft. Er wird also fragen, ob die vorliegenden pathophysiologischen Erkenntnisse die Endpunkte des Erfolgs, nämlich Morbidität und Mortalität des Myokardinfarkts, positiv beeinflussen. Dies wären der Nachweis von Estradiolrezeptoren in Herz und Gefäßen, epidemiologische, geschlechtsspezifische Daten, Experimente mit Estrogenentzug und -zufuhr an Primaten (Hominiden). Man wird ferner fragen, ob Estrogenmangelzustände (Kastration, Postmenopause) die Endpunkte des Erfolgs, nämlich Morbi-

dität und Mortalität des Myokardinfarkts, beeinflussen. Man wird schließlich nachprüfen, ob die Estrogeneinnahme positiv einwirkt auf wichtige anerkannte Surrogatrisikoparameter wie Cholesterinwerte, HDL, LDL, Oxydationsprodukte, Scavenger-Wirkungen, Lp(a), Apo B, ferner auf Glukosestoffwechsel und Insulinresistenz, die Gefäßregulation (Gefäßwiderstand, Blutdruck, Fließeigenschaften des Blutes, Kalziumkanalblockade, NO, Endothelin, Acetylcholin, Prostazyklin) und Gefäßmorphologie. Diese Gesichtspunkte für die zusätzliche Beurteilung der Plausibilität der günstigen Estrogenwirkung auf den Myokardinfarkt werden in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Alle dort aufgeführten Fakten stützen die Annahme, daß Estrogene die Atherosklerose und den Myokardinfarkt primär präventiv günstig beeinflussen [10]. Ungeeignete Gestagene können diesen Effekt beeinträchtigen.

Das American College of Physicians verlautbart zur KHK: „Es liegt extensive und konsistente Evidenz vor, daß die Therapie mit Estrogenen und Progestogenen das Risiko für koronare Herzerkrankung reduziert“ [11]. Das Positionspapier der Expertengruppe der Internationalen Menopausegesellschaft vom Oktober 2000 [12] kommt zu dem Ergebnis, daß Estrogene definitiv die Atherosklerose verhüten und in ihrem Fortgang hemmen können und zwar durch ihre günstigen Wirkungen auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel und durch ihre günstigen Wirkungen auf das Endothel der Gefäße.

SEKUNDÄRE PRÄVENTION DER KORONAREN HERZKRANKHEIT

Sekundäre Prävention wird definiert als die Prävention eines Fortschreitens oder von Rezidiven einer vorher bestehenden, objektiv nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung, z. B.

Tabelle 2: Surrogatparameter für günstige kardiovaskuläre, antiatherosklerotische Wirkungen

Epidemiologische Hinweise

- Männer haben häufiger und früher Atherosklerose als Frauen.
- Nach vorzeitiger Oophorektomie und nach der Menopause starker Anstieg von Atherosklerose und Myokardinfarkt, Annäherung an die männlichen Häufigkeiten.

Wirkungen exogener Estrogene auf Lipide

- Senkung des Gesamtcholesterins
- Anstieg des HDL (HDL-2), Senkung des LDL
- Verminderte HDL-Clearance
- Verstärkter Abbau des LDL
- Vermehrung der LDL-Rezeptoren
- Hemmung der Oxydation von LDL
- Reduktion der Plasmawerte von Lp(a) und Apo B

Wirkung auf den Blutdruck

- Fehlende Beeinflussung oder leichte Herabsetzung des Blutdrucks
- Verminderung der vaskulären Resistenz, Vasorelaxation
- Verhinderung des streßbedingten Blutdruckanstieges
- Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes

Wirkungen auf das Herz

- Positiv-myotrope und chronotrope Wirkung
- Verbesserung der koronaren Durchblutung über vermehrte NO-, Prostazyklinbildung
- Hemmung des Endothelin-1 (Vasokonstriktor), Acetylcholin-Umkehr, dadurch Hyperämie
- Bessere Sauerstoffversorgung
- Beseitigung der ST-Senkung im EKG
- Verlängerung der Zeit bis zur ST-Senkung unter Belastung
- Verstärkung der Nitroglyzerinwirkung durch Estrogene

Klinische Untersuchungen an Arterien

- Estrogenrezeptoren wurden an allen arteriellen, endothelialen und Gefäßmuskelzellen nachgewiesen
- Es gibt aber auch direkte, nichtgenomische, günstige Effekte auf die Durchblutung
- Estrogene verhindern die Expression von Adhäsionsmolekülen für inflammatorische Zellen am Endothel
- Geringere Infarkthäufigkeit bei weitgehend verengten Koronarien
- Geringere Sterblichkeit an Koronarereignissen bei mit Estrogenen behandelten Frauen
- Geringere Dicke von Intima und Media unter Estrogenen
- Vermehrte Durchblutung auch an der Aorta, A. carotis und A. cerebri interna

Effekte von Estrogenen im Tierversuch

- Verhinderung des Auftretens einer Atherosklerose bei Nagern und Hähnen
- Bei oophorektomierten Affen (Hominiden, Cynomolgus) unter atherogener Diät verminderte Atherosklerose durch exogene Estrogene
- Verhinderung der Schaumzellbildung, der Proliferation der glatten Muskelzellen und der Akkumulation von Kollagen
- Herabgesetzter Cholesterin-Influx und verringerte myointimale Proliferationsprozesse unter Estrogenen
- Niedrigeres Ausmaß von Plaquebildung in den Arterien
- Hemmung der Thrombozytenaggregation

Männer ohne Estrogenrezeptoren entwickeln frühzeitige Koronaratherosklerose, Dyslipidämie, und vermehrt Insulinresistenz, ebenso transgene Mäuse, deren Estrogenrezeptoren inaktiviert wurden.

nach Infarkt oder bei angiographisch nachgewiesener Verengung der Koronarien. Eine sekundäre Prävention kann als wirksam angesehen werden, wenn sie Re-Infarkte oder die fortschreitende Verengung des Koronarlumens verhütet und die Sterblichkeit gegenüber einer geeigneten Kontrollgruppe verringert. Bisher lagen 8 Fallkontrollstudien vor, welche aufgrund einer Erfassung von funktioneller oder morphologischer Progression des Leidens, von Morbidität und Mortalität die Schlußfolgerung zuließen, daß eine sekundäre Prävention der KHK mit Estrogenen wohl möglich sei. Die Arbeit der Colditz-Stampfer-Gruppe [13] hat ebenfalls gezeigt, daß die Prävention mit Estrogenen umso erfolgreicher ist, je schwerer die kardiale Vorerkrankung war.

Als unbestritten beweiskräftig angesehen werden jedoch nur randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien (siehe [14]). Solche Studien sind im Laufen. Die bereits veröffentlichte Heart Estrogen/Progestin Replacement-Studie (HERS) [15] verwendete zur Substitution kontinuierlich verabreichte equine konjugierte Estrogene 0,6 mg und equine konjugierte Estrogene 0,6 mg kombiniert mit 2,5 mg MPA als Gestagen.

Die andere Studie, Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT), verwendet orales Estradiol ohne Gestagenzusatz mit den Endpunkten Reinfarkt und kardiovaskulär bedingte Mortalität. Die Endergebnisse dürften in etwa 10 Jahren vorliegen.

Die HERS-Studie hat nach 4,1 Jahren erste Ergebnisse vorgelegt. Dabei war die Zahl der KHK-Ereignisse im ersten Jahre gering erhöht. Es kam außerdem zu einer erhöhten Häufigkeit von venösen Thrombosen (Anstieg von 1/10.000/Jahr auf 2–3 Fälle) im ersten Jahr der Einnahme. Diese Zunahme war dosisabhängig. Ein Anstieg der Mortalität trat nicht ein. Nach 4 Jahren deutete sich eine be-

ginnende Abnahme der Inzidenz von Rezidiven der KHK an, die jedoch bisher nicht signifikant war. Bei Weiterführung der Untersuchung ist wohl zu erwarten, daß die Wirkung der sekundären Prävention mit der Zeit zunehmend deutlicher hervortreten wird. Eine mögliche Erklärung für die anfänglich eher nachteilige Wirkung einer Estrogensubstitution in der HERS-Studie ist, daß es bei bestehender schwerer aktiver Atherosklerose unter einer Hormonbehandlung zur Anlagerung von Thrombozyten an vorbestehende atherosklerotische Ulzera kommen dürfte. Durch solche instabilen Plaques mag es in einigen Fällen daher zunächst zu einem leicht vermehrten Auftreten von Koronarthrombosen oder venösen Thrombosen kommen. Ein proinflammatorischer Effekt der Estrogene (verstärkt durch Gestagene wie MPA) wurde hierfür ursächlich verantwortlich gemacht. Die anfänglich fehlende, sekundärpräventive Wirkung kann daher nicht verwundern. Leider geht aus der HERS-Studie nicht hervor, ob die familiäre und die Thrombose-Anamnese der Patientinnen sorgfältig erhoben wurden. Nach Meinung von Experten können durch exakte Erhebung der Vorgeschichte etwa 60 % der später auftretenden Thrombosen verhindert werden. Weitere 20 % könnten durch Berücksichtigung der Risikofaktoren Adipositas, Varikosis und starkes Rauchen vorgebeugt werden.

Manche Mediziner und Laien haben aus diesen Ergebnissen unberechtigt geschlossen, daß Estrogene-Gestagene nicht nur in der primären, sondern auch in der sekundären Prävention des Herzinfarkts unwirksam seien. Fälschlich wurde sogar getitelt: „Estrogene unwirksam“ (Deutsches Ärzteblatt 2000), wobei nicht gesagt wurde, in welcher Beziehung. In ganz unqualifizierter Weise wurde diese angebliche Unwirksamkeit von einigen Kritikern der präventiven Estrogensubstitution also auch auf die primäre Prävention übertragen, obwohl die HERS-Studie sich ausschließlich

mit der sekundären Prävention, also eigentlich mit der Therapie einer vorbestehenden, schweren Erkrankung befaßt. Die fehlende sekundärpräventive Wirkung über den relativ kurzen Behandlungszeitraum kann daher eigentlich nicht überraschen.

Die randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte HERS- und die WHI-Studie sind gute Beispiele dafür, daß auch eine nach den Grundsätzen der EBM entworfene Studie durch praxisfernes inadäquates Design fehlleiten kann und daß die Interpretation der Befunde nicht von vorgefaßten Meinungen bestimmt sein darf. Ich selbst habe die Planung und die Ergebnisse der HERS-Studie in einer aufgeforderten Stellungnahme in einem internationalen Journal kritisiert [16]. Die Kritik läuft auf folgende Punkte hinaus: In der HERS-Studie waren die Patientinnen jünger als in allen anderen früheren Studien, so daß Vergleiche mit anderen Studien schwierig sind. Bei kontinuierlicher Gabe von nur 0,625 mg konjugierter Estrogene + 2,5 mg MPA kombiniert ohne Pause ist die Estrogenwirkung nicht stark genug, um sich gegen die antiestrogene Wirkung des MPA voll durchzusetzen. Das MPA hat zudem eine ungünstige Wirkung auf die Lipide. Die LDL-Senkung war in der Studie tatsächlich suboptimal, ebenso vermutlich die Hemmung der Oxydation des LDL. Lipoprotein (a) und Homocystein werden nach Beigabe von MPA nicht ausreichend gesenkt. Die Zugabe des für die vaskuläre Funktion ungünstigen Gestagens MPA verringert außerdem die koronare Dilatation, erhöht die arterielle Resistenz und beeinflußt den Insulinstoffwechsel ungünstig.

Die Hauptrisikofaktoren für koronare Ereignisse wie Hypertonie, Ernährung, Rauchgewohnheiten, körperliche Aktivität sowie Rehabilitationsmaßnahmen wurden gar nicht erwähnt und bei Gruppenzuteilung und Ergebnis nicht berücksichtigt. Der bei der Rekrutierung erfolgte

breite Ausschluß zahlreicher Personen von der Studie mag ein Grund für Selektionsfehler gewesen sein. Von 68.561 interviewten Frauen kamen nur 4830 zur ersten Screening-Visite, 3463 zur zweiten Visite. Lediglich 2763 Fälle wurden randomisiert: Hauptargument der Kritik ist, daß die Studie bis zur Veröffentlichung nur 4,1 Jahre lang lief.

Aus allen derartigen Untersuchungen ist jedoch bekannt, daß bis zur Erreichung statistisch signifikanter Wirkungen hinsichtlich Verhinderung koronarer Ereignisse bis zu 5 Jahre Estrogensubstitution benötigt werden.

Immerhin fand sich in der HERS-Studie nach 4,1 Jahren eine offenbar beginnende Reduktion der Häufigkeit koronarer Ereignisse. Niemand wird schließlich alle seine Patientinnen und zudem unverändert rigide über Jahre mit der gleichen Dosis eines Estrogens und Gestagens behandeln. Die individualisierende Therapie mit Estrogenen-Gestagenen ist anerkanntermaßen die Grundlage der Erfolgswirkung und gewährleistet das Ausbleiben unerwünschter Nebenwirkungen. Ein Problem ist ferner, daß es in solchen schematisierten Studien kein Kriterium für die Qualität von Beratung, Indikationsstellung, die Einhaltung von Kontraindikationen und die Güte der Behandlung gibt („uncontrolled conduct“). Eine relativ große Zahl von Patientinnen in der HERS-Studie wurden zusätzlich mit Salizylaten, Betablockern, Kalziumkanalblockern, ACE-Hemmern, Diuretika, Multivitaminen und lipid-senkenden Medikamenten behandelt, wodurch die Beurteilung von Estrogenwirkungen erschwert wird.

In einer kürzlich erfolgten Subgruppenanalyse der HERS-Studie fand man, daß die Zunahme koronarer Ereignisse nur bei den Fällen auftrat, die einen niedrigen Spiegel von Lipoprotein(a) aufwiesen. Darüber hinaus trat eine signifikante Reduktion koronarer Ereignisse ebenfalls nur bei Frauen mit niedrigem Lp(a) ein. Die-

se Tatsache gibt einen wichtigen Hinweis für die Planung künftiger Studien.

Der Estrogen and Atherosclerosis (ERA) Trial [17] ist eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie gegen Placebo, welche den Einfluß von Estrogenen und Estrogenen-Gestagenen auf die Progression der Koronarerkrankungen bei Frauen in der Postmenopause untersuchte. Sie fand im Widerspruch zur HERS-Studie keine Zunahme koronarer oder thrombotischer Ereignisse im ersten Jahre der Estrogensubstitution, konnte jedoch auch keine Besserung der angiographisch diagnostizierten Verengung von Koronararterien nachweisen. Allerdings traten neue koronare Läsionen in 33 % bei der Placebogruppe, in 30 % bei der Estrogengruppe und in nur 20 % bei der Estrogen-Gestagen-Gruppe auf ($p = 0,06$). Es ist hier allerdings kritisch darauf hinzuweisen, daß der größte Teil der Patientinnen, die randomisiert der Placebogruppe zugeordnet wurden, die cholesterin- und gefäßwirksamen Statine erhielten. Daher handelt es sich eigentlich bei der ERA-Studie um einen Vergleich Statine gegen Estrogene. Immerhin waren die Statine bei der sekundären Prävention der KHK ebenfalls nicht wirksam. Weitere Einwände gegen die ERA-Studie sind, daß sie nur 3 Jahre dauerte: Statistisch signifikante Veränderungen finden sich aber durchweg erst später. Es ist auch möglich, daß sich günstige Wirkungen auf die Gefäßwand nicht oder nicht sofort im Angiogramm nachweisen lassen. Die Frauen waren im Mittel 23 Jahre postmenopausal. Die sekundäre Prävention begann also nicht – wie offenbar am günstigsten – kurz nach der Menopause.

Aufgrund der überraschenden Befunde bei der HERS-Studie wurde die Nurses Health-Studie zur Nachprüfung der Befunde erneut ausgewertet. Bei 2245 Frauen in der Postmenopause mit vorbestehenden Herzerkrankungen wie bei HERS fand man unter Estrogensubstitution im ersten Jahr ebenfalls – wie bei der ERA-Studie –

keine sekundärpräventive Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse. Die primärpräventive Wirkung der Estrogene wurde jedoch, nach 2 Jahren beginnend, deutlich. Frauen in der Postmenopause ohne vorherige KHK-Ereignisse zeigten nämlich eine deutliche primärpräventive Reduktion des RR. In dieser Studie wurde demnach die primärpräventive Wirkung der Estrogensubstitution bestätigt. Das RR für Herzinfarkt wurde auf 0,5 hergesetzt: Frauen mit hohem Risiko zeigten eine besonders deutliche primärpräventive Wirkung. Der vorbeugende Effekt durch Estrogene ist umso günstiger, je früher nach der Menopause die primäre Prävention beginnt. Nach der Stellungnahme der Internationalen Menopause Society ist die HERS-Studie in sich „inconclusive“ und ohnehin für verschiedene Subgruppen nicht zutreffend. Auch randomisierte, kontrollierte Studien können also bezweifelbare oder falsche Ergebnisse bringen. Eine kritische Beurteilung ist demnach auch bei ihnen angeeignet.

Folgende Schlußfolgerungen sind vorläufig trotz kritischer Beurteilung und gegenteiliger Befunde aus der HERS- und WHI-Studie zu ziehen: Risikofaktoren für Thrombose sind vor Beginn der Estrogenbehandlung auszuschließen, auslösende Anlässe für Thrombose durch Beratung und Behandlung zu vermeiden. Bei älteren Frauen mit fortgeschrittener KHK ist eine primäre Estrogenbehandlung mit dem Ziel der Prävention von KHK-Ereignissen nicht angezeigt, es sei denn, es bestehen andere wichtige zusätzliche Indikationen. Im ersten Jahr der sekundären Prävention wäre allenfalls zu erwägen, ob nicht Estrogene mit Statinen und Salizylaten kombiniert werden sollen. Bei Frauen, die ohne Nebenwirkungen bereits Estrogene erhalten, kann die Substitution aber fortgesetzt werden. Eine eher niedrige, individuelle Dosierung und eventuell eine parenterale Medikation des Estrogens wären zu erwägen. Die Wahl eines günstigen Gestagens ist entscheidend.

Die Ergebnisse der HERS-Studie können nicht auf die primäre Prävention der Atherosklerose und des Myokardinfarkts übertragen werden. Die primäre Prävention sollte so früh wie möglich in der Perimenopause begonnen werden, um optimal wirksam zu werden. Nutzen von der primären Prävention mit Estrogenen haben vor allem Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie und Nikotinmißbrauch. Soziodemographische Untersuchungen [18] zeigen, daß Frauen mit einer Vorgeschichte von Herzinfarkt und Thrombose und mit Übergewicht (als Risikofaktor) seltener eine Estrogensubstitution erhalten als Frauen ohne Anamnese. Auch deshalb sind die Ergebnisse der randomisierten HERS-Studie zu relativieren.

EINE VÖLLIG MISSGLÜCKTE METAANALYSE

Die Zweitverwertung von Daten beinhaltet, wie oben auch dargelegt, besondere Probleme. Bei einer völlig mißglückten Metaanalyse über die primäre Prävention des Herzinfarkts haben Heminski und Mitarbeiter die Ergebnisse von 23 Originalartikeln mit der Frage analysiert, ob eine Estrogensubstitution tatsächlich primär kardiovaskuläre Ereignisse verhindern könne [19]. Die Verfasser fanden eine Odds ratio von 1,39 für kardiovaskuläre Ereignisse unter Estrogensubstitution. Dabei waren so heterologe Diagnosen wie Herzinfarkt, Ischämie, Herzstillstand, Herzfehler und Schlaganfälle eingeschlossen. Mit Einschluß von Thrombose und Embolie betrug das RR für Estrogeneinnahmerinnen 1,64. Es gab jedoch keine systematische Erfassung, keine sorgfältige Diagnostik, keinen standardisierten Endpunkt (outcome) der kardiovaskulären Ereignisse. In die Studie aufgenommen wurden vor allem Arbeiten, die auf eine Osteoporoseverhütung abzielten und in denen

das Problem Herzinfarkt nur nebenbei erwähnt wurde.

Hemminki et al. untersuchten also eine wichtige Frage anhand von Arbeiten, die für die Fragestellung gar nicht ausgelegt und bestimmt waren [19]. Die Patientinnen waren daher fast alle unter 60 Jahre alt und erhielten eine Reihe von völlig unterschiedlichen Hormonpräparaten. Beispielsweise wurden auch Behandlungen mit 40 µg Mestrenol eingeschlossen, das zur Behandlung klimakterischer Beschwerden nicht angewendet werden sollte und erfahrungsgemäß vermehrt zu Thrombosen führt. Die Behandlungsdauer betrug nur 3–24 Monate, war also viel zu kurz, um Aussagen über statistisch signifikante kardiovaskuläre Ergebnisse machen zu können. Nur 8 der herangezogenen Untersuchungen berichteten über mehr als 100 Fälle. Die herangezogenen Fallzahlen waren also viel zu niedrig. Bei der Berechnung des relativen Risikos schloß die 95 % Vertrauensgrenze 1 ein mit einem Vertrauensbereich von 0,48–3,95. Es bestand also keine Signifikanz der Daten bei hoher Streuung. Diese ganz verfehlte Studie zeigt eine der Gefahren der EBM auf, nämlich die, daß Statistiker, die keine medizinischen Fachleute sind, völlig unsystematisch und ohne Verständnis für Praxisnähe Metaanalysen durchführen, die ganz unsinnige Ergebnisse erbringen und mehr Nebel als Licht verbreiten. Aus nichts kann man auch mit einer ansich kraftvollen Methode nichts Vernünftiges hervorbringen. Dieses Beispiel macht deutlich, daß Statistiker, die klinische Fragen beantworten möchten, sich von praktisch tätigen, klinisch und in der Hormonbehandlung erfahrenen Ärzten beraten lassen sollten (und umgekehrt). Die Bedeutung von Kenntnissen über Endokrinologie und Pharmakologie für Statistiker in der Interpretation von Befunden zeigt die vielfach kritisierte Studie von Pike et al. [20], in der das ermittelte Brustkrebsrisiko von 1,25 bei jungen Frauen auf eine

Verwendung von sogenannten hochpotenten Gestagenen zurückgeführt wurde, wobei die Autoren bei der Beurteilung der Potenzen der Gestagene völlig danebenlagen. Als verfehlt sind auch die HERS- und die WHI-Studie zu beurteilen.

Weitere randomisierte, kontrollierte Untersuchungen zur Frage des vorbeugenden Einflusses der Estrogene in praxisnahem Design sind erforderlich. Dabei sollte die Prävention früh, zur Zeit der Menopause, beginnen. Wichtig ist die Wahl eines Gestagens, das die positiven Wirkungen der Estrogene nicht antagonisiert.

Literatur

1. Greenhaigh T. Einführung in die Evidence-based Medicine. H. Huber, Bern, 2000.
2. Evidence based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420–5.
3. Johnson S. Current prospective randomized trials. Womens' Health Initiative study in menopause messages. Video Highlights of the 8th International Congress of the Menopause Foundation Studies, Women and Children's Hospital, North Adelaide, Australia 1997.
4. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman FV. Estrogen replacement therapy in a 10 year prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol 1997; 54: 74–94.
5. Stampfer MJ, Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In: Lobo RA (ed). Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects, Raven Press, New York 1994; 223–33.
6. Lauritzen Ch. Einige Gedanken zum Problem Estrogene und Mammakarzinom. Menopause Praxis 2001; 6: 1–35.
7. Kenemans P. Risk Profile-Based Long-Term Hormone Replacement Therapy. Editorial. Eur Menopause J 1995; 2: 3–4.
8. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 75: 1102–9.
9. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocrine Practice 1999; 5: 355.
10. The Writing Group of PEPI trial. Effects of estrogen and estrogen/progestin regimens on heart risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 1199–208.
11. Statement American College of Physicians. HRT with estrogens and progestogens and the risk of coronary heart diseases. Ann Int Med 117, 1992, 1038.

12. Positionspapier der International Menopause Society. *Climacteric* 2000; 3: 223–40.

13. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in woman. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105–10.

14. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–86.

15. Hulley S, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention

of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

16. Lauritzen C. A critical European view of the HERS trial. *Maturitas* 1998; 31: 15–9.

17. Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: findings and implications for the future. *Climacteric* 2000; 3: 227–32.

18. Pansini F, Bacchi Modena AB, de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Parazzini F, Sciacchitano G, di Micco R, Peruzzi E, Maiocchi G; ICARUS Study Group. Sociodemographic and clinical factors associated with HRT use in women attending menopause clinics in Italy. *Climacteric* 2000; 3: 241–7.

19. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *Br Med J* 1997; 315: 149–53.

20. Pike MC, Bernstein L, Spicer DV. Exogenous hormones and breast cancer. In: Niederhuber JE (ed). *Current therapy in oncology*. Decker, Mosby Year Books, St. Louis, 1993.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. med. C. Lauritzen
D-89075 Ulm, Alpenstraße 49*

Teil 4: „Generelle kritische Gesichtspunkte zur EBM“
folgt im Journal für Menopause 4/2002

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)