

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LITSCHGI M

Nutzen-Risiko-Analyse der Hormonsubstitution

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Schweiz), 34-45

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Deutschland)

32-42

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Österreich)

35-45

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



NUTZEN-RISIKO-ANALYSE DER HORMONSUBSTITUTION

Benefit-risk analysis of hormone substitutes

Summary

The findings of the epidemiological studies made known in recent years have presented the effects of the post-menopausal oestrogen deficiency in a new light. This has led to the situation that current discussion around HRT no longer primarily focuses upon the failure symptoms or disorders of a vasomotor, psychological, and genital nature. Rather the attention is focussed on the partially life-threatening, socioeconomic late effects, which can be prevented by the use of a proper hormone substitute: the osteoporosis, the cardiovascular diseases and cognitive functional disorders. The benefits of HRT should therefore not be doubted.

On the other hand, the potential risks of breast cancer and the danger of thrombosis has, for some time, been indicated by experts. Although concrete data from regulated studies are not available and collective conclusions remain problematic due to a wealth of variables, current reservations about this state should not be treated too lightly. An individual evaluation of the pros and cons of the case remains a necessity for the physician.

Key words: benefit, risk, hormone replacement therapy, osteoporosis, cardiovascular disease, cognitive function, breast cancer, thrombosis

ZUSAMMENFASSUNG

Die in den letzten Jahren bekannt gewordenen Ergebnisse epidemiologischer Studien lassen die Auswirkungen des postmenopausalen Östrogenmangels in einem neuen Licht erscheinen. Dies führte dazu, daß bei der heutigen Diskussion um die HRT nicht mehr die Ausfallserscheinungen oder Störungen vasomotorischer, psychischer und genitaler Art im Vordergrund stehen, sondern die teils lebensbedrohlichen, sozioökonomisch bedeutungsvollen Spätfolgen, die sich durch eine sachgerechte Hormonsubstitution verhindern lassen. Es sind die Osteoporose, die kardiovaskulären Erkrankungen

und die kognitiven Funktionsstörungen. Am großen Nutzen der HRT ist somit nicht zu zweifeln.

Umgekehrt wird aber seit einiger Zeit selbst aus Fachkreisen auf potentielle Risiken, wie Brustkrebs und Thrombosegefährdung, hingewiesen. Obwohl harte Daten aus kontrollierten Studien fehlen und Schlußfolgerungen angesichts einer Vielzahl von Variablen in den untersuchten Kollektiven problematisch bleiben, dürfen bestehende Bedenken nicht allzu leichtfertig von der Hand gewiesen werden. Eine individuelle Abwägung von Vor- und Nachteilen bleibt dem Arzt nicht erspart.

EINLEITUNG

Mit zunehmender Kenntnis über die Bedeutung einer Prävention nimmt auch im gesellschaftlichen Bewußtsein das Interesse daran zu. Aber in den Mitteln des Gesundheitswesens sind die präventiven Maßnahmen noch immer untergeordnet und nehmen nicht den ihnen gebührenden Platz ein. Die Erwartungen aus präventiven Überlegungen für die Zeit nach der Menopause, d. h. nach der letzten Periode, betreffen die Selbständigkeit und die Morbidität älterer Frauen sowie die geistige und körperliche Beweglichkeit. Die verschiedenen Organsysteme, an denen der Östrogenmangel zu besonders schwerwiegenden Folgen führt, sind das Skelettsystem, der Urogenitaltrakt, die Gelenke, das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem. Hier sind die qualitativ wichtigsten Ziele der präventiven Hormonsubstitution anzusiedeln [1].

Jede Frau im höheren Lebensabschnitt profitiert von einer Östrogensubstitution. Aber jedes Ding hat seinen Preis. Wer bezahlt den Preis der Substitution? – Es sind alle Beteiligten. Zuerst die Frau, denn sie hat sowohl beim Auftreten von Komplikationen als auch bei der Unterlassung einer Hormonsubstitution die Folgen direkt zu tragen. Der Nutzen der Östrogensubstitution bedeutet verminderte Morbidität und Mortalität [2].

Wir alle, die Frau, die Gemeinschaft, die Volkswirtschaft *per se*, profitieren von einer Hormon-

substitution aber nur dann, wenn die Gesamtaufwendung der Solidargemeinschaften für das einzelne Individuum, bezogen auf dessen gesamte Lebenserwartung, geringer wird. Viel schwieriger sind die positiven Auswirkungen auf das nähere soziale Umfeld eines Individuums, das sich subjektiv wohl und vital fühlt und körperlich und geistig mobil bleibt, zu analysieren. Die Patientin profitiert sicher von einer Hormonsubstitution: Sie wird symptomfrei oder zumindest symptomarm, ihr Mortalitätsrisiko wird gesenkt, ihre geistige und körperliche Integrität wird verbessert, ihre Selbständigkeit bleibt bis ins hohe Alter erhalten. Die Lebensqualität wird zweifellos angehoben [3, 4].

Neben möglichen Risiken sind sowohl aus Sicht der Patientin als auch aus Sicht des Arztes die klaren Benefits der Hormonerersatztherapie offensichtlich. Östrogene und zum Teil auch Gestagene alleine oder in Kombination sind fähig, das ganze subjektive vasomotorische Syndrom der Postmenopause zu behandeln. Dies ist durch andere Methoden nicht zu erreichen [2].

Der Nutzen für die Krankenkassen, für die Rentenkasse, für die Volkswirtschaft dagegen ist viel schwieriger zu erfassen. Neben volks- und betriebswirtschaftlichen Aspekten geht es auch um eine mögliche Verringerung der Kosten im Gesundheitswesen. Zu den Nutznießern einer Hormonsubstitution gehören auch die Ärzte, Apotheker und die Pharmaindustrie.

Die Risiken und die Nachteile aber sind wiederum zuerst von den Patientinnen zu tragen. Zusätzlicher Zeitaufwand für Arztbesuche, Gespräche, Untersuchungen u. a. sind hier zu erwähnen. Im Extremfall sind es irreversible Folgen wegen unsachgemäßer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Risiken und Komplikationen, aber auch die Nachteile trägt die gesamte Gemeinschaft direkt oder indirekt immer mit.

Postmenopausale Frauen haben ein charakteristisches Spektrum der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen. An ersten Stelle stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen inkl. Herzinfarkt. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 1000 pro 100.000 postmenopausaler Frauen und zeigt eine nahezu 60%ige Todesrate [5].

Zu den häufigsten Erkrankungen gehören auf der anderen Seite die osteoporotischen Frakturen, die Malignome der Brust und die Malignome des Endometriums. Rund 60 % aller postmenopausalen Frauen sterben an den Folgen eines Herzinfarktes. Die Letalität bei osteoporotischen Frakturen beträgt nur 6 %, bei Mamma- und Endometriumkarzinom sind es 20–25 % [6].

Die epidemiologische Betrachtungsweise einer Östrogen-Gestagen-Substitutionstherapie muß demnach nicht nur die Veränderung des relativen Risikos einer Erkrankung oder einer Todesursache während einer Substitution berücksichtigen, sondern weit mehr die Absolutzahlen. Viele Studien belegen die günstigen Auswirkungen einer Östro-

gen-Gestagen-Substitution für das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei postmenopausalen Frauen [3, 6–8]. Unter der Hormonerersatztherapie ist eine Reduktion des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos von bis zu 50 % zu veranschlagen [6, 9]. Dies betrifft nicht nur die Inzidenz des Herzinfarktes, sondern auch den Schlaganfall. Die Frage der zusätzlichen Gestagengabe bezüglich Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist abhängig von der androgenen Restwirkung des Gestagens, der Beeinflussung der HDL- und LDL-Cholesterinkonzentration zu Ungunsten des HDL-Cholesterols. Hier sind die Ergebnisse noch nicht endgültig beurteilbar [9–11].

Das Risiko für thromboembolische Erkrankungen, bis anhin vernachlässigt [12], muß aufgrund der neuesten Studien mit einer mäßigen Risikoerhöhung reevaluiert werden. Es besteht eine Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 2 [13, 14]. Die auch damit verbundene absolute Risikoerhöhung im Vergleich zu den übrigen östrogen-substituierten positiven Auswirkungen ist marginal: eine venöse Thromboembolie pro 10.000 Frauenjahren bei Frauen ohne Hormonsubstitution im Vergleich zu 2 bis 3 pro 10.000 Frauenjahren bei Frauen unter einer Substitution. Eine Ablehnung der Substitution aufgrund dieser Tatsache wäre falsch. Es ist lediglich die Eigen- und Familienanamnese klar zu erheben, um Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen [1, 4, 7, 15].

DAS SKELETTSYSTEM

Eine 50jährige Frau hat für den Rest ihres Lebens eine etwa 15%ige Wahrscheinlichkeit, eine Hüftgelenksfraktur, und eine ebensolche Wahrscheinlichkeit, eine Radiusfraktur zu erleiden. Die Wahrscheinlichkeit einer Wirbelfraktur liegt bei rund 30 % [7]. Das Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu sterben, ist rund 40 % und damit etwa 10mal größer als das Todesrisiko aufgrund einer Hüftgelenksfraktur oder eines Mammakarzinoms [16].

Die Zunahme der Frakturrate ist altersabhängig. Kein Zweifel besteht darüber, daß die Knochen- und der Mineralgehalt durch eine Substitution weitgehend erhalten werden können [17]. Die Gelenke profitieren sicher von einer Östrogen-Gestagen-Substitution. Nachteilige Auswirkungen einer Östrogen-Gestagen-Substitution am Skelett- und am Gelenksystem sind nicht bekannt [18]. Das Risiko, an den

Folgen einer Fraktur unmittelbar oder mittelbar zu sterben, ist nur bei Frauen im Senium deutlich erhöht. Die protektive Wirkung der Östrogen-Gestagen-Substitution am gesamten Halteapparat führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowohl bei Gelenk- als auch bei Skelettschmerzen; diese sind weitgehend vermeidbar [18, 19].

OSTEOPOROSE

Der erste große Erfolg der HRT ist die Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose [17]. Neben ausgewogener Ernährung, Ausschluß von Risikofaktoren und ausreichender körperlicher Betätigung ist das hormonale Gleichgewicht ein entscheidender Faktor in der Osteoporose-Prophylaxe. Da die meisten anderen Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht und Familienbelastung, nicht beeinflußbar sind, ist es naheliegend, daß bei gefährdeten Patientinnen der Ausgleich eines Östrogenmangels zu den therapeutisch wichtigsten Maßnahmen gehört. Auch bei jüngeren Frauen kann ein entsprechender Östrogenmangel – mit und

ohne sekundäre Amenorrhoe – zu einer Reduktion der Knochenmasse führen.

Die postmenopausale Osteoporose wird am besten durch eine HRT beeinflusst. Mit einer entsprechenden, korrekt durchgeführten und über genügend lange Zeit applizierten Substitution beträgt die Risikoverminderung 40–50 % [19] (Tabelle 1).

MAMMAKARZINOM

Der Tod infolge eines Mammakarzinoms trifft nur jede vierte Frau mit nachgewiesenem Mammakarzinom (infolge eines Endometriumkarzinoms nur jede fünfte bis sechste Frau) [7].

Im Hinblick auf die Mortalität ist die Gesamtbilanz einer Östrogen-Gestagen-Substitution ebenfalls positiv anzusehen (Tabelle 2). Das Risiko einer gut- bis bösartigen Veränderung des Endometriums unter einer alleinigen Östrogensubstitution ist offensichtlich klar erhöht und gut dokumentiert [20–22]. Die zusätzliche Gestagengabe über eine Mindestdauer von 10 bis 12

Tabelle 1: Geschätzte Frakturinzidenz (jährliche Frequenz pro 1000 Frauen) des Unterarms und der Hüftgelenke bei postmenopausalen Frauen (nach F. Leidenberger [7])

Fraktur	Altersgruppe		
	50–59	60–69	70–74
Unterarm			
Keine Östrogene	3,0	5,0	5,0
Östrogene	1,2	2,0	2,0
Differenz	1,8	3,0	3,0
Hüftgelenk			
Keine Östrogene	0,5	1,5	5,0
Östrogene	0,2	0,6	2,0
Differenz	0,3	0,9	3,0

Tabelle 2: Veränderungen der Sterblichkeit unter oraler Östrogen-Substitution (Einnahme von 0,625 mg konjugierter equiner Östrogene pro Tag bei Frauen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren) (nach F. Leidenberger [7])

Bedingungen	Relatives Risiko	Kumulative Veränderung pro 100.000 Frauen
Osteoporotische Erkrankungen	0,4	-563
Gallenblasenerkrankungen	1,5	+2
Endometriumkarzinom	2,0	+63
Mammakarzinom	1,1	+187
Ischämische Herzerkrankungen	0,5	-5250
Nettoveränderungen		-5561
Nettoveränderungen in %		-41

Tagen alle Monate bis 2 Monate führt zu einer deutlichen Risikoabnahme der Hyperplasien und des Endometriumkarzinoms. Letzteres ist im Vergleich mit Frauen ohne Hormonsubstitution deutlich verringert [20, 21]. Bezüglich des Mammakarzinoms sind die Daten nicht so klar und offensichtlich. Ob eine Langzeitsubstitution mit Hormonen zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führt, wird noch immer kontrovers diskutiert [23–25]. Neueste Daten lassen vermuten, daß bei einer Hormonsubstitutionsbehandlung von 5 Jahren und mehr ein geringfügig erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms besteht (2 pro 1000 nach 5 Jahren; 6 pro 1000 nach 10 Jahren und 12 pro 1000 nach 15 Jahren [26]). Diese minimale Risikoerhöhung geht jedoch innerhalb von etwa 5 Jahren nach Abbruch der Hormonersatztherapie weitgehend, wenn nicht vollständig zurück [26]. Ferner scheint die Prognose eines Mammakarzinoms, das unter Hormonsubstitution diagnostiziert wird, bezüglich Überlebenschancen besser zu sein [16]. Basierend auf diesen Tatsachen hat sich gezeigt, daß nur Frauen, die kein Risiko für eine koronare Herzkrankheit und kein Risiko für eine osteoporotische Fraktur aufweisen, und die gleichzeitig zwei Verwandte ersten Grades mit Brustkrebs haben, keine Hormonersatztherapie erhalten sollen [1, 25].

Bei Frauen mit einer familiären Belastung für Mammakarzinom wird die Mammakarzinomrate durch die Hormonersatztherapie nicht erhöht. Sie ist in derselben Größenordnung wie die Alters-

entsprechende in der Normalpopulation.

Frühe Menarche und späte Menopause sind zwei Risikofaktoren. Sie führen zu einer Erhöhung des relativen Risikos (RR) auf 2 bis 3. Es gibt Hinweise für eine mögliche Beziehung zwischen Mammakarzinom und Östrogensubstitution. Die Studien sind alle, wie gesagt, kontrovers, sie reichen von Risikofaktorsteigerungen auf den Faktor 2 bis zur Reduktion auf einen Faktor von etwa 0,5 [23, 24, 27]. Metaanalysen der Zahlen zeigen, daß bei Frauen, die HRT erhalten haben, die Zahl der Mammakarzinomdiagnosen pro Behandlungsjahr um 2,3 % zunimmt. Das entspricht der Zunahme des Brustkrebsrisikos durch ein späteres Eintreten der Menopause [27].

Die Prognose eines Mammakarzinoms unter der Hormonersatztherapie ist günstig [16]. Die Mortalität des unter Hormonersatztherapie oder nach HRT entstandenen Mammakarzinoms ist geringer als bei Nichtanwenderinnen von HRT. Frauen, die jemals eine HRT angewendet haben, erleiden weniger häufig ein tödliches Mammakarzinom (RR = 0,84; Vertrauensintervall (VI) = 0,75–0,94). Es ist nicht belegt, daß dieser Effekt auf eine Östrogenwirkung zurückzuführen ist. Bei fehlendem Uterus ist die Gabe von kombinierter Hormonersatztherapie nicht zwingend, denn der protektive Effekt einer Gestagenzugabe ist nach heutigem Wissen zu den Östrogenen nicht gegeben.

In keiner Studie ist ein erhöhtes Rezidivrisiko durch Hormoner-

satztherapie feststellbar. In der HRT-Gruppe ist die Rezidivrate halb so hoch wie in der Kontrollgruppe. Die Todesrate aber ist bei den Nichtsubstituierten um 50 % höher [16].

Die National Nurses Health Study zeigt bei den Current users ein relatives Risiko, an Mammakarzinom zu erkranken, von 1,32 (95 %-VI 1,14–1,54); gegenüber den Never users ist das deutlich erhöht [1, 7, 24]. Der Effekt ist zeitabhängig. Bis zu 2 Jahren beträgt RR 1,14 (95 %-VI 0,91–1,45), bis zu 5 Jahren RR 1,2 (95 %-VI 0,95–1,44), bis zu 10 Jahren RR 1,64 (95 %-VI 1,22–1,74), über 10 Jahre ist der relative Risikofaktor konstant bei RR 1,46 (95 %-VI 1,20–1,76). Bei den Past users sinkt das erhöhte Risiko rasch. Es ist nach 2 bis 5 Jahren nicht mehr nachweisbar [1, 7, 24]. Das bedeutet eine Steigerung des relativen Risikofaktors um 30 % nach einer Langzeiteinnahme von Östrogen. Das absolute Risiko für ein Mammakarzinom liegt bei 10 % zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr. Die Mammakarzinomrate steigt mit dem Alter eindeutig an. Es erkranken von 100 Östrogenanwenderinnen 13 an einem Mammakarzinom. Von diesen 13 sind 3 eventuell auf die Östrogeneinwirkung zurückzuführen. Da andererseits heute nur ca. 25 % der Mammakarzinompatientinnen an dieser Erkrankung sterben, sollte theoretisch weniger als ein Todesfall unter 100 substituierten Frauen auf die Östrogenzugabe zurückzuführen sein. Dem gegenüber werden ca. 30 von 100 Frauen aufgrund der Hormonersatztherapie keine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung erleiden [1, 7].

Bei einer Metaanalyse von 51 Studien ergaben sich 52.705 Frauen mit Hormonersatztherapie und Brustkrebs gegenüber 108.411 ohne Brustkrebs. 42 % waren postmenopausal. Die Schlußfolgerung dieser Metaanalyse: Risikoanstieg um 2,3 % pro Jahr auf 1,35 nach durchschnittlich 11 Jahren HRT. Rechnerisch bedeutet dies eine Zunahme von einem Fall auf 1000 Frauen nach 4 Jahren bzw. einem Fall pro 100 Frauen nach 13 Jahren Hormonersatztherapie [27].

KARDIOVASKULÄRES RISIKO

Die häufigste Todesursache bei der Frau im höheren Alter ist die Koronarsklerose. Das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, ist in diesem Lebensabschnitt für Frauen praktisch dem Risiko von Männern gleichgestellt. Seit langem ist bekannt, daß Östrogene und Gestagene eine kardioprotektive Wirkung ausüben. Bei der Langzeitbehandlung mit Hormonpräparaten wirkt dann dieser Schutz weiter, womit das Risiko einer koronaren Herzkrankheit deutlich herabgesetzt wird: Die Wahrscheinlichkeit, einen Myokardinfarkt zu erleiden, sinkt unter der HRT um 50–70 %. Verschiedene Studien zeigen auch Unterschiede zwischen einer Monotherapie mit Östrogenen, wo das relative Risiko (RR) 0,6 beträgt, und einer Kombinationstherapie mit Östrogen/Gestagen (RR = 0,4). Neben den hormonalen Aspekten setzt sich das kardiovaskuläre Risiko letztlich aus einer Vielzahl bekannter Faktoren zusammen, wie

familiäre Belastung, Lebensführung u. a. [5, 6]. Damit eng im Zusammenhang stehend sind klassische Risikofaktoren wie Rauchen, Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes und psychosoziale Einflüsse zu nennen. Es kann auch gezeigt werden, daß die Gesamtmortalität bei Frauen mit einer HRT niedriger ist (RR = 0,63) als bei der unbehandelten Kontrollgruppe (Tabelle 3) [6]. Allerdings ist in bezug auf die Gesamtmortalität der Benefit einer HRT für Frauen, die sonst ein geringes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, kleiner (Tabelle 3) [6]. Entgegen früheren Befürchtungen haben neuere Studien auch gezeigt, daß eine HRT keinen ungünstigen Einfluß auf den Blutdruck hat [3, 10].

Das Wirkungsprinzip der Kardioprotektion von Östrogenen beruht auf zwei Mechanismen: Die Östrogene verbessern das Lipidprofil, indem der HDL-Spiegel ansteigt und die LDL-Konzentration herabgesetzt wird. Damit wird ein Schutz der Gefäßwand erreicht. Durch das Absinken des Fibrinogenspiegels und des Aktivierungsinhibitors von Plasminogen wird die Gerinnbarkeit des Blutes und damit das Thromboserisiko verringert. Daneben besteht auch eine direkte Östrogenwirkung auf die Gefäßwand. Durch Steuerung der Freisetzung von Stickoxyd (NO) aus den vaskulären Endothelzellen werden die Gefäßwände aktiv beeinflusst [2].

Tabelle 3: Gesamtmortalität: Patientinnen mit aktueller HRT im Vergleich zu Frauen ohne HRT (nie) innerhalb verschiedener Risikogruppen (nach Colditz et al. [24])

Risikofaktor	Laufende HRT Anzahl Fälle	Korrigiertes RR (95 %-VI)
Kardiovaskuläres Risiko¹		
Hoch	419	0,51 (0,45–0,57)
Niedrig	54	0,89 (0,62–1,28)
Brustkrebs bei Mutter oder Schwester		
Ja	63	0,65 (0,47–0,90)
Nein	511	0,60 (0,54–0,68)
Alter (in Jahren)		
< 50	56	1,05 (0,65–1,68)
50–59	260	0,63 (0,53–0,73)
60–73	258	0,58 (0,49–0,68)
Menopausenalter (in Jahren)		
< 49	232	0,58 (0,48–0,70)
≥ 54	25	0,62 (0,39–0,97)
Rauchen		
Aktuell	169	0,55 (0,45–0,66)
Nie	178	0,64 (0,53–0,77)
Art der Menopause		
Bilaterale		
Oophorektomie	210	0,71 (0,55–0,93)
Natürlich	243	0,59 (0,51–0,68)
Bodymass-Index²		
< 23,0	263	0,63 (0,53–0,74)
23,0–28,9	239	0,60 (0,50–0,70)
≥ 29,0	71	0,54 (0,41–0,72)
Gewichtsänderungen seit 18. Lj.		
< 10 kg	311	0,55 (0,48–0,64)
≥ 10 kg	263	0,87 (0,74–1,03)

VI = Vertrauensintervall (in Klammer), RR = Relatives Risiko, HRT = Hormonersatztherapie.

Standardisiert nach Alter, Menopausenalter, Menopausentyp, Bodymass-Index, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, orale Kontrazeption, Familienanamnese (Myokardinfarkt und Brustkrebs), Parität, Menarche.

¹ Hohes kardiovaskuläres Risiko beinhaltet einen oder mehrere der folgenden Faktoren: aktuelles Rauchen, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese und Bodymass-Index ≥ 29 kg/m². Niedriges kardiovaskuläres Risiko ist definiert als nie rauchen, keine Hypercholesterinämie, Hypertonie oder Diabetes, keine positive Familienanamnese und einen Bodymass-Index < 25 kg/m².

² Bodymass-Index = BMI: Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (Einheit: kg/m²)

THROMBOEMBOLIE UND HRT

Einige Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für Thromboembolie und Östrogenen bei jungen Frauen, welche regelmäßig orale Kontrazeptiva einnahmen, nach [28]. Die Gefahr besteht, daß gerade betreffend thromboembolischer Erkrankungen die bekannten Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva direkt auf die HRT übertragen werden. Verschiedene Studien, so von Young, Aune, Canova, Lobo, Sporrang und Devor [12] in den Jahren 1991–1996, konnten jedoch kein erhöhtes Risiko von Thromboembolien unter einer HRT nachweisen. Diese Daten wurden in 1996 veröffentlichten Studien von Vessey [28], Jick [14] und Grodstein [5] widerlegt. Alle drei Arbeiten postulieren ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Erkrankung unter der HRT (2- bis 4fach erhöhtes Risiko). Das Risiko läßt sich auch durch niedrigere Dosierungen oder durch die Kombination mit Gestagenen nicht verringern. Da die Inzidenz von thromboembolischen Erkrankungen verhältnismäßig gering ist, tritt bei Patientinnen mit HRT pro Jahr nur ein zusätzlicher Fall auf 5000 auf [12]. Ähnliche Resultate ergab die Nurses Health Study von Grodstein et al.: Das Lungenembolie-Risiko verdoppelt sich unter einer HRT. Dies führt zu einem Anstieg von einer Erkrankung auf 10.000 Frauen [5]. Die meisten Thrombosen und Embolien sind im ersten Behandlungsjahr aufgetreten. Somit ist fraglich, ob es sich nicht um eine

besondere Prädisposition bei diesen Patientinnen handelte. Möglicherweise sind Angehörige von Familien mit einer genetisch determinierten, geringgradigen Gerinnungsstörung besonders betroffen. Für das individuelle Risiko ist entscheidend, ob eine vorbestehende angeborene oder erworbene thrombotische Diathese vorliegt. Hierzu zählen angeborene Funktionseinschränkungen, Mangelsyndrome der Gerinnungsinhibitoren und die erworbenen Risiken Alter, Adipositas, Thrombophlebitis, Zustand nach einer Thrombose, Operation, Immobilisation etc. Ein generelles Screening auf thrombophile Gerinnungsstörungen vor Verordnung der HRT ist sinnlos. Eine gezielte Abklärung kann im Verdachtsfall bei positiver Familienanamnese wohl zur Abschätzung, nicht aber zum Ausschluß der Gefährdung hilfreich sein. Letztlich gilt auch hier, daß das geringe Risiko einer thromboembolischen Erkrankung gegen den offensichtlichen Nutzen des verminderten Risikos einer koronaren Herzkrankheit und einer Osteoporose individuell durch den Arzt abgewogen werden muß.

KOGNITIVE PROZESSE

Es ist bekannt, daß Östrogene im Zentralnervensystem in verschiedene biochemische Abläufe aktiv eingreifen. Sie stehen unter anderem mit dem Neurotransmittersystem in Verbindung. Es konnte gezeigt werden, daß Östrogene auch die synaptische Konfiguration beeinflussen [29–31]. In verschiedenen Studien

wurde bei Patientinnen mit postmenopausaler Östrogen-therapie eine Verbesserung der kognitiven Funktionen und ein vermindertes Risiko für Alzheimer-Krankheit beobachtet. Allerdings sind die Studienergebnisse teilweise widersprüchlich: Von 10 randomisierten Studien konnte nur in der Hälfte eine statistisch signifikante Verbesserung des Erinnerungs- oder Konzentrationsvermögens nachgewiesen werden [29–31].

Kognitive Prozesse spielen für die Lebensqualität aller Frauen aber eine bedeutende Rolle. Jede Beeinträchtigung der kognitiven Funktion wird als negativ empfunden und stellt für sich einen Grund zur Substitution dar. Neben den kognitiven Defekten kann ein Östrogenmangel auch zu einer Instabilität, insbesondere im emotionalen Bereich, verbunden mit depressiven Verstimmungen und/oder Aggressivität, führen. Ferner können sich daraus auch Sexualstörungen entwickeln. Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Relatives Risiko (RR) von Alzheimerscher Krankheit unter Hormonsubstitution in der Postmenopause (nach F. Leidenberger [7])

Quelle	RR
Henderson (1994)	0,33
Paganini-Hill (1994)	0,69
Brenner (1994)	1,10
Morrison (1996)	0,44
Tang(1996)	0,40
Paganini-Hill (1996)	0,48

WIRKUNG AUF DEN UROGENITALTRAKT

Auch klar belegt ist die positive Wirkung der Östrogensubstitution auf das Urogenitalsystem. Neben einer Verbesserung der Lebensqualität und der Befindlichkeit durch lokale Östrogenwirkungen am Genitaltrakt wird auch die Sexualität positiv beeinflusst [1].

BEDENKEN DER FRAUEN GEGEN EINE HRT

Ängste

Frühere Kontraindikationen zur Hormonersatztherapie sind heute Indikationen. Die Liste der Risiken und Kontraindikationen ist gemäß den Beipackzetteln der verschiedenen Präparate sehr groß. Viele dieser Angaben sind – das ist uns Ärzten klar – falsch.

Erhöhtes Karzinomrisiko

Aus Sicht der Patientin steht die Frage, ob die HRT mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht, klar im Vordergrund. Nichts darf von ärztlicher Seite geschehen, was krebsfördernd wirken oder die Prognose einer bekannten Krebserkrankung verschlechtern könnte. Immer noch groß ist die Angst vieler Patientinnen vor einer möglichen karzinogenen Wirkung der HRT. Wegen teilweise kontroversen Studienergebnissen herrschen auch unter Ärzten gewisse Unsicherheiten über die diesbezüglichen Risiken [4, 7].

Meist wird zu wenig realisiert, daß das Risiko eines tödlich verlaufenden Herzinfarktes für eine nicht behandelte Frau etwa zehnmal größer ist als das Risiko, an einem Mammakarzinom oder an den Folgen einer Schenkelhalsfraktur zu sterben [17]. Ungeachtet dieser Tatsache ist die Akzeptanz einer HRT, vor allem wegen der weitgehend unbegründeten Karzinomangst, noch ungenügend. Tatsache ist, daß die HRT das Risiko kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen und das Risiko der Osteoporose um ein Vielfaches (40–70 %) verringert. In der im Zusammenhang mit einer verminderten Gesamtmortalität erwähnten Studie von F. Grodstein [6] konnte bei Frauen mit laufender HRT eine Reduktion der Mortalität an Karzinomkrankungen um 29 % nachgewiesen werden.

Ovarialkarzinom

Es ist bekannt, daß Schwangerschaft und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinomes reduzieren [32]. Für diesen Effekt gibt es zwei mögliche Erklärungen: erstens die Unterdrückung der Ovulationen durch die Pille oder während der Schwangerschaft, und zweitens die verminderte Gonadotropinsekretion als Folge des negativen Feedbacks durch Östrogene und Gestagene. Diese Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, daß nach der Menopause – wo es zu einem Anstieg der Gonadotropine kommt – die Inzidenz der Ovarialtumoren ansteigt. Noch wenig ist über den Effekt einer kombinierten Hormonersatztherapie und das Risiko eines

Ovarialkarzinomes bekannt. Lauritzen beschrieb eine Reduktion des Risikos um 50 % bei Frauen mit kombinierter Substitution im Vergleich zu Frauen, die keine Substitution durchführten [16]. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Resultate zu bestätigen.

Kolorektales Karzinom

Schon seit längerem ist bekannt, daß hormonale Faktoren einen Einfluß auf das Risiko kolorektaler Tumoren bei Frauen haben. Kampman et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studie zeigen, daß eine erhöhte Parität das Risiko eines Kolonkarzinomes signifikant erniedrigt (Odds Ratio (OR) = 0,75; 95 %-Vertrauensintervall (VI) = 0,53–1,06) [33]. Noch deutlicher waren die Resultate bei der HRT (OR = 0,71; VI = 0,56–0,89). Auch die Therapiedauer spielt eine wesentliche Rolle: In einer italienischen Studie sank das Risiko eines Kolonkarzinomes um 75 % bei einem über 2 Jahre dauernden Hormonersatz [34].

Endometriumkarzinom

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, daß Endometriumkarzinome unter alleiniger Östrogen-gabe vermehrt auftreten: In den Vereinigten Staaten war Anfang der siebziger Jahre ein signifikanter Anstieg des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen. Smith und Ziel konnten 1975 anhand zweier Studien zeigen, daß dies die Folge der alleinigen Östrogen-substitutionstherapie war [22]. Es folgte eine Vielzahl von Studien, die alle ähnliche Resultate ergaben. Neben den endogenen und exogenen Östrogenen sind Alter,

Nulliparität, Adipositas, familiäre Belastung, dysfunktionelle Blutungen, späte Menopause und Endometriumhyperplasien weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinomes [20].

Die kombinierte Therapie mit einer monatlichen Gabe von Progesteron während mindestens 10 Tagen bis 14 Tagen reduziert das Risiko für ein Endometriumkarzinom im Vergleich zur alleinigen Östrogentherapie deutlich. Die Ergebnisse der Studien sind teilweise recht unterschiedlich und vom Studiendesign abhängig, wobei das relative Risiko zwischen 0,4 (Kohortenstudien) und 1,8 (Fall-Kontroll-Studien) schwankt [35]. In einer kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie konnte nachgewiesen werden, daß bei einer korrekt durchgeführten kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie das Risiko für ein Endometriumkarzinom praktisch nicht erhöht ist: Das relative Risiko betrug 1,07 für eine kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie. Entscheidend ist dabei die Zeitdauer der Gestagengabe, wobei die kritische Grenze bei zehn Tagen pro Monat liegt. Wird die Gestagengabe kürzer durchgeführt, steigt das Risiko wieder an [20, 21].

Eine zyklusgerechte oder kontinuierliche Hormongabe von Östrogen und Gestagen bedeutet gemäß den neuesten Studienergebnissen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinomes.

Mammakarzinom

Verschiedenste Untersucher, sei es in Fall-Kontroll-Studien, in Kohortenstudien, in Metaanalysen und in retrospektiven Erhebungen, haben versucht, einen Anstieg oder eine Verminderung des Risikos, an einem Mammakarzinom zu erkranken, nachzuweisen. Eine der umfangreichsten Studien ist die bereits zitierte „Nurses' Health Study“, welche ab 1976 Daten von über 100.000 Krankenschwestern zwischen 30 und 55 Jahren analysierte. Diese Studie zeigt eine erhöhte Inzidenz an Brustkrebs bei Frauen, die seit fünf oder mehr Jahren eine HRT durchführten (RR = 1,36 nach 5 bis 10 Jahren und RR = 1,47 nach 10 und mehr Jahren). Eine frühere HRT ist, unabhängig von der Dauer, nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Brustkrebs vergesellschaftet [24].

Es ist nicht klar, ob das Brustkrebsrisiko nach Beendigung der HRT erhöht bleibt. Golditz et al. finden auch nach zwei Jahren noch ein leicht gesteigertes Risiko [24]. Diese Resultate sind jedoch möglicherweise dadurch verfälscht, daß bei Patientinnen, welche eine HRT erhalten und deshalb viel regelmäßiger in frauenärztlicher Kontrolle sind, Mammakarzinome früher entdeckt werden.

Letztlich steht der Beweis noch aus, ob tatsächlich eine Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms besteht oder nicht. Engmaschige Kontrollen inklusive Sonographie, Mammographie und klinischer Diagnostik sind grundsätzlich bei allen Patientinnen in der Postmenopause not-

wendig, steigt doch die Inzidenz des Mammakarzinoms bei zunehmendem Alter der Frau an.

Die American Cancer Society hat folgende wesentliche Aussagen gemacht: Ärzte und Patientinnen sollen beruhigt sein, daß zur Zeit eine Östrogensubstitution von weniger als 15 Jahren Dauer nur einen kleinen, wenn überhaupt einen Effekt auf das Brustkrebsrisiko hat, so daß beim heutigen Wissensstand kein Grund gegen die HRT besteht [1].

PROGNOSE VON PATIENTINNEN MIT KARZINOMEN UNTER HRT

Endometriumkarzinom

Mehrere Studien haben gezeigt, daß unter einer kombinierten HRT bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom die Rezidivrate herabgesetzt werden kann. Obwohl noch weitere Studien erforderlich sind, besteht für Frauen mit einem behandelten Endometriumkarzinom und guter Prognose keine Kontraindikation für eine HRT [27, 32, 36].

Mammakarzinom

Lauritzen et al. zeigten eine wesentlich bessere Prognose derjenigen Mammakarzinom-Patientinnen (Stadium T1 und T2, Steroidrezeptor negativ), die unter einer HRT standen [16].

Die bereits erwähnten häufigeren Arztkonsultationen führen zu einer früheren Erkennung und Behandlung eines Tumors, womit auch die Überlebenschancen steigen. Gesamthaft zeigt sich ein

günstigerer Verlauf des Mammakarzinomes unter HRT als ohne Therapie. Wahrscheinlich hat die HRT auch positive Auswirkungen auf die Tumorphistologie, obwohl auch hier die Studienergebnisse teilweise kontrovers sind: Im Gegensatz zur Studie von Colditz et al. [24] fanden Bergkvist et al. [23] eine erniedrigte „Malignität“ der diagnostizierten Mammakarzinome unter einer HRT. Die definitive Beantwortung der Frage, ob Patientinnen nach einem Mammakarzinom von einer HRT profitieren, ist noch offen. Generell ist bei Frauen, die wegen eines Mammakarzinomes behandelt wurden, beim Verschreiben einer HRT Vorsicht geboten. Gerade bei diesen Patientinnen ist die Lebensqualität aber oft schlecht. Deshalb sollte einer Patientin, wenn sie nicht aus onkologischen Gründen von einer adjuvanten Tamoxifen-therapie profitiert oder andere Kontraindikationen aufweist, eine HRT nicht verweigert werden. Weitere prospektive Untersuchungen sind erforderlich, um die Frage nach dem erhöhten Brustkrebsrisiko schlüssig zu beantworten [25].

VOLKSWIRTSCHAFTLICHE ASPEKTE

Die volkswirtschaftliche Betrachtungsweise ist nicht die einzelner ratsuchender oder hilfebenötigender Frauen und nicht die einzelner Ärzte, sondern die Gesamtheit aller Betrachtungspunkte. Angesichts der in allen Industrienationen zunehmenden Überalterung und dem damit verbundenen Wunsch, die Reserven im Gesundheitswesen sparsamer einzusetzen, ist eine volkswirtschaftliche Betrachtung von östrogenmangelbedingten Krankheitsfolgen und deren Prävention, über das Individuelle hinausgehend, von zentraler Bedeutung. Auf die Kosten soll in diesem Zusammenhang hier überhaupt nicht eingegangen werden, dies ist Gegenstand einer anderen Publikation [1]. Auch bei kritischer Überprüfung aller vorliegenden Daten ist eine Nutzen-Risiko-Analyse sowohl für die in Frage kommenden Patientinnen als auch für die Gesamtgemeinschaft als positiv zu beurteilen. Der Einsatz von Hormonen in

der Postmenopause hinsichtlich subjektiver, sozioökonomischer, vegetativer und psychotroper Effekte ist eindeutig als positiv zu beurteilen. Auch klar positiv sind die Effekte der Langzeithormonbehandlung bezüglich Osteoporoseprophylaxe [7] und Reduktion der Morbidität und Mortalität arteriosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen zu beurteilen [7]. Siehe die Tabellen 5 und 6.

Literatur:

1. Litschgi M. Kosten-Nutzen Aspekte der postmenopausalen Hormonsubstitution. Im Druck.
2. Litschgi M. Hormonersatztherapie in der Postmenopause. Nutzen und Risiken. Der informierte Arzt/Gazette Medicale 1997; 3: 127–32.
3. Kuhl H. Kardiovaskuläre Protektion. Epidemiologische Daten und Lipidstoffwechsel. In: Lauritzen C (ed). Menopause. Hormonsubstitution heute. Aesopus-Verlag, Basel, 1993; 9.
4. Litschgi M. Kosten-Nutzen-Analyse der Osteoporosebehandlung im Klimakterium. In: Keller PJ (ed). Menopause. Bähler, Bern, 1995; 259.
5. Grodstein F. Prospective Study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996; 348: 983–7.

Tabelle 5: Altersabhängige relative Risiken und Inzidenz von Todesfällen verschiedener Ursache nach Östrogensubstitution (Beobachtungen im Rahmen einer prospektiven Studie über insgesamt 7,5 Jahre an 8881 postmenopausalen Frauen) (Daten nach F. Leidenberger [7])

	Akuter Herzinfarkt		Ischämische Herz- erkrankungen		Schlaganfälle		Alle Krebserkrankungen		Alle anderen Ursachen	
	RR	Todesfälle	RR	Todesfälle	RR	Todesfälle	RR	Todesfälle	RR	Todesfälle
Östrogen-Einnahme										
Nein	1,0	125	1,0	124	1,0	60	1,0	187	1,0	205
Ja	0,6	78	0,79	86	0,63	32	0,82	183	0,95	196
Dauer [Jahre]										
≤ 3	0,64	27	0,88	33	0,51	9	0,85	59	1,03	79
4–14	0,60	25	0,78	27	0,74	12	0,93	72	0,76	51
≥ 15	0,52	21	0,53	17	0,53	8	0,70	49	0,97	61

Tabelle 6: Mortalitätsrisiko bei postmenopausaler HRT (Nurses' Health Study, 1976–1994) (nach Colditz et al. [24])

Todesursache	Hormonsubstitutionstherapie		
	keine	laufend	früher
Gesamt mortalität			
Anzahl Fälle	2051	574	1012
Relatives Risiko (95 %-VI)			
Unkorrigiert	1,0	0,58 (0,52–0,64)	1,00 (0,92–1,08)
Korrigiert	1,0	0,63 (0,56–0,70)	1,03 (0,94–1,12)
Koronare Herzkrankheit			
Anzahl Fälle	289	43	129
Relatives Risiko (95 %-VI)			
Unkorrigiert	1,0	0,35 (0,25–0,49)	0,84 (0,67–1,05)
Korrigiert	1,0	0,47 (0,32–0,69)	0,99 (0,75–1,30)
Zerebrovaskulärer Insult			
Anzahl Fälle	91	28	48
Relatives Risiko (95 %-VI)			
Unkorrigiert	1,0	0,56 (0,35–0,89)	1,00 (0,68–1,47)
Korrigiert	1,0	0,68 (0,39–1,16)	1,07 (0,68–1,69)
Neoplasien, gesamt			
Anzahl Fälle	1103	353	529
Relatives Risiko (95 %-VI)			
Unkorrigiert	1,0	0,67 (0,59–0,76)	1,01 (0,90–1,13)
Korrigiert	1,0	0,71 (0,62–0,81)	1,04 (0,92–1,17)
Brustkrebs			
Anzahl Fälle	246	85	94
Relatives Risiko (95 %-VI)			
Unkorrigiert	1,0	0,77 (0,59–1,00)	8,80 (0,62–1,03)
Korrigiert	1,0	0,76 (0,56–1,02)	0,83 (0,63–1,09)

VI = Vertrauensintervall (in Klammer). Standardisiert nach Alter, Menopausenalter, Menopausentyp, Bodymass-Index, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, orale Kontrazeptiva, Familienanamnese (Myokardinfarkt und Brustkrebs), Parität, Menarche.

6. Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.

7. Leidenberger F. Nutzen-Risiko Analyse einer Hormonsubstitution. *Gynäkologe* 1997; 30: 314–25.

8. Lobo RA. Benefit and risk of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982–90.

9. The Writinggroup for the Tetitrial. Effects of estrogen and estrogen progestogen regimen on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen-progestin interventions TET (J) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199.

10. Komhauser C, Malacara JM, Garay ME, Perez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood

pressure and cardiovascular risk factors in meno-pausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 405–11.

11. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 1997; 8: 491–4.

12. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992; 92: 275–82.

13. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.

14. Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital

admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.

15. Aune B, Canova CR, Lobo LA, Vessey MP, Daly E. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 1027.

16. Lauritzen C. Östrogensubstitution in der Postmenopause vor und nach behandeltem Genital- und Mamma-karzinom. In: Lauritzen C (ed). *Menopause. Hormonsubstitution heute*. Aesopus-Verlag, Basel, 1993; 76–88.

17. Lippuner K, Jaeger Ph. Direkte Spitalkosten durch osteoporosebedingte Hüftfrakturen in der Schweiz heute und im Jahre 2000. Ein sozio-ökonomischer Alptraum. *Schweizer Arztezt* 1998; 79: 690.

18. Weiss NS, Ure CL, Ballard HIH, Williams AR, Dafing IR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogens. *N Engl J Med* 1980; 303: 1195.

19. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. Current trends and future prospects. *Drugs* 1997; 53: 727–35.

20. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458–61.

21. Pike MC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110–6.

22. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164–7.

23. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221–8.

24. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589–93.

25. Kenemans P, Scheele F. Hormone replacement therapy in patients with a

history of breast cancer: risk and options. Eur Menopause J 1996; 3: 99–105.

26. Baker DP. Estrogen-replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma. Compr Ther 1990; 16: 28–35.

27. Bereal V. Collaborative Group on 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 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047.

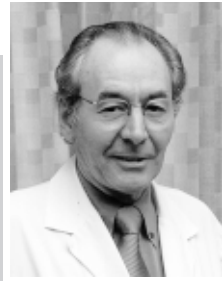
28. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. BMJ 1986; 292: 526.

29. Haskell SG. The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. J Clin Epidem 1997; 50: 1249–64.

30. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. Am J Med 1997; 103 (3A): 11S–18S.

31. Henderson VW. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. Neurol 1997; 48: 27–35.

32. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL.



Prof. Dr. med. Mario Litschgi

Geboren 1942. Ausbildung in Zürich, medizinische Weiterbildung in Frauenfeld, Winterthur und Basel sowie im Rahmen einiger Auslandsaufenthalte. Habilitation in Basel. Seit 1981 Chefarzt im Kantonsspital Schaffhausen; außerordentliche Professur in Basel.

Generalsekretär der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Treasurer der EAGO und Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften und Gremien.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. med. Mario Litschgi, Chefarzt
Kantonsspital Schaffhausen, Frauenklinik
CH-8208 Schaffhausen*

Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet Gynecol 1986; 67: 326–30.

33. Kampman E, Potter JD, Slatterly ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. Cancer Causes Control 1997; 8: 146–58.

34. Fernandez E, La Vecchia C, A'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk

of colorectal cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1431–5.

35. Grandy D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304–13.

36. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 36: 189–91.



**Bitte recherchieren Sie in
unseren lieferbaren Titeln**

