JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUNDI M, FRIEDRICH F, FRIEDRICH FL
Hormonersatztherapie und Mammakarzinomrisiko - zur Interpretation epidemiologischer Evidenz

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Österreich) 8-18
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Schweiz), 12-22
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Deutschland) 8-18

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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



Hormonersatztherapie und Mammakarzinomrisiko – zur Interpretation epidemiologischer Evidenz

M. Kundi[1], Fabian Friedrich[2], Florian Friedrich[2]

Die günstige Beeinflussung peri- und postmenopausaler Beschwerden durch Estrogen- und Hormonersatztherapie (ERT und HRT) ist unumstritten. Die faktische Ausweitung der Indikation in den letzten Jahrzehnten auf die Prävention osteoporotischer Frakturen und koronarer Herzkrankheiten bedarf aber einer kritischen Prüfung. Der Einsatz zur Prävention und die Frage der allgemeinen Empfehlbarkeit einer Hormonsubstitution in der Postmenopause waren Gegenstand groß angelegter kontrollierter Interventionsstudien. Darüber hinaus liegt eine große Zahl von Beobachtungsstudien zur Frage des Brustkrebsrisikos bei Anwendung einer HRT vor. Die Kontroversen um diese Studien machen deutlich, daß eine tiefere Befassung mit den Möglichkeiten und Grenzen epidemiologischer Untersuchungen notwendig ist, um zu einer evidenzbasierten Schlußfolgerung zu gelangen. Aus den vorliegenden Befunden ergibt sich, daß die HRT zur Prävention koronarer Herzkrankheiten nicht geeignet ist. Darüber hinaus spricht die Evidenz klar für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei HRT, insbesondere wenn diese langjährig durchgeführt wird. Die Anwendung der HRT bedarf deshalb in jedem Einzelfall einer kritischen Abwägung des Nutzens und des Risikos.

Schlüsselwörter: *Brustkrebs, Hormonersatztherapie, Indikation, Anwendungsempfehlungen*

Hormone-Replacement Therapy and the Risk of Breast Carcinoma – Interpretation of Epidemiological Evidence. *The positive influence of estrogen- and hormone-replacement therapy (ERT and HRT) in peri- and postmenopausal complaints is undisputed. The factual expansion of the indications within the last decades for the prevention of osteoporotic fractures and coronary heart diseases, however, needs a critical re-evaluation. The preventive application and the question of a general recommendation of hormone substitution in the post-menopause were subject of large-scale controlled intervention studies. Additionally, there exists a great number of observational studies about breast cancer risk associated with application of HRT. The controversies around these studies clearly indicate that a closer revision of the possibilities and limitations of epidemiologic investigations is necessary in order to draw conclusions based on evidence. The present findings demonstrate that HRT is not suitable for the prevention of coronary heart diseases. In addition, the evidence clearly indicates an increase in the risk of breast cancer by HRT, particularly if administered for many years. Therefore, the administration of HRT requires a critical evaluation of the benefits and risks in every individual case.* ***J Menopause 2004; 11 (1): 8–18.***

Key words: *breast neoplasmas, hormone-replacement therapy, indication, recommendations*

Die Hormonersatztherapie (HRT) in ihren unterschiedlichen Anwendungsformen gehört zum Standardrepertoire der Therapie peri- und postmenopausaler Beschwerden. In den letzten Jahren und insbesondere seit Bekanntwerden des Abbruchs der WHI-Studie (Women's Health Initiative) [1–3] herrscht große Verunsicherung bei vielen Patientinnen, aber auch in weiten Kreisen der Ärzteschaft. Nach der kürzlich erfolgten Veröffentlichung der Ergebnisse der britischen Million Women Study (MWS) [4] dürfte diese Verunsicherung noch weiter zunehmen. Sie ist wohl einerseits auf die früher weitverbreitete Meinung zurückzuführen, die HRT wäre geradezu eine Panacea der Gesundheit für die Frau im 6. und 7. Lebensjahrzehnt, eine Position, die angesichts der Datenlage unrettbar in Bedrängnis kommt, und andererseits auf die verwirrende, verkürzte und oft laienhafte Berichterstattung zu den verschiedenen Studien. Teilweise mag sie auch mit Problemen der Interpretation epidemiologischer Untersuchungen zusammenhängen. In den folgenden Abschnitten soll deshalb einerseits ein kurzes Resümee epidemiologischer Studiendesigns, deren Vor- und Nachteile sowie deren Interpretation gegeben werden, andererseits sollen im Überblick die Studien bzgl. des Mammakarzinomrisikos bei HRT referiert werden.

Grundsätzlich muß man zwischen therapeutischer und prophylaktischer Anwendung unterscheiden. Während bei therapeutischen Anwendungen ein gewisses Risiko gegenüber dem Nutzen in Kauf genommen werden kann, ist die prophylaktische Anwendung im allgemeinen nur dann gerechtfertigt, wenn das Risiko vernachlässigbar klein ist, jedenfalls aber gegenüber der Wahrscheinlichkeit einer künftigen Erkrankung bzw. deren Schwere in den Hintergrund tritt. Man sieht das sofort ein, wenn man etwa eine Impfung betrachtet, die in der gleichen Häufigkeit, wie sie in einer ungeimpften Population aufträte, zu der Erkrankung, vor der sie schützen soll, führt. Die kontrollierten Studien sind der Frage nach der allgemeinen Empfehlbarkeit, also der prophylaktischen Anwendung, der HRT gewidmet. Was das für die Interpretation bedeutet, wird weiter unten ausgeführt.

Es wird daraus klar werden, daß eine generelle Empfehlung der HRT nicht dem Stand der Wissenschaft entspricht. Bei uns ist aber eine solche generelle Empfehlung nicht umgesetzt worden, die präventive Indikation zur Verhütung koronarer Herzkrankheiten (KHK) ist bei uns nicht zugelassen, und seit langem wurde unter Abwägung des Für und Wider im konkreten Einzelfall eine jeweils angemessen scheinende Therapie gewählt. Allerdings zeigen die Verschreibungshäufigkeiten entsprechender Präparate, daß die Anwendung umfangreicher sein dürfte, als nach den Indikationen zu erwarten wäre. Deswegen will dieser Beitrag auch an die regelmäßige Überprüfung der Indikation erinnern und zu einem kritischen Abwägen im Einzelfall anregen. Durch die nun vorliegende Evidenz ist diese Abwägung vielleicht etwas schwieriger geworden, aber sie kann nun auch auf mehr Fakten gestützt und deshalb eher konform einer evidenzbasierten Medizin abgewickelt werden.

Epidemiologische Studiendesigns

In der Diskussion um Resultate epidemiologischer Studien wird man oft Aussagen hören, die mit den Worten „Nach meiner (klinischen) Erfahrung ..." beginnen. Obwohl die eigene klinische Erfahrung einen unschätzbaren Fundus praktischen Anwendungswissens beinhaltet, muß sie im

Aus dem [1]Institut für Umwelthygiene, Medizinische Universität Wien und dem [2]IMH-Institut für moderne Frauenheilkunde, Baden, Schweiz
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Kundi, Institut für Umwelthygiene, A-1095 Wien, Kinderspitalgasse 15;
E-Mail: michael.kundi@univie.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

allgemeinen gegenüber epidemiologischen Befunden in den Hintergrund treten. Der Grund dafür liegt in zwei Aspekten: Der erste betrifft den Erfahrungsumfang – in den meisten Fällen reicht die bloße Quantität möglicher individueller Erfahrung bei weitem nicht an jene heran, die in epidemiologischen Studien kondensiert wird–, der zweite betrifft das Zustandekommen und die Dokumentation der Erfahrung – während im klinischen Alltag die Patienten, an denen die Erfahrung gewonnen wird, meist keine repräsentative Auswahl darstellen, die Dokumentation oft lükkenhaft ist und insbesondere die Nachbeobachtung nicht konsequent genug durchgeführt werden kann, wird bei epidemiologischen Studien, zumindest in solchen mit experimentellem Charakter (siehe weiter unten), versucht, Auswahl der Patienten, Therapie und Dokumentation weitgehend zu kontrollieren. Deshalb muß, unabhängig von der persönlichen Erfahrung, bei jeder klinischen Entscheidung, die evidenzbasiert sein soll, die durch kontrollierte klinische und epidemiologische Studien kompilierte Erfahrung mitberücksichtigt werden. Das kann jedoch nur gelingen, wenn die aus solchen Studien ableitbaren Schlußfolgerungen klar sind.

Es muß an dieser Stelle auch hervorgehoben werden, daß die Kritiker einer solchen evidenzbasierten Medizin (EBM) überwiegend ein Zerrbild der EBM angreifen, denn nach den Regeln der EBM müssen die Ergebnisse der aus wissenschaftlichen Untersuchungen aggregierten Evidenz unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung individuell überprüft werden, wobei u. a. Nebenwirkungen, Therapiebelastungen und die Wünsche des Patienten beachtet werden müssen [5]. Es kann keine Rede davon sein, daß EBM den behandelnden Arzt entmündigt. Sie betont nur, was ohnehin klar sein sollte, nämlich daß jede klinische Entscheidung einer rationalen Begründung bedarf.

Einem weitverbreiteten Irrtum zufolge liefern die Reviews der EBM, wie etwa die „Cochrane Bibliothek", den Succus dessen, was als „bewiesene" Wirkung einer therapeutischen Maßnahme angesehen werden kann. In der Erfahrungswissenschaft ist jedoch der Beweis einer Hypothese grundsätzlich nicht möglich. Die angesprochenen Übersichten geben lediglich die zum jeweiligen Zeitpunkt beste verfügbare Evidenz wieder. Ein Irrtum ist immer möglich. Dieser kann auf systematische Fehler zurückgehen oder auf probabilistische Wirkungen. Der Vorteil der evidenzbasierten Vorgangsweise liegt darin, daß die möglichen Zufallsfehler in ihrer Größenordnung quantifiziert werden können.

Tabelle 1 listet die wichtigsten Typen epidemiologischer Studien auf. Obwohl randomisierte, placebokontrollierte Prospektivstudien (randomized controlled trials, RCTs) am ehesten geeignet sind, die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme zu prüfen, darf man die Aussagekraft klinischer Beobachtungsstudien nicht unterschätzen. Oft sind es gerade Beobachtungsstudien, die den Anlaß für RCTs bieten, weil ein bisher unbekannter oder nicht ausreichend belegter klinischer Befund daraus abgeleitet wird. Im konkreten Fall waren es die Daten aus Beobachtungsstudien, die scheinbar eine primär- und sogar sekundärpräventive Rolle der HRT für koronare Herzkrankheiten belegten, die Anlaß zu den beiden größten RCTs, die bisher in diesem Bereich durchgeführt wurden, gaben: die Women's Health Initiative (WHI)-Studie [1–3] und die Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [6, 7]. Beide Studien prüften (mit jeweils unterschiedlichen Zielgruppen), ob bei einer generellen Empfehlung einer bestimmten Kombinationstherapie (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/Tag) für die jeweilige Zielgruppe der Nutzen das Risiko (erheblich) übersteigt. Die Endpunkte der beiden Studien waren etwas unterschiedlich, sie schlossen aber gefäßassoziierte Erkrankungen (MCI, zerebrale Insulte, Thromboembolie etc.), Mammakarzinome, Kolorektalkarzinome und Frakturen ein. Die Therapie perimenopausaler Beschwerden war nicht Gegenstand dieser Untersuchungen.

Die epidemiologischen Studiendesigns kann man in drei Gruppen einteilen: in ökologische, Beobachtungs- und kontrollierte Studien. Bei den ökologischen Studien (als wichtigste Vertreterin wird in Tabelle 1 die populationsbasierte Querschnittsstudie angeführt) ist die Untersuchungseinheit nicht der individuelle Patient, sondern eine ganze Population. Querschnittsuntersuchungen sind besonders gut geeignet, rasch Auskunft über eine mögliche Beteiligung einer verbreiteten Therapie an der Morbidität oder Mortalität einer Population zu geben. Wegen des sogenannten „ökologischen Bias", sind solche Untersuchungen jedoch selten geworden. Tatsächlich kann es in den untersuchten Populationen (z. B. Bundesländer) Unterschiede in der medizinischen Versorgung, im Zugang zu medizinischen Einrichtungen usw. geben, die sowohl die Verbreitung des untersuchten Faktors (z. B. der HRT) als auch die Mortalität und Morbidität beeinflussen. Da in diesen Untersuchungen nur Raten gegenübergestellt werden (z. B. die Rate an Verordnungen von HRT gegenüber der Mammakarzinominzidenz), können sie keinen kausalen Zusammenhang begründen (es wäre z. B. im Prinzip möglich, daß trotz einer hohen Korrelation zwischen den untersuchten Raten das erhöhte Risiko ausschließlich auf jenen Teil der Population zurückgeht, der die HRT nicht anwendet). Bei den übrigen Studiendesigns ist die Untersuchungseinheit zwar die einzelne Person, die Aussagen der Studien beziehen sich aber immer auf die Population, aus der die Stichprobe gezogen wurde. Das ist bei der Anwendung von Ergebnissen epidemiologischer (wie übrigens auch aller anderen patientenbezogenen Untersuchungen) zu berücksichtigen.

Zu den Beobachtungsstudien zählt man alle übrigen in Tabelle 1 angeführten Studientypen außer die kontrollierte Therapiestudie. Diesen Studientypen ist gemeinsam, daß der Untersucher die Wahl der Therapie nicht beeinflußt. Diese Entscheidung wird bzw. wurde von den Frauen und den behandelnden Ärzten getroffen und liegt dem Untersucher als Faktum vor. Es ist klar, daß solche Untersuchungen eine Reihe von Problemen in sich bergen. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, die mit den Befunden des Patienten, dessen Wünschen und der jeweiligen Sichtweise des Arztes verknüpft sind. Es ist möglich, daß diese Faktoren mit den Endpunkten der Untersuchung zusammenhängen. Ist das der Fall, spricht man von konfundierenden oder Störfaktoren. Zum Beispiel könnten Frauen, die eine HRT wünschen und sie auch anwenden, einer höheren sozioökonomischen Schicht angehören, eine ausgeprägtere Selbstbeobachtung und ein eher präventionsorientiertes Gesundheitsverhalten aufweisen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Frauen dann auch weniger primäre Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben [8]. Eine andere Form von Störvariablen kann durch Begleitmaßnahmen der Therapie hervorgerufen werden. So könnte z. B. durch das bekannte Thromboembolierisiko bei HRT die verbesserte angiologische Überwachung Vorteile bieten, die nur indirekt der HRT zugerechnet werden können.

Im Unterschied zu unkontrollierten Interventionsstudien ist bei retrospektiven Kohortenstudien zwar nicht die Auswahl der Therapie, jedoch die der Studienteilnehmer in der Hand des Untersuchers. Dieser kann dabei unter

Berücksichtigung relevanter Störvariablen eine Ausgewogenheit der Verteilung bestimmter Merkmale der Teilnehmer in den jeweiligen Studienzweigen erreichen.

Bei den Fall-Kontroll-Studien liegen die Ein- und Ausschlußkriterien für die Patientinnen ebenfalls in der Hand der Untersucher. Im Unterschied zu den Kohortenstudien ist der Ausgangspunkt dieser Studien aber das Vorliegen der interessierenden Erkrankung, also z. B. das Mammakarzinom oder eine Thromboembolie. Es werden Patientinnen mit den relevanten Diagnosen ausgewählt (sofern sie die übrigen Kriterien erfüllen und ihr Einverständnis erklären), und jedem dieser „Fälle" wird eine oder mehrere Kontrollen zugeordnet. Diese Zuordnung kann individuell sein, d. h. jedem Fall wird nach bestimmten Merkmalen (z. B. Alter, Risikofaktoren) eine oder mehrere Kontrollpatientinnen ohne die in Frage stehende Erkrankung zugeordnet; die Zuordnung kann aber auch nach Häufigkeit erfolgen, d. h., es werden Kontrollpatientinnen gewählt, die gruppenweise betrachtet die gleiche Verteilung der relevanten Merkmale aufweisen wie die Fälle. Diese individual- bzw. frequency-matching genannten Verfahren erlauben eine Aussage, die unabhängig von bekannten Störgrößen ist, sofern diese Merkmale bei der Auswertung berücksichtigt werden. Ein bedeutsamer Unterschied liegt aber im Patientenpool, auf den man bei der Auswahl der Kontrollen zurückgreift. Meist wird aus Konvenienzgründen eine spitalsbasierte Kontrollpopulation gewählt (das sind Patientinnen, die stationär oder ambulant wegen nicht mit dem interessierenden Faktor, hier der HRT, assoziierten Erkrankungen mit dem Spital in Kontakt treten). Das hat gegenüber einer populationsbasierten Wahl den gravierenden Nachteil, daß Spitalspatientinnen im allgemeinen nicht als eine Zufallsauswahl aus der Population von Frauen einer bestimmten Region angesehen werden können. Darüber hinaus ist immer zweifelhaft, ob nicht auch Erkrankungen, die die Grundlage der Auswahl der Kontrollen bildeten, mit der HRT assoziiert sind. In den meisten Fällen wird aber der Fehler, der durch spitalsbasierte Kontrollen entsteht, in Richtung einer Unterschätzung des Risikos der HRT liegen.

Eine besondere Stellung nehmen sogenannte „genestete" Fall-Kontroll-Studien ein. Bei diesen Studien erfolgt

Tabelle 1: Epidemiologische Untersuchungsmethoden in der Reihenfolge ihrer Aussagekraft im Hinblick auf die Ursächlichkeit einer Risikobedingung

Methode	Beschreibung	Beispiel	Vorteile	Nachteile	Risikoschätzer
Populationsbasierte Querschnittstudie	Untersuchung der Inzidenz in Populationen mit unterschiedlicher Häufigkeit eines Merkmals	Untersuchung der Brustkrebsinzidenz in Ländern mit unterschiedlicher Häufigkeit des Einsatzes von HRT	• Ergebnis sofort ermittelbar • Keine Intervention notwendig	• Keine Aussage über Kausalzusammenhang möglich • Stark verfälschbar durch Unterschiede in der Verteilung anderer Risikofaktoren	1+b/a*
Unkontrollierte Interventionsstudie	Untersuchung der Inzidenz in Gruppen mit unterschiedlicher Behandlung	Vergleich von Gruppen von Patientinnen mit und ohne HRT bzgl. Auftreten von KHK	• Schnell durchführbar • Keine Beeinflussung der Therapiewahl	• Faktoren, die für die Therapiewahl entscheidend sind, können die Zielgröße beeinflussen	Inzidenzverhältnis
Fall-Kontroll-Studie – spitalsbasiert	Retrospektive Untersuchung von hospitalisierten Patienten und Kontrollen	Untersuchung von Brustkrebspatientinnen und Kontrollen hinsichtlich früherer HRT	• Geringerer Zeitaufwand • Gute Befundqualität erreichbar • Geringere Stichprobengröße	• Latenzproblem • Recall-Fehler möglich • Repräsentativität von Spitalspatienten fraglich • Kausalzusammenhang fraglich	Odds-Ratio
Fall-Kontroll-Studie – populationsbasiert	Retrospektive Untersuchung von Fällen und Kontrollen, die aus Registern gezogen werden	Untersuchung von Brustkrebsfällen und Kontrollen bzgl. früherer HRT	• Mittlerer Zeitaufwand • Geringere Stichprobengröße	• Latenzproblem • Recall-Fehler möglich • Kausalzusammenhang fraglich	Odds-Ratio
Genestete Fall-Kontroll-Studie	Untersuchung von Fällen und Kontrollen innerhalb einer Kohorte	Untersuchung von Brustkrebsfällen und Kontrollen innerhalb einer Kohorte von Krankenschwestern	• Geringerer Zeitaufwand • Gute Befundqualität • Geringere Stichprobengröße • Verzerrungen oft auszuschließen	• Setzt gut untersuchte Kohorte voraus	Odds-Ratio
Retrospektive Kohortenstudie	Die Inzidenz wird in Kohorten ermittelt, die sich zu einem in der Vergangenheit liegenden Zeitpunkt bzgl. eines Faktors unterschieden haben	Untersuchung der KHK-Inzidenz bei einer Kohorte mit früher durchgeführter HRT und Kontrollen	• Geringer Zeitaufwand • Kausalzusammenhang eher ermittelbar	• Setzt voraus, daß Therapiekohorten existieren	Inzidenzverhältnis
Kohortenstudie	Prospektive Untersuchung gegebener Kohorten bzgl. der Inzidenz	Nachverfolgung von HRT- und Nicht-HRT-Patientinnen bzgl. des Auftretens von KHK	• Kausalzusammenhang prinzipiell ermittelbar • Zeitliche Entwicklung und Latenz können untersucht werden	• Lange Zeitdauer • Änderungen in den kausalen Faktoren über die Zeit	Inzidenzverhältnis
Kontrollierte Therapiestudie	Randomisierte Gruppen werden prospektiv im Hinblick auf die Inzidenz untersucht	Randomisierung in HRT und Placebo und Nachbeobachtung bzgl. Mammakarzinom	• Einzige Methode, mit der Kausalzusammenhang geklärt werden kann	• Lange Zeitdauer • Großer Aufwand • Ethische Probleme	Inzidenzverhältnis (Hazard-Ratio)

* Im Fall einer linearen Beziehung mit a = y-Achsenabschnitt und b = Anstieg

eine gewöhnliche Fall-Kontroll-Studie innerhalb einer größeren untersuchten Kohorte. Das hat den ungeheuren Vorteil, daß über die Kohorte viele relevante Tatsachen bekannt sind, die nicht erst durch spezielle Untersuchung im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie ermittelt werden müssen. Dadurch fällt einer der wesentlichsten Nachteile der Fall-Kontroll-Studie, nämlich die Wirkung eines möglichen Antwort- bzw. Erinnerungsfehlers (Response- bzw. Recall-bias), weg.

Kohortenstudien, d. s. Studien, bei denen der untersuchte Faktor (z. B. die HRT) als Ausgangspunkt dient, und die Patientinnen ab dem Beginn der Therapie (bzw. dem Zeitpunkt der Rekrutierung) weiterverfolgt werden, im Hinblick darauf, ob sie die interessierende(n) Erkrankung(en) entwickeln oder nicht, ermöglichen es, die Inzidenz in Abhängigkeit von der HRT zu ermitteln. Der einzige, aber entscheidende Unterschied zu kontrollierten randomisierten Studien (RCTs) liegt darin, daß die Anwendung oder Nichtanwendung der HRT nur beobachtet, aber nicht beeinflußt wird. Es wird oft der Fehler gemacht, die Inzidenz aus den berichteten Krankheitsfällen, der Beobachtungsdauer und der Kohortengröße zu ermitteln. Das ist nur dann erlaubt, wenn alle Patientinnen auf einmal rekrutiert wurden. In den publizierten Studien wurde jedoch oft über einen Zeitraum von mehreren Jahren rekrutiert und deswegen würde eine solche Vorgangsweise zu einer gravierenden Unterschätzung der Inzidenz führen. Die relevante Bezugsgröße in diesen Studien ist die akkumulierte Zahl von Personenjahren. Bei Kohortenstudien wird die Inzidenz als Inzidenzrate (d. h. bezogen auf Personenjahre) angegeben, während man die Inzidenz in der Population meist als Inzidenzproportion (d. h. bezogen auf die Anzahl der Personen) angibt.

Der Effektschätzer der HRT in Kohortenstudien ist das Inzidenzverhältnis (Rate Ratio), auch relatives Risiko genannt. Es drückt aus, um das wievielfache die Inzidenz in der HRT-Gruppe größer oder kleiner ist als in der Kontrollgruppe ohne HRT. Wie in anderen Bereichen der Statistik sagt aber ein Punktschätzer allein noch wenig aus. Er muß durch eine Angabe seiner Streuung oder durch ein Konfidenzintervall ergänzt werden. Ein Inzidenzverhältnis von 2 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,5–8 zeigt, daß die Studie weder eine protektive Wirkung von dem Ausmaß einer Reduzierung der Inzidenz auf die Hälfte, noch eine Schadwirkung im Ausmaß einer Erhöhung der Inzidenz um das Achtfache mit ausreichender statistischer Sicherheit ausschließen kann. Demgegenüber sagt eine Studie mit einem Inzidenzverhältnis von 2 und einem Konfidenzintervall von 1,7–2,4 aus, daß mit ausreichender statistischer Sicherheit die Inzidenz bei HRT erhöht ist, weil der Punkt der Inzidenzgleichheit (relatives Risiko gleich 1) deutlich außerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Obwohl die Schätzer des relativen Risikos in beiden Fällen gleich sind, sind dennoch die Aussagen vollkommen verschieden. Der Grund liegt darin, daß das erste Beispiel einer Studie entspricht, die keine angemessene Power (Mächtigkeit) aufweist (die Studie ist „zu klein"), während die andere hinsichtlich der Mächtigkeit ausreicht, um ein Risiko der genannten Größenordnung nachzuweisen. Um eine Abschätzung des für die Praxis relevanten Risikos zu ermöglichen, ist über die Angabe des relativen Risikos hinaus eine Berechnung der zu erwartenden zusätzlichen Erkrankungen (oder Todesfälle) in der Population hilfreich. Dies scheitert aber oft an der begrenzten Fallzahl und der beschränkten Beobachtungsdauer in den Untersuchungen. Als Alternative ist aber immer die (jährliche) Inzidenz bei den Fällen und Kontrollen innerhalb relevanter Alterskohorten anzugeben.

Bei Fall-Kontroll-Studien kann wegen der Tatsache, daß hier die bereits eingetretene Erkrankung Ausgangspunkt ist, deren Inzidenz nicht berechnet werden. Deshalb ist es auch nicht möglich, das Inzidenzverhältnis als relatives Risiko zu berechnen. Statt dessen wird die sogenannte Odds-Ratio berechnet. Die Odds sind das Verhältnis der Häufigkeit der Patienten mit dem untersuchten Faktor (z. B. der HRT) zur Häufigkeit derer ohne den Faktor. Die Odds-Ratio ist das Verhältnis der Odds bei den Fällen zu den Odds bei den Kontrollen. Die Odds-Ratio ist unter der Voraussetzung, daß die Inzidenz niedrig ist, also jedenfalls bei allen Karzinomen, eine Schätzung des Inzidenzverhältnisses. Genauso wie bei Kohortenstudien ist auch bei Fall-Kontroll-Studien die Angabe des Konfidenzintervalls oder der Streuung der Odds-Ratio erforderlich. Die Interpretation der Odds-Ratio entspricht der des Inzidenzverhältnisses.

Bei der kontrollierten Interventionsstudie (randomised controlled trial, RCT) werden Patientinnen, welche gemäß den Ein- und Ausschlußkriterien geeignet sind und ihr Einverständnis zur Teilnahme geben, in die Arme der Studie nach Zufall zugeordnet. Die Patientin bekommt dann ein Präparat, von dem sie nicht weiß, welches es ist (Einfachblindstudie). Wenn auch der Arzt nicht weiß, um welches Präparat es sich handelt, spricht man von Doppelblindstudie. Ist eines der Präparate ein Placebo, nennt man die Studie placebokontrolliert. Aus ethischen Gründen ist aber in den letzten Jahren vermehrt von diesem Design abgewichen worden, und nicht ein Placebo, sondern eine Standardtherapie als Vergleich herangezogen worden. Die hier zu besprechenden Studien sind jedoch placebokontrolliert, weswegen auf die anderen Varianten (sogenannte Äquivalenzstudien) nicht eingegangen wird. Die weitere Vorgangsweise entspricht im wesentlichen jener bei Kohortenstudien. Das Inzidenzverhältnis nennt man bei den kontrollierten Studien Hazard-Ratio. Ein besonderes Problem stellen die Selektion der Patientinnen und die Drop-out-Rate dar. Aufgrund von medizinischen Problemen (sowohl bei der Anwendung des Placebos wie des Verums) ist es häufig notwendig, die Therapie abzubrechen, zu entblinden oder andere Maßnahmen zu setzen, die mit den Studienzielen unvereinbar, aber aus ethischen Gründen unerläßlich sind. Daran ist vielfach (und unberechtigt) Kritik geübt worden. Es sei an dieser Stelle angemerkt, daß diese Probleme keinen Anlaß geben können, zu vermuten, daß etwa ein berichtetes Risiko der HRT überschätzt wurde. Im Gegenteil: Sie können nur zu einer Unterschätzung führen! Der Grund dafür liegt darin, daß es sich bei den aus diesen Problemen folgenden Therapieänderungen um Spezialfälle des sogenannten Fehlklassifikationsfehlers handelt, der immer zu einer Reduktion des Effektschätzers in Richtung der Nullhypothese führt. Grundsätzlich sind nur RCTs als feldexperimentelle Studien geeignet, Aussagen über Kausalzusammenhänge zu begründen, weshalb sie, trotz des großen Aufwands und der ethischen Probleme, noch immer den Goldstandard darstellen. In der Zukunft werden aber vielleicht RCTs ohne Placebokontrolle die bisherige Praxis ablösen.

Fehlerquellen

Wir haben in den bisherigen Ausführungen mehrfach auf Fehlerquellen epidemiologischer Studien hingewiesen. Die wichtigsten dieser Fehlerquellen wollen wir in der folgenden Übersicht kurz besprechen:

- Selektionsfehler (selection bias): Selektionseinflüsse sind in allen Studientypen unvermeidbar. Die Patienten können zur Teilnahme nicht gezwungen werden, im

Gegenteil, die ethischen Grundsätze schreiben ein informiertes Einverständnis vor. Aber auch bei Studientypen, bei denen ein solches Einverständnis nicht speziell erfolgen muß (Querschnittsuntersuchungen, genestete Fall-Kontroll-Studien, retrospektive Kohortenstudien), erfolgt eine Selektion. Die Selektion geht dabei in der Regel auf nur zum Teil bekannte Faktoren zurück. Dabei spielen die Selbstselektion durch die Wahl der Patientin für eine bestimmte Therapie, die Selektion in eine bestimmte Region usw. eine große Rolle. Bei Studien, die etwa im Rahmen einer Vorsorgeaktion durchgeführt werden, also Teil einer größeren Maßnahme darstellen, ist ebenfalls die individuelle Entscheidung, an dieser Aktion teilzunehmen, ein Selektionsfaktor. Ob solche Selektionseinflüsse zu einem Selektionsfehler führen können, muß in jedem Einzelfall speziell geprüft werden. Der Fehler kann in beide Richtungen gehen, also sowohl in Richtung der Null- als auch der Alternativhypothese. Es sollten möglichst viele Merkmale der Verweigerer erhoben und untersucht werden, ob sie sich darin von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen unterscheiden. Das kann die Basis liefern, um die Richtung und das Ausmaß des Fehlers abzuschätzen.

- Klassifikationsfehler (misclassification bias): Bei diesem Fehlertyp muß zwischen Expositions- und Ergebnisfehlklassifikation (exposure/outcome misclassification) unterschieden werden:
  - Expositionsfehlklassifikation: Dabei wird eine Patientin in die falsche Präparategruppe eingeordnet (also z. B. eine HRT-Patientin in die Placebogruppe). Grundsätzlich kann bei RCTs und Kohortenstudien dieser Fehler nur zu einer Abweichung in Richtung der Nullhypothese (also z. B. der Annahme, die Inzidenz wäre in der HRT-Gruppe gleich der in der Placebogruppe) führen. Der Fehler kann sehr schwer vermieden werden; es reicht schon aus, daß manche der Patientinnen das verordnete Präparat nicht anwenden, denn bei Placebo spielt es keine Rolle, aber beim Verum würde das der Anwendung des Placebos entsprechen. Bei Fall-Kontroll-Studien ist die Situation etwas verwickelter, weil der Fehler von sechs Parametern abhängt. Mit Ausnahme von eher ungewöhnlichen Sonderfällen ist aber auch bei Fall-Kontroll-Studien die Richtung des Fehlers eher in die der Nullhypothese (also einer Reduktion eines in Wahrheit erhöhten Risikos).
  - Ergebnisfehlklassifikation: Dieser Fehler kommt durch falsche Diagnose oder Nichterkennen einer bestehenden Erkrankung zustande. Dieser Fehler führt bei Fall-Kontroll-Studien immer zu einer Verdünnung des Effekts, während bei Kohortenstudien und RCTs Richtung und Stärke des Fehlers vom Ausmaß der Fehlklassifikation in den einzelnen Studienzweigen abhängt. Wegen der gestiegenen Qualität diagnostischer Verfahren, kann man diese Fehlerquelle meist als vernachlässigbar klein ansehen. Bei Fall-Kontroll-Studien ist aber das Vorhandensein der Zielerkrankung bei einem Teil der Kontrollen nicht ganz auszuschließen, weil diese Gruppe, sei sie spitals- oder populationsbasiert, in der Regel nicht speziell auf die Zielerkrankung hin untersucht wurde.
- Antwortfehler (response bias): Dieser Fehler kann bei allen Untersuchungen auftreten, die auf Angaben von Patientinnen beruhen. Er kann alle Untersuchungsvariablen betreffen, vornehmlich jedoch Zuordnungs-, Kontroll- und Therapievariablen. Je nach Art der betroffenen Variable ist der mögliche Effekt auf das Ergebnis der Untersuchung unterschiedlich zu bewerten. Richtung und Stärke des Effekts hängen ebenfalls von der Art der betroffenen Variable ab.
- Störvariablen (confounding variables): Definitionsgemäß handelt es sich dabei um Variablen, die sowohl mit der Ergebnisgröße als auch mit dem untersuchten Faktor korreliert sind. Es genügt also nicht, daß eine Korrelation mit einer der beiden vorhanden ist. Bei der Untersuchung von Effekten der HRT wurden eine Reihe von solchen Störvariablen identifiziert. So ist z. B. das Vorliegen einer Anamnese von Brustkrebs eine Störvariable, denn diese Patientinnen weisen eine meist stark reduzierte Häufigkeit einer aktuellen HRT auf. Ist die Störvariable mit beiden, dem untersuchten Faktor und der Ergebnisgröße, positiv oder negativ korreliert, führt das zu einer Erhöhung des geschätzten Risikos, ist sie dagegen zu einer der beiden positiv, zur anderen negativ korreliert, reduziert das das ermittelte Risiko. Sind die Störvariablen bekannt, kann deren Wirkung auf die Risikoermittlung statistisch ausgeschaltet werden. Man kann auch die Untersuchungsgruppen nach der Störvariablen stratifizieren oder Patientinnen mit dem Befund von der Auswertung ausschließen.

Bei der Interpretation epidemiologischer Studien muß man folgende Aspekte berücksichtigen:

- Studiendesign: Nach dem Grad der Stringenz, kausale Aussagen zu stützen, sind die Studien in der Reihenfolge, wie sie in Tabelle 1 angeführt sind, zu interpretieren.
- Mächtigkeit: Studien mit zu kleinen Fallzahlen, die nicht ausreichen, um ein Risiko in der erwarteten Größenordnung nachzuweisen, dürfen, wenn sie negativ sind, nur im Rahmen größerer Übersichten (Metaanalysen) herangezogen werden; sind sie positiv, dann können sie, sofern sie den Qualitätskriterien genügen, zur Beurteilung verwendet werden.
- Ein- und Ausschlußkriterien: Es ist zu überprüfen, ob diese Kriterien dem Studienziel entsprechen. Wenn das Studienziel die Untersuchung des Benefits einer Therapie unter sehr allgemeinen Anwendungsbedingungen ist, dann muß die Stichprobe möglichst genau der Zielgruppe der Therapie entsprechen.
- Verzerrungen: Die oben angesprochenen Fehlerquellen und ihre möglichen Auswirkungen auf die Effektgrößen sind zu prüfen.

Grundsätzlich ist daran zu erinnern, daß epidemiologische Untersuchungen Aussagen über eine bestimmte Population machen, die nicht ohne weiteres auf den Einzelfall übertragen werden dürfen. Im Einzelfall sind alle relevanten Aspekte zu prüfen und Nutzen und Risiko jeweils abzuschätzen. Dabei muß man die Indikationsstellung, die der Gegenstand der epidemiologischen Untersuchung war, berücksichtigen. Des weiteren ist die Art der jeweiligen Intervention von Bedeutung. Aus ethischen Gründen gilt grundsätzlich: Ist eine positive Wirkung einer Intervention in einer solchen Untersuchung nachgewiesen worden, darf man nicht davon ausgehen, daß diese positive Wirkung auch für ähnliche Interventionen gilt, die Verallgemeinerbarkeit des Effekts muß erst in eigenen Untersuchungen geprüft werden. Umgekehrt muß man im Fall des Nachweises einer Schadwirkung davon ausgehen, daß diese für alle ähnlichen Anwendungen gilt. Erst bei Vorliegen starker Gegenargumente – die entsprechend empirisch gestützt sein müssen – darf man die Schadwirkung auf bestimmte Anwendungsformen einschränken. Im Fall der Anwendung

einer Maßnahme zu prophylaktischen Zwecken, also bei einer an sich gesunden Patientin, dürfen nur solche Verfahren eingesetzt werden, deren erwarteter Nutzen sehr hoch und deren erwartetes Risiko sehr klein ist.

Übersicht über epidemiologische Studien zu HRT und Brustkrebs

Die folgende Übersicht konzentriert sich auf die Frage des Mammakarzinomrisikos im Zusammenhang mit der Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie. Für die Frage der Monotherapie mit Estrogenen ist eine abschließende Beurteilung noch nicht möglich, da in den letzten Jahren aufgrund bestehender Empfehlungen zur Protektion des Endometriums die Monotherapie nur bei Frauen mit Hysterektomie verbreitet durchgeführt wird.

Die positive Beeinflussung perimenopausaler Beschwerden durch HRT ist gut gesichert [9–11] und stellte die primäre Indikation dar. Die klinische Beobachtung und experimentelle Befunde legten jedoch nahe, daß sich die HRT auch positiv auf die postmenopausale Reduktion der Knochendichte und das Risiko für koronare Herzkrankheiten auswirkt. Daten, die das belegen konnten, wurden in den 1970er bis frühen 1990er Jahren vorgelegt [12]. In der Folge stieg die Verschreibung dramatisch an und erreichte in Deutschland mit über einer Milliarde Tagesdosen 1999 ihren Höhepunkt [13].

Neben diesen positiven Effekten wurden aber auch nachteilige Auswirkungen berichtet. Bereits 1991 [14] erschien eine Metaanalyse, die ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko nahelegte. Weiters ergaben sich Zweifel, inwiefern die positiven Auswirkungen der HRT hinsichtlich KHK tatsächlich bestehen. So ergab sich etwa bei einer Korrektur unter Berücksichtigung möglicher konfundierender Variablen, daß die gefolgerte protektive Wirkung der HRT in bezug auf das KHK-Risiko deutlich niedriger wird oder sogar verschwindet [8]. Weiters ergab sich, daß die günstige Beeinflussung des HDL-LDL-Verhältnisses durch Estrogene bei gleichzeitiger Anwendung eines Gestagens möglicherweise wieder aufgehoben wird [15]. Grund genug, daß man sich Anfang der 1990er Jahre entschlossen hat, groß angelegte kontrollierte Studien durchzuführen, die diese offenen Fragen klären sollten. Weiters wurde eine große prospektive Kohortenstudie geplant, um das Mammakarzinomrisiko in einer Beobachtungsstudie zu untersuchen, die groß genug ist, um auch unterschiedliche Therapieformen in ihrer Wirkung zu differenzieren. Die beiden kontrollierten Therapiestudien (WHI und HERS) sowie die große Kohortenstudie (MWS) ermöglichen es, das Problem auf einer soliden Basis zu diskutieren und Schlußfolgerungen für die klinische Anwendung zu ziehen.

WHI-Studie

Die WHI-Studie ist wahrscheinlich die größte kontrollierte Studie, die jemals durchgeführt wurde. 40 klinische Zentren wirken mit, und die Kosten wurden mit fast 700 Millionen Dollar prognostiziert. Sie gliedert sich in mehrere Zweige, wobei der HRT-Zweig aus zwei getrennten Studien besteht. Bei Frauen mit vorhandenem Uterus wurde eine Estrogen-Gestagen-Therapie geprüft, während bei Frauen mit Hysterektomie die Estrogen-Monotherapie untersucht wurde. Das projektierte Studienende war 2005. Der Kombinationstherapiearm wurde jedoch im Mai 2002 vorzeitig abgebrochen. Der Abbruch erfolgte, nachdem die halbjährlich durchgeführten Nutzen-Risiko-Analysen konsistent eine Balanceverschiebung zuungunsten des Nutzens erbrachten und das Data and Safety Monitoring Board daraufhin den Abbruch empfahl. Die entsprechenden Analysen für die Monotherapie ergaben noch kein klares Bild, weshalb dieser Zweig vorläufig weitergeführt wird.

Im Kombinationstherapiezweig der WHI wurden 16.608 Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren randomisiert. 8506 wurden in den Estrogen+Gestagen-Therapiearm und 8102 in den Placeboarm aufgenommen. Die etwas höhere Zahl in der Therapie- im Vergleich zur Placebogruppe ist darauf zurückzuführen, daß ursprünglich auch ein Monotherapiearm existierte, der jedoch nach den Ergebnissen der PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention)-Studie [16] aufgelöst und in den Kombinationstherapiearm übernommen wurde. Die primäre Zielvariable für einen potentiellen Nutzen war das Auftreten einer KHK, die primäre Zielvariable für ein potentielles Risiko war das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms. Sekundäre Zielvariablen waren Hüftfrakturen und andere osteoporotische Frakturen, andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Endometrium-, Kolorektal- und andere Karzinome.

Bereits kurz nach Studienstart zeigte sich, daß der vermutete positive Effekt bzgl. einer protektiven Wirkung auf das Auftreten von KHK wahrscheinlich nicht eintreten würde. Tatsächlich war die Inzidenz von KHK im ersten Jahr nach Therapiebeginn um 78 % gegenüber Placebo erhöht (51 zu 29 Fälle pro 10.000 Personenjahre). Noch stärker war zu Beginn das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) erhöht (49 zu 13 Fälle pro 10.000 Personenjahre). Für beide Endpunkte schwächte sich das Risiko mit zunehmender Beobachtungsdauer ab. Inwiefern das auf eine Abnahme des Effekts oder auf die steigende Drop-out-Rate zurückgeht, ist nicht eindeutig zu beantworten. Demgegenüber standen eine Reduktion der Hüftfrakturen um ein Drittel (6 zu 9 Fälle pro 10.000 Personenjahre) und eine Abnahme der Inzidenz kolorektaler Karzinome in der gleichen Größenordnung. Die Studie wurde aber noch vier Jahre weitergeführt, weil die Balance zwischen Nutzen und Risiko noch keinen klaren Trend in die eine oder andere Richtung erkennen ließ. Bei Studienabbruch und einem durchschnittlichen Follow-up von 5 Jahren waren die Ergebnisse wie folgt (hier werden die nominalen Konfidenzintervalle ohne Korrektur für multiples Testen berichtet; streng genommen ist das nur für die primären Endpunkte – KHK und Mammakarzinom – zulässig, adjustierte Konfidenzintervalle können durch Bonferroni-Korrektur ermittelt werden, wobei das Konfidenzintervall nach Division der Irrtumswahrscheinlichkeit durch die Anzahl zu testender Endpunkte berechnet wird):

- KHK: 37 zu 30 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 1,29 (95 %-KI: 1,02–1,63)
- VTE: 34 zu 16 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 2,11 (95 %-KI: 1,58–2,82)
- Mammakarzinom: 38 zu 30 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 1,26 (95 %-KI: 1,00–1,59)
- Kolorektalkarzinom: 10 zu 16 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 0,63 (95 %-KI: 0,43–0,92)
- Hüftfrakturen: 10 zu 15 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 0,66 (95 %-KI: 0,45–0,98)

Gegen die WHI-Studie sind (nach Bekanntwerden des Abbruchs) zahlreiche mehr oder weniger fundierte Einwände erhoben worden. Viele dieser Einwände beruhen auf einem fundamentalen Mißverständnis der Möglichkeiten und Aufgaben einer kontrollierten Therapiestudie. Wie erwähnt, untersuchte die WHI-Studie die Frage der generellen Empfehlbarkeit der kombinierten HRT bei postmenopausalen Frauen. Daher ist es weder ihre Aufgabe, noch liegt es in ihrer Möglichkeit, eine individualisierte, in

Dosis und Anwendungsform auf das jeweilige Ansprechen der Patientin abgestimmte Therapie zu untersuchen und zu beurteilen [17]. Eine generelle Empfehlung der HRT (zur Prävention osteoporotischer Frakturen und koronarer Ereignisse) würde ja gerade eine solche Individualisierung überflüssig machen, denn das individuelle Ansprechen ist für diese Endpunkte prognostisch zumeist unerheblich. Beispielsweise trat die Erhöhung des Risikos für KHK trotz einer Reduktion des LDL um durchschnittlich 13 % und einer Erhöhung des HDL um 7 % im ersten Jahr der Anwendung ein.

Weiters wurde kritisiert, daß das Patientenkollektiv mit einem Altersrange von 50 bis 79 Jahren überwiegend zu alt gewesen wäre, um einen protektiven Effekt zu ermitteln [18]. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Kohorte der 50–55jährigen Frauen immer noch groß genug war, um einen allenfalls vorhandenen positiven Trend in dieser Gruppe zu erkennen. Es trat aber keinerlei Wechselwirkung des Effekts der HRT mit dem Alter in bezug auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf, weshalb dieser Kritikpunkt zurückgewiesen werden kann.

Ein weiterer Kritikpunkt war die Häufigkeit von Risikofaktoren für KHK und vorangegangener vaskulärer Ereignisse [19]. Hier ist anzumerken, daß erstens die etwas höhere Rate solcher Risikofaktoren in der Placebogruppe jedenfalls keinen Nachteil für die HRT erkennen läßt und zweitens, daß die Analyse des Einflusses dieser Faktoren zeigt, daß sie für die nachteilige Wirkung der HRT überwiegend keine Rolle spielen (z. B. war die Hazard-Ratio in der Gruppe der Frauen mit vorangegangenen vaskulären Ereignissen mit 1,28 genau gleich der Ratio in der Gruppe ohne solche Ereignisse; in einer weiteren Analyse mit Adjustierung nach vorangegangener Koronarangioplastie oder Bypassoperation waren diese Werte 1,45 und 1,23). Nur hohe Ausgangswerte des LDL zeigten eine signifikante Wechselwirkung mit der HRT.

Weiters wurde behauptet [20], daß die Statinanwendung nicht bekannt gewesen wäre (Anm.: Der Effekt der Estrogene auf die Herzkranzgefäße geht bei deren Anwendung verloren). Das ist unrichtig: In der Therapie- wie in der Placebogruppe war der Anteil Frauen, die ein Statin anwendeten, etwa 7 %.

Es wurde auch behauptet [21], daß der Abbruch nicht nachvollziehbar wäre, weil sich zunehmend eine Abschwächung des negativen Trends ergeben hätte. Dabei handelt es sich um ein Mißverständnis, das auf eine Fehlinterpretation von Tabelle 4 in [1] zurückgeht. Die Zeitvariable in dieser Tabelle ist nicht das Studienjahr, sondern die Zeit seit Randomisierung. Tatsächlich zeigt die Trendanalyse einen signifikant ansteigenden Trend für Mammakarzinome und einen abnehmenden Trend für VTE, alle anderen Endpunkte zeigten keine signifikante Effektveränderung über die Zeit seit Randomisierung. Da Patientinnen über einen Zeitraum von sechs Jahren rekrutiert wurden, hat nur ein kleiner Teil eine Beobachtungsdauer von mehr als sechs Jahren erreicht, weshalb die Trendanalysen mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Vielfach wurde auch die hohe Drop-out-Rate für das ungünstige Resultat verantwortlich gemacht. Tatsächlich ist die Drop-out-Rate in der HRT-Gruppe mit (kumulativ) 42 % und die Rate der Patientinnen in der Placebogruppe, die im Verlauf der Studie mit einer HRT begannen (11 %), relativ hoch. Allerdings führt das, wie oben ausgeführt, zu einer Unterschätzung (!) des Risikos. Tatsächlich zeigt eine Analyse der Daten hinsichtlich der tatsächlichen Therapie gegenüber der Intention-to-treat-Analyse, deren Ergebnisse wir oben dargestellt haben, eine z. T. sogar erhebliche Erhöhung des Risikos.

Die Beurteilung der WHI-Studie kann jedoch nur unter Berücksichtigung der Evidenz aus anderen Untersuchungen erfolgen, weil das projektierte Ende der Studie und damit die vorgesehene Ereigniszahl nicht erreicht wurde.

HERS-Studie

Die HERS-Studie ist im Aufbau der WHI-Studie sehr ähnlich. Die Population, aus der die Auswahl erfolgte, ist jedoch unterschiedlich. Es handelt sich um Frauen mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit. Das primäre Studienziel war also die sekundärprophylaktische Wirkung der HRT. In der „HERS I“ genannten Studie mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 4,1 Jahren wurden 2763 Frauen inkludiert, in der als „HERS II“ bezeichneten Fortsetzungsstudie wurden 2321 dieser Frauen weitere 2,7 Jahre bei Fortführung der Therapie eingeschlossen. Diese offene (also nicht mehr doppelblinde) Weiterführung der Studie wurde wegen eines zeitlichen Trends zur Reduktion eines im ersten Jahr erhöhten Risikos für koronare Ereignisse durchgeführt. Aber auch bei dieser Verlängerung der Beobachtungsdauer konnte kein sekundärpräventiver Effekt der HRT ermittelt werden.

Die Ergebnisse der HERS-Studie sind, mit Ausnahme des Risikos für KHK, überraschend ähnlich denen der WHI-Studie:

- KHK: 366 zu 368 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 0,99 (95 %-KI: 0,84–1,17)
- VTE: 59 zu 28 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 2,08 (95 %-KI: 1,28–3,55)
- Mammakarzinom: 59 zu 47 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 1,27 (95 %-KI: 0,84–1,94)
- Kolorektalkarzinom: 25 zu 31 Fälle pro 10.000 Personenjahre, Hazard-Ratio: 0,81 (95 %-KI: 0,46–1,45)

Ein Vergleich dieser Befunde mit den oben für die WHI angegebenen, verdeutlicht die Problematik einer unkritischen Anwendung von Inzidenzdaten. Während die Hazard-Ratio für das Mammakarzinom in den beiden Studien mit 1,26 und 1,27 nahezu identisch ist, unterscheiden sich die Inzidenzen erheblich. In der WHI-Studie wurden 38 zu 30 Fälle pro 10.000 Personenjahre ermittelt, also eine Inzidenzdifferenz von 8 zusätzlichen Fällen in der HRT-Gruppe, in der HERS-Studie waren es 59 zu 47 Fälle pro 10.000 Personenjahre, also um etwa 50 % mehr. Der Grund dafür liegt im durchschnittlich 5 Jahre höheren Alter der Patientinnen der HERS-Studie. Die Ermittlung der zusätzlichen Fallzahl kann nur unter folgenden Voraussetzungen vorgenommen werden: Erstens muß die Inzidenz in ihrer Abhängigkeit vom Alter bekannt sein, und zweitens muß bekannt sein, ob auch das Risiko vom Alter abhängig ist.

Das Hauptergebnis der HERS-Studie ist, daß keine sekundärprophylaktische Wirkung der HRT gegeben ist, die unter Berücksichtigung der Mächtigkeit dieser Studie nachweisbar wäre. Die Nachweisgrenze für einen solchen protektiven Effekt liegt bei einer Inzidenzreduktion koronarer Ereignisse um etwa 20 %.

Die zunächst überraschende Ähnlichkeit der Ergebnisse der beiden Studien (HERS und WHI) wird verständlich, wenn man bedenkt, daß in der WHI-Studie kein signifikanter Einfluß des Alters auf das Risiko der HRT bzgl. des Mammakarzinoms gefunden wurde. In beiden Studien war ein negativer Trend bzgl. des KHK-Risikos mit zunehmender Dauer der HRT zu verzeichnen. In der WHI-Studie war dieser Trend aber zuwenig ausgeprägt, und es resultierte zum Zeitpunkt des Abbruchs noch eine leichte Erhöhung des Risikos. Obwohl nur für LDL eine statistisch signifikante Risikomodifikation [3] ermittelt wurde, legt

die Gesamtschau der Daten nahe, daß das KHK-Risiko bei Frauen erhöht war, die bereits zu Studienbeginn eine Hypertonie und/oder Hypercholesterinämie hatten.

MWS-Studie

Zwischen 1996 und 2001 wurden über eine Million Frauen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren für die Million Women Study in Großbritannien rekrutiert. Im Rahmen der Vorsorgeaktion des National Health Service Breast Screening-Programmes werden alle Frauen im Alter von 50 bis 64 alle drei Jahre zu einer Mammographie eingeladen. Während der Studiendauer wurde mit der Einladung ein Fragebogen verschickt, der soziodemographische Daten, frühere und laufende HRT sowie Informationen zum Zyklus erfaßte. Die Teilnahmequote war 53 % und die mittlere Beobachtungsdauer 2,6 Jahre bzgl. Inzidenz und 4,1 Jahre bzgl. Mortalität.

Da die Analysen wesentlich auf Angaben der Probandinnen basierten, wurden umfangreiche Validierungsuntersuchungen vorgenommen. Es zeigte sich, daß die Übereinstimmung in den Angaben der Frauen und den Verschreibungen des Arztes überraschend gut waren. Hinsichtlich der Art des Präparats wurde eine Übereinstimmung von 96 % ermittelt, und selbst hinsichtlich der Dosis betrug die Übereinstimmung noch 90 %.

Diese große Kohortenstudie ist die einzige bisher durchgeführte Untersuchung, die eine Differenzierung nach verschiedenen Therapieformen im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko ermöglicht.

Das adjustierte relative Risiko für Frauen, die zum Baseline-Zeitpunkt HRT anwendeten, war 1,66 (95 %-KI: 1,58–1,75). Es war sowohl bei der Therapie mit Estrogenen allein als auch mit Tibolon oder der Kombination Estrogen + Gestagen erhöht, wobei es bei der Kombinationstherapie am höchsten war. Die Applikationsform (oral, transdermal oder implantiert), die Dosis oder die Art des Estrogens hatten keinen relevanten Einfluß auf das Risiko. Bedeutsam ist auch, daß die frühere Verwendung einer HRT mit keinem erhöhten Risiko verbunden war.

Umfangreiche Analysen der Robustheit der Ergebnisse ergaben keinen Hinweis auf eine erhebliche Beeinflussung des Risikos durch mögliche konfundierende Variablen. Der einzige Faktor, der eine signifikante Wechselwirkung mit der HRT aufwies, war der Body-Mass-Index, wobei schlankere Frauen (BMI < 25 kg/m^2) ein relatives Risiko der HRT von 2,31 (95 %-KI: 2,12–2,53) und weniger schlanke (BMI ≥ 25 kg/m^2) ein solches von 1,78 (95 %-KI: 1,64–1,94) aufwiesen. Dieselben Relationen traten bei der Monotherapie auf, wobei aber insgesamt die relativen Risiken etwas geringer waren. Dieses Ergebnis ist sehr bedeutsam und konsistent mit der Reanalyse von 51 epidemiologischen Studien durch die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [22].

Bekanntlich ist Übergewicht bei prämenopausalen Frauen mit einer Reduktion, bei postmenopausalen Frauen aber mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos verbunden. Eine naheliegende Hypothese führt dies auf die niedrigeren Progesteronspiegel bei übergewichtigen Frauen in der Lutealphase zurück, während in der Postmenopause die Aromatisierung von Androstendion im Fettgewebe Bedeutung gewinnt [23, 24]. Sowohl bei der Estrogenersatztherapie wie bei der HRT ist das Verhältnis der relativen Risiken der HRT von Frauen mit BMI < 25 zu denen mit BMI > 25 gleich 1,3. Das ist aber ein Wert, der dem relativen Risiko des Übergewichts entspricht. Folglich ergibt sich, daß der Effekt der HRT kompetitiv zu dem des Übergewichts ist (die Inzidenz bei übergewichtigen Frauen, die keine HRT oder ERT anwenden, ist um etwa das 1,3fache höher als bei normalgewichtigen Frauen, während sie bei Frauen mit HRT oder ERT in diesen Gruppen gleich ist), was einen gemeinsamen Ursachenpfad nahelegt. Die HRT löscht also gewissermaßen den Effekt des Übergewichts aus – oder anders ausgedrückt: Bei Frauen, die eine HRT anwenden, besteht kein erhöhtes Risiko des Übergewichts. Daraus läßt sich ableiten, daß die Umwandlung des in der Nebennierenrinde produzierten Prohormons in Estrogene gegenüber der Substitution von Estrogen im Rahmen der HRT in den Hintergrund tritt.

Insgesamt betrachtet, ist die MWS zwar als prospektive Kohortenstudie nur eingeschränkt geeignet, kausale Aussagen zu stützen, da aber 53 % der gesamten Bezugspopulation in diese Studie eingingen, können mögliche Verzerrungen durch eine Analyse der Daten jener Frauen, die nicht teilgenommen haben, abgeschätzt werden. Derzeit liegen solche Untersuchungen noch nicht vor. Eine grobe Betrachtung der berichteten Daten im Vergleich zur Gesamtinzidenz im selben Zeitraum läßt jedoch kaum erwarten, daß ein wesentlicher Selektionseffekt vorliegt. Es bleibt aber immer die Möglichkeit, daß Frauen, die eine HRT anwenden, ein von vornherein erhöhtes Risiko haben. Vergleicht man die Ergebnisse der MWS mit jenen der kontrollierten Interventionsstudien, so fällt auf, daß das relative Risiko der HRT mit 2,0 im Vergleich zu dem Wert der WHI-Studie (1,5 für die „as-treated"-Auswertung) erhöht ist. Weiters zeigt die WHI-Studie erst ab etwa 4 Jahren Therapie ein Auseinanderklaffen der kumulativen Inzidenz, während in der MWS ein erhöhtes Risiko bereits vom ersten Jahr der HRT an beobachtet wurde. Es wäre vorschnell, wenn man diese Diskrepanz auf einen Selektionseffekt der MWS zurückführen wollte. Auch in der WHI-Studie sind Selektionseffekte nicht auszuschließen, denn nicht nur die Selektion in die Studie, sondern auch die Drop-out-Rate ist zu berücksichtigen. Bei der WHI-Studie stieg in den ersten 4 Jahren die Drop-out-Rate bereits auf etwa 27 % an. Da die kumulativen Inzidenzen für die „as-treated"-Population nicht bekannt sind, muß man davon ausgehen, daß die angegebenen Werte den Effekt der HRT unterschätzen. Eine vorsichtige Abschätzung dieser Effekte ergibt eine leichte Überschätzung des Risikos in der MWS um ca. 25 %. Worauf dies zurückgeht, ist derzeit unklar, nicht ausgeschlossen sind Effekte der Ethnizität sowie Unterschiede im Ernährungsverhalten. Da letzteres offensichtlich mit der HRT eine Wechselwirkung aufweist, ist die Einbeziehung etwa des BMI als Störvariable nicht ausreichend. Bei der Schätzung des relativen Risikos ebenso wie bei der Hazard-Ratio ist die Wechselwirkung mit der HRT speziell zu modellieren.

Vergleicht man die Ergebnisse der oben diskutierten umfangreichsten und aussagekräftigsten Untersuchungen mit den Ergebnissen der übrigen Studien (Abb. 1), erkennt man ein konsistentes Bild: Von 25 publizierten Untersuchungen (bzw. Pools kleinerer Beobachtungsstudien) zeigen 20 ein erhöhtes Risiko. Allerdings waren die Risikoschätzer für die HRT nur in einer Minderheit dieser Studien (insgesamt 4) statistisch signifikant erhöht, was jedoch überwiegend auf die geringe Mächtigkeit der Untersuchungen aufgrund zu kleiner Fallzahlen oder zu kurzer Beobachtungszeit zurückgeht. Die Metaanalyse aller Gruppen solcher Untersuchungen (RCTs, Kohortenstudien, populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien und spitalsbasierte Fall-Kontroll-Studien) ergibt für alle einzelnen Gruppen und damit auch insgesamt eine erhöhtes Mammakarzinomrisiko für HRT in der Größenordnung von 1,3–1,7.

Im Einklang mit den damals vorliegenden Befunden, hat die IARC 1999 die HRT als 2B-Karzinogen eingestuft

[25]. Unter Berücksichtigung der seither vorgelegten Studien, wäre eine Klassifikation mindestens in die Gruppe 2A vorzunehmen. Da nach wie vor die Evidenz aus Tierversuchen als inadäquat beurteilt werden muß, kommt den epidemiologischen Studien bei der Beurteilung das größte Gewicht zu.

Da in den Industrieländern die Anwendung von Estrogen- und Hormonersatztherapie 20–50 % und mehr der Frauen in der Postmenopause betrifft, ist davon auszugehen, daß eine nicht unerhebliche Zahl aller Mammakarzinome auf die Anwendung der ERT und HRT zurückgeht. Man muß jedoch betonen, daß es nach dem derzeitigen Wissensstand unwahrscheinlich ist, daß die Ersatztherapie zur Initiation eines malignen Prozesses führt. Vielmehr muß man davon ausgehen, daß die genetischen Ereignisse lange vor der Manifestation und dem Einsatz der Therapie stattgefunden haben. Für die Risikobetrachtung ist das aber unerheblich, denn die Evidenz für eine erhöhte Manifestation ist überwältigend. Ob es sich dabei um eine Beschleunigung des Wachstums maligner Klone über eine Beeinflussung der Promotionsphase, oder um eine solche der Progressionsphase (z. B. durch Hemmung der Apoptose oder Aktivierung von MAPK) handelt, ist auf Basis der vorliegenden Untersuchungen nicht zu beantworten. In jedem Fall würde jedoch eine Verkürzung der Latenz zu einer insgesamt erhöhten Inzidenz führen, weil eine größere Zahl von Frauen, die transformierte Zellen im Brustepithel aufweisen, das Mammakarzinom erlebt.

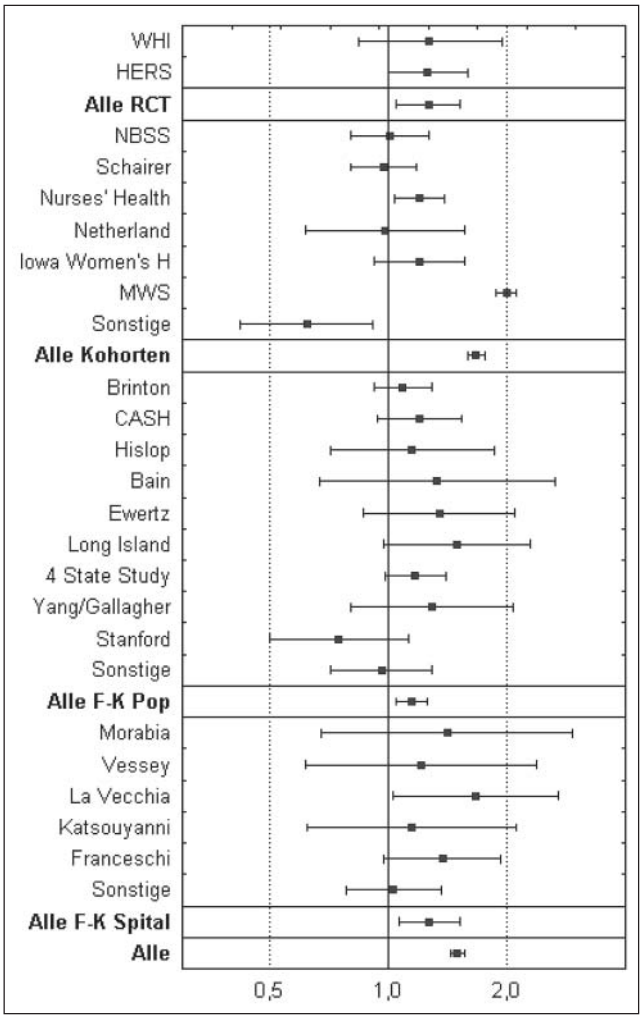


Abbildung 1: Schätzwerte des relativen Risikos und 95 %-Konfidenzintervalle für Mammakarzinome auf Basis von [22] ergänzt um [1, 4, 6] (RCT = randomized controlled trials; F-K Pop = populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien; F-K Spital = spitalsbasierte Fall-Kontroll-Studien; Literatur in [22])

Empfehlungen zur Anwendung der HRT

In der letzten Zeit sind zahlreiche Stellungnahmen und Konsensusempfehlungen als Reaktion auf die öffentliche und fachliche Diskussion der im vorigen Abschnitt diskutierten Studien erschienen [26–32]. Im folgenden wollen wir diese Empfehlungen resümieren und aus unserer Sicht ergänzen:

- Der Einsatz der HRT als „Life-style"-Medikation ist abzulehnen.
- Der präventive Einsatz der HRT zur Verhütung von KHK ist nicht indiziert.
- Der präventive Einsatz zur Verhütung osteoporotischer Frakturen bedarf einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko (später Eintritt der Menopause, frühe Menarche, Nulliparа oder erste Geburt im höheren Alter, langzeitige Verwendung oraler Kontrazeptiva, postmenopausale Gewichtszunahme oder bestehendes Übergewicht) und KHK-Risikofaktoren (insbes. Hypercholesterinämie und Hypertonie) sollten eher alternative Therapien zur Reduktion des Osteoporoserisikos angewendet werden [33]. Überwiegt das Risiko für kolorektale Karzinome (familiäre Anamnese, Polyposis, entzündliche Darmerkrankungen, M. Crohn, Diätanamnese, Rauchen), kann bei klarer Indikation zur Verhütung osteoporotischer Frakturen die HRT eingesetzt werden.
- Der Einsatz der HRT hinsichtlich der primären Indikation peri- und postmenopausaler Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Vaginaltrockenheit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen etc.) ist unbestritten. Die Indikation muß aber regelmäßig geprüft werden, und die jeweils niedrigste wirksame Dosis ist zu wählen. Die Anwendung ist nicht länger auszudehnen, als zur Behandlung der Beschwerden notwendig.
- Bei leichten Beschwerden und keinem erhöhten Osteoporoserisiko kann eine Therapie mit Phytoestrogenen erwogen werden (allerdings ist hier die vorliegende Evidenz noch nicht befriedigend [34]).
- Bei Frauen nach Hysterektomie ist ausschließlich eine Monotherapie mit Estrogenen anzuwenden, während bei Frauen mit vorhandener Gebärmutter ausnahmslos ein Gestagen beizugeben ist.
- Besonders zu Beginn der Therapie besteht bei der Anwendung der HRT ein erhöhtes VTE-Risiko. Die vorliegende, allerdings begrenzte Evidenz spricht dafür, daß die transdermale Applikation dieses Risiko reduziert. Liegen Hinweise für ein erhöhtes VTE-Risiko vor, dann ist diese Applikationsform zu erwägen.

Literatur

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002; 288: 321–33.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Radabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. J Am Med Assoc 2003; 289: 3243–53.
3. Manson JA, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M for the WHI Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523–34.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–27.
5. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J 1996; 312: 71–2.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E,

Wenger N for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). J Am Med Assoc 2002; 288: 49–57.
7. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). J Am Med Assoc 2002; 288: 58–66.
8. Hemminki E, Sihvo S. A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: potential for selection bias. Obstet Gynecol 1993; 82: 1021–8.
9. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology 1997; 22: 189–212.
10. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
11. Freedman MA. Quality of life and menopause: the role of estrogen. J Womens Health (Larchmt) 2002; 11: 703–18.
12. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47–63.
13. Schwabe U, Paffrath D (eds). Arzneiverordnungsreport. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003.
14. Steinberg KA, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. J Am Med Assoc 1991; 265: 1985–90.
15. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscowick DS, Koepsell DT, Wahl PW, Longstreth WT Jr, Weiss NS, Wagner EH, Prentice R. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. Arch Intern Med 1993; 153:1421–7.
16. PEPI Trial Working Group. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. J Am Med Assoc 1996; 275: 370–5.
17. McDonough PG. The randomized world is not without its imperfections: reflections on the Women's Health Initiative study. Fertil Steril 2002; 78: 951–6.
18. Speroff L. WHI trial: It's time to be critical. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 620 [letter].
19. Critical comments. Maturitas 2003; 44: 11–8.
20. Beller FK. Ist die WHI-Studie „evidenced", d. h. bewiesene Medizin? Frauenarzt 2002; 43: 1299–300.
21. Teichmann AT. HRT: Berichterstattung fragwürdig. Frauenarzt 2002; 43: 1312–3.
22. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047–59.
23. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. J Am Med Assoc 1997; 278: 1407–11.
24. Clancy Keen J, Davidson NE. The biology of breast cancer. Cancer Suppl 2003; 97: 825–33.
25. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation, Lyon, 1999; 72.
26. Birkhäuser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. Gyn Gebh Rundsch 1999; 39: 133–5.
27. Huber J. Was können wir von der WHI-Studie lernen? JATROS Medizin f. d. Frau 2002; 6: 10–1.
28. Kuhl H, Braendle W. Deutsche Menopause-Gesellschaft zu den Ergebnissen der WHI-Studie. GynoPanorama 2002; 3: 2–5.
29. Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. J Am Med Assoc 2002; 288: 321–33.
30. Huber J, Birkhäuser M, Metka M, Druckmann R, Rohr UD, Winkler Th, Schindler AE. Europäische Gynäkologen analysieren WHI-Hormonstudie amerikanischer Kardiologen. J Menopause 2002; 4: 7–13.
31. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C, Dören M, Emons G, Geisthövel F, Kiesel L, König K, Naß-Griegoleit I, Ortmann O, Rabe T, Windler E, im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. J Menopause 2003; 2: 9–11 und Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 209–12.
32. Birkhäuser M, de Geyter Ch, Keller PJ, Luzuy F. Empfehlungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft: Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS. J Menopause 2003; 1: 7–10.
33. Chlebowski RT, McTiernan A. Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer. J Clin Oncology 1999; 17: 130–42.
34. Phipps WR, Duncan AM, Kurzer MS. Isoflavones and postmenopausal women: A critical review. Treatments in Endocrinology 2002; 1: 293–311.



Prof. Dr. med. Michael Kundi

Geboren 1950 in Wien. Studium der Mathematik, Psychologie und Medizin an der Universität Wien, 1979 Promotion, 1989 Habilitation in Arbeitshygiene und Epidemiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. 1996 Leiter der Abteilung für Arbeits- und Sozialhygiene am Institut für Umwelthygiene der Medizinischen Fakultät der Universität Wien.
Lehrtätigkeit in Statistik, Wissenschaftstheorie, Hygiene und Umweltmedizin an der Universität Wien sowie im Rahmen des Spezialdiploms Umweltmedizin der Österreichischen Ärztekammer und der Arbeitsmedizinausbildung. Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Beiräten, des Impfausschusses des Obersten Sanitätsrates und Konsulent für Epidemiologie der WHO. Consulting Editor für Statistik des International Archives for Allergy and Immunology.
Mehr als 270 wissenschaftliche Arbeiten aus allen Bereichen der Umwelthygiene, aus Epidemiologie und Toxikologie. Arbeitsschwerpunkte in den letzten Jahren: physikalische Umweltfaktoren, methodische Aspekte der Epidemiologie und experimentellen Wirkungsforschung.

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**