

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BIRKHÄUSER M

Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Österreich)
7-16

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Schweiz), 9-16

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

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

Mehr als nur eine Dekoration:

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

Dann sind Sie hier richtig



Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS

M. Birkhäuser

Die klassische Indikation für eine Hormontherapie ist die Behandlung klimakterischer Beschwerden. WHI, HERS und EPAT, drei placebokontrollierte, prospektive, randomisierte Studien (Evidenzlevel I), überprüften die Frage, ob sich eine Hormonersatztherapie (HET) auch zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eignet, wie dies die Mehrzahl der vorliegenden Beobachtungsstudien vermuten ließ. Die WHI untersuchte zusätzlich, ob sich eine HET ungünstig auf das Brustkrebsrisiko und auf einige andere Risiken auswirkt. Die gleichen Punkte wurden in einer soliden, großangelegten, prospektiven Beobachtungsstudie untersucht, der Nurses' Health Study (Evidenzlevel II). Die Million Women Study (MWS, Evidenzlevel II) wurde als retrospektive Befragungsstudie bei den Teilnehmerinnen eines britischen Mammographie-Screening-Programmes durchgeführt, um den Einfluß von verschiedenen Hormontherapien auf das Brustkrebsrisiko zu evaluieren. Sie enthält von der Studienanlage her leider mehrere Biases, so daß wir uns nur sehr bedingt auf ihre Resultate stützen können.

Diese Stellungnahme versucht, die sich aus den heute vorliegenden Daten ergebenden Konsequenzen für die Praxis aufzuzeigen.

Was sind HERS und WHI?

HERS

HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) war eine amerikanische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirkung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie (0,625 mg konjugierte equine Estrogene [CEE] + 2,5 mg Medroxy-Progesteron-Acetat [MPA]/Tag) bei postmenopausalen Frauen (n = 2763) mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK). Sie war als Studie zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit durch HET entworfen worden. Das mittlere Alter bei Studieneinschluß betrug 67 Jahre (55–79 Jahre). Die ursprüngliche Studie (HERS I) endete nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,1 Jahren. Da eine *Post-hoc*-Analyse ein mögliches höheres Risiko von koronaren Ereignissen im ersten Jahr, aber ein vermindertes Risiko in den Jahren 3 bis 5 suggerierte, wurde die Studie offen (HERS II) fortgesetzt. Dazu wurden die Teilnehmerinnen gebeten, mit ihrer zugeteilten Behandlung fortzufahren (entweder HET oder keine aktiven Hormone). Insgesamt führten 93 % der ursprünglichen HERS-Teilnehmerinnen (n = 2321) ihre Behandlung für weitere 2,7 Jahre fort (totale mittlere Dauer 6,8 Jahre). Der Anteil der Frauen, die mindestens zu 80 % ihre Hormontherapie befolgten, nahm von 81 % im 1. Jahr auf 45 % im 6. Jahr ab; in der Placebogruppe stieg die Einnahme einer HET von 0 % im 1. Jahr auf 8 % im 6. Jahr an.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Martin H. Birkhäuser, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie, Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Effingerstraße 102, CH-3010 Bern; E-Mail: martin.birkhaeuser@insel.ch

WHI

Die Women's Health-Initiative (WHI) ist die letzte von drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Untersuchung von Nutzen und Risiken einer Hormontherapie nach der Menopause und wurde 1993 als amerikanische NIH-gesponserte, multizentrische Studie begonnen. Sie besteht aus drei in sich zusammenhängenden, klinischen Studien und einer Beobachtungsstudie bei nach Meinung der Autoren gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2 Jahre). Von den kontaktierten 373.000 Frauen waren nur 5 % bereit, an der Studie teilzunehmen, so daß diese für die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ ist. Bei Studienbeginn litten 7,7 % an einer kardiovaskulären Erkrankung, gut 35 % an einer behandelten oder unbehandelten arteriellen Hypertonie und über 25 % nahmen entweder Statine oder Aspirin ein. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Hormonstudie innerhalb der WHI besitzt neben dem Placeboarm (n = 8102) einen Arm mit einer fest-kombinierten HET (tägliche Einnahme von 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/Tag) bei Frauen mit intaktem Uterus (n = 8506). Eine dritte Gruppe bei Frauen nach Hysterektomie erhielt CEE allein (= EET; 0,625 mg/Tag; n = 5310) oder Placebo (n = 5429). Der kombinierte Arm (CEE + MPA) wurde im Juli 2002 nach einem mittleren Follow-up von 5,2 Jahren beendet, da nach dem amerikanischen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) im HET-Arm die Summe der Risiken den Nutzen überstieg. Bei Studienabbruch des kombinierten Armes betrug die Drop-out-Rate für HET 42 %, für Placebo 38 %. Der EET-Arm wurde im Februar 2004 nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6,8 Jahren gestoppt.

Das Alter bei der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen war hoch. Das mittlere Alter der in die WHI eingeschlossenen Frauen betrug 63,2 Jahre (HET-Arm) bzw. 63,6 Jahre (EET-Arm) bei Studienbeginn. Im HET-Arm waren 33,4 % der Volontärinnen zwischen 50 und 59 Jahre, 45,3 % zwischen 60 und 69 Jahre, und 21,3 % der Studienteilnehmerinnen waren bei Beginn der Hormoneinnahme zwischen 70 und 79 Jahre alt. Die Altersverteilung im EET-Arm war ähnlich. Demzufolge waren ca. 2/3 aller Frauen beim Einschluß in die WHI in einem Alter zwischen 60 und 80 Jahren, so daß das mittlere Alter bei Studienende auf 68 bzw. 70 Jahre anstieg. Im Gegensatz dazu sind Frauen bei der Aufnahme einer HET/EET in Europa mindestens 10 Jahre jünger (im Mittel, je nach Land, 51–52 Jahre).

Betrachten wir die gesundheitliche Situation zum Zeitpunkt der Rekrutierung, so sind wir erstaunt, daß die Werte des Body-Mass-Index zwischen Übergewicht und Adipositas liegen, daß wir eine ungewöhnlich hohe Indizienz an arterieller Hypertonie bereits bei Studienbeginn finden (insbesondere im EET-Arm) und daß ein hoher Anteil der Teilnehmerinnen bereits beim Studieneinschluß regelmäßig Aspirin oder Statine einnahmen. Nach der Definition der WHI beträgt der Body-Mass-Index für Untergewicht < 18,5 kg/m², für normales Gewicht 18,5–24,9 kg/m², für Übergewicht 25–29,9 kg/m² und für Adipositas ≥ 30 kg/m².

In der WHI betrug der mittlere Body-Mass-Index im HET-Arm 28,5 kg/m² und im EET-Arm 30,1 kg/m², was den Definitionen von Übergewicht bzw. Adipositas entspricht. Im Gegensatz dazu ist der mittlere Body-Mass-Index bei Beginn einer HET/EET in der täglichen Praxis in Europa signifikant niedriger, was uns zeigt, daß Europäerinnen diesem wichtigen Risikofaktor weniger ausgesetzt sind.

In der WHI ist eine arterielle Hypertonie bei Behandlungsbeginn im HET-Arm bei 35,7 % und im EET-Arm bei 48,0 % der Teilnehmerinnen vorhanden. Auch hier ist die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie bei Schweizerinnen zu Beginn einer HET / EET mit 13,6 % signifikant niedriger. Im übrigen nahmen 26 % der Frauen im HET-Arm und 36,8 % im EET-Arm bereits bei Studienbeginn Statine oder Aspirin ein, was wiederum auf das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren bereits beim Studieneinschluß bei einem hohen Prozentsatz der Teilnehmerinnen hinweist.

Alle diese Beobachtungen weisen auf das Vorhandensein mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren bei rund der Hälfte der Studienpopulation bereits bei Studieneinschluß hin. Diese Frauen können aus meiner Sicht nicht als „gesund“ bezeichnet werden, wie dies im Titel des ersten Artikels zur WHI [JAMA 2002] behauptet wird.

Von den Charakteristika der Teilnehmerinnen her muß auch die WHI als Studie zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit durch HRT eingestuft werden.

In der WHI war der Hauptgrund zum Beginn einer HET/EET die kardiovaskuläre Prävention, wogegen in Europa wie auch in den meisten anderen Regionen der Welt die Hauptindikation für eine Hormonverschreibung die Behandlung klimakterischer Symptome oder einer als Folge des Estrogenabfalls verminderten Lebensqualität ist. In der WHI weisen nur ca. 10 % aller Studienteilnehmerinnen klimakterische Beschwerden auf. Im HERS-Trial, dem zweiten großen RCT zur HET, wurde nachgewiesen, daß die Besserung depressiver Symptome und der geistigen Gesundheit vom Vorhandensein oder Fehlen von Wadlungen vor Beginn der HET abhängt: nur Frauen mit klimakterischen Beschwerden können mit einer Besserung ihrer depressiven Verstimmung und ihrer Lebensqualität rechnen. Deshalb ist die WHI auch nicht in der Lage, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter HET/EET nachzuweisen. Diese Betrachtungen lassen vermuten, daß die in der WHI untersuchte, zu 90 % asymptomatische Population, sich in ihrer Physiologie möglicherweise von den symptomatischen Frauen unterscheidet, welchen in der täglichen Praxis eine HET/EET verschrieben wird.

Nichthormonale Teilstudien der WHI werden weitergeführt, welche Gedächtnis, Demenz, Ernährung mit niedriger Fettzufuhr und die Bedeutung von Kalzium und Vitamin D beurteilen.

Für jede Frau ist es entscheidend, ihr individuelles Risikoprofil zu kennen, wenn sie eine Hormoneinnahme in Erwägung zieht. Bei der umfassenden Information über Nutzen und Risiken einer HET oder EET sollten bei der Patientin aber die absoluten und nicht die relativen Risiken verwendet werden, wie dies leider meistens getan wird. Die Verwendung der Begriffe „Relatives Risiko“ und „Hazard Ratio“, wie dies auch zur Information der Medien über die Resultate der WHI getan wurde, ist die Ursache der meisten Mißverständnisse über die Ergebnisse der WHI und über die daraus zu ziehenden Konsequenzen. Folgendes Beispiel mag dies illustrieren: Im ersten Artikel über den HET-Arm der WHI wurde festgehalten, daß das relative Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, durch eine HET um 29 % ansteigt. Das absolute Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses betrug allerdings nur

0,37 % im HET- und 0,30 % im Placeboarm, oder 37 vs. 30 Ereignisse auf 10.000 Frauenjahre bzw. bei im Mittel 63jährigen Frauen 0,7 zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse auf 1000 Frauenjahre. Somit ist das absolute Risiko, als Folge einer HET von einer kardiovaskulären Komplikation betroffen zu werden, auch bei älteren Frauen äußerst gering und fehlt ganz bei jüngeren Frauen (siehe unten). Allerdings gilt dieselbe Bemerkung auch für die absoluten Zahlen des Nutzens einer HET/EET. So ist zum Beispiel das absolute Risiko, eine Fraktur zu erleiden, bei jüngeren Frauen in der menopausalen Übergangszeit gering. Entsprechend klein ist der absolute Nutzen einer HET/EET in dieser Altersgruppe.

Resultate aus HERS und WHI: Die relativen und die absoluten Risiken

(HR = Hazard Ratio; AR = Absolutes Risiko; CI = 95 %-Vertrauensintervall [WHI: nom. = nominal; korr. = korrigiert]; s. = signifikant; n. s. = nichtsignifikant; „HERS I“ = Resultate aus HERS I + HERS II)

Wirkung auf das Risiko von koronaren Herzkrankheiten WHI:

- CEE + MPA (Ereignisse innert 5,2 Jahren; mit Korrekturen von 2003):
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 24 % erhöhtes Risiko; HR: 1,24 (CI nom.: 1,00–1,54; CI korr.: 0,97–1,60); AR: 0,39 % vs. 0,33 % (d. h., 39 vs. 33 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen, 6 Fälle mehr unter HRT/10.000 Frauen/Jahr).
 - Risiko bei Frauen, deren Menopause weniger als 10 Jahre zurückliegt: 11 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,89 (CI: 0,5–1,5); AR: 0,19 % vs. 0,22 % (d. h., 19 vs. 22 Ereignisse/Jahr; 3 Fälle weniger unter HRT/10.000 Frauen/Jahr).
- CEE-Monotherapie (Ereignisse innert 6,8 Jahren):
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 9 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,91 (CI nom.: 0,75–1,12; CI korr.: 0,72–1,15); AR: 0,49 % vs. 0,54 % (d. h., 49 [mit CEE] vs. 54 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen; 5 Fälle weniger unter HRT/10.000 Frauen/Jahr).
 - Risiko bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren: 44 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,56 (0,30–1,03); AR: 0,14 % vs. 0,24 % (d. h., 14 [mit CEE] vs. 24 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen; 10 Fälle weniger unter HRT/10.000 Frauen/Jahr).

HERS:

RR: 0,99 (CI: 0,84–1,17); 1 % erniedrigtes Risiko (n. s.); AR: 3,66 % vs. 3,68 % (366 vs. 368 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen). Das Risiko für KHK stieg im ersten Behandlungsjahr in der WHI und in der HERS an, doch war das Risiko für KHK in den folgenden Jahren nicht mehr signifikant erhöht.

Wirkung auf das Risiko von zerebrovaskulären Insulten WHI:

- CEE + MPA: Risiko bei der Gesamtpopulation: 41 % erhöhtes Risiko; HR: 1,41 (CI nom.: 1,07–1,85; CI korr.: 0,86–2,31); AR: 0,29 % vs. 0,21 % (29 vs. 21 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
- CEE-Monotherapie:
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 39 % erhöhtes Risiko; HR: 1,39 (CI nom.: 1,10–1,77; CI korr.: 0,97–1,99); AR: 0,44 % vs. 0,32 % (d. h., 44 [mit CEE] vs. 32 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

- Risiko bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren: 8 % nichtsignifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,08 (0,57–2,04); AR: 0,16 % vs. 0,16 % (d. h., 16 [mit CEE] vs. 16 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

HERS:

RR: 1,09 (CI: 0,88–1,35); 9 % erhöhtes Risiko (n.s.); AR: 2,12 % vs. 1,95 % (212 vs. 195 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von venösen thromboembolischen Ereignissen

WHI:

- CEE + MPA: Risiko bei der Gesamtpopulation: 111 % signifikant erhöhtes Risiko; HR: 2,11 (CI nom.: 1,58–2,82; CI korr.: 1,26–3,55); AR: 0,34 % vs. 0,16 % (34 vs. 16 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
- CEE-Monotherapie:
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 33 % nichtsignifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,33 (CI nom.: 0,99–1,79; CI korr.: 0,86–2,08); AR: 0,28 % vs. 0,21 % (d. h., 28 [mit CEE] vs. 21 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
 - Risiko bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren: 22 % nichtsignifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,22 (0,62–2,42); AR: 0,15 % vs. 0,13 % (d. h., 15 [mit CEE] vs. 13 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

HERS:

RR: 2,08 (CI: 1,28–3,55); 108 % erhöhtes Risiko (s.); AR: 0,59 % vs. 0,28 % (59 vs. 28 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

Wirkung auf das Risiko von Mammakarzinom

WHI:

- CEE + MPA (Ereignisse innert 5,2 Jahren; mit Korrekturen von 2003):
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 26 % signifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,24 (CI nom.: 1,01–1,54); AR: 0,41 % vs. 0,33 % (41 vs. 33 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
 - Risiko bei Frauen, die vor dem Beginn der WHI nie eine HRT eingenommen hatten: 9 % nichtsignifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,09 (CI nom.: 0,86–1,39); AR: 0,40 % vs. 0,36 % (d. h., 40 vs. 36 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
- CEE-Monotherapie (Ereignisse innert 6,8 Jahren):
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 23 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,77 (CI nom.: 0,59–1,01; CI korr.: 0,57–1,06); AR: 0,26 % vs. 0,33 % (d. h., 26 [mit CEE] vs. 33 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
 - Frauen im Alter von 50–59 Jahren: 28 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,72 (CI: 0,43–1,21); AR: 0,21 % vs. 0,29 % (d. h., 21 [mit CEE] vs. 29 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen; 4 Fälle mehr unter HRT/10.000 Frauen/Jahr).

HERS:

RR: 1,27 (CI: 0,84–1,94); 27 % erhöhtes Risiko (n.s.); AR: 0,59 % vs. 0,47 % (59 vs. 47 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

Wirkung auf das Risiko von Kolonkarzinom

WHI:

- CEE + MPA: Risiko bei der Gesamtpopulation: 37 % erniedrigtes Risiko; HR: 0,63 (CI nom.: 0,43–0,92; CI

korr.: 0,32–1,24); AR: 0,10 % vs. 0,16 % (10 vs. 16 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen)

- CEE-Monotherapie (Ereignisse innert 6,8 Jahren):
 - Risiko bei der Gesamtpopulation: 8 % nichtsignifikant erhöhtes Risiko; HR: 1,08 (CI nom.: 0,75–1,55; CI korr.: 0,63–1,86); AR: 0,17 % vs. 0,16 % (d. h., 17 [mit CEE] vs. 16 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
 - Risiko bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren: 41 % nichtsignifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,59 (0,25–1,41); AR: 0,07 % vs. 0,12 % (d. h., 7 [mit CEE] vs. 12 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

HERS:

RR: 0,81 (CI: 0,46–1,45); 19 % erniedrigtes Risiko (n.s.); AR: 0,25 % vs. 0,31 % (25 vs. 31 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

Wirkung auf das Risiko von osteoporotischen Frakturen (total)

WHI:

- CEE + MPA (mit Korrekturen von 2003): Risiko bei der Gesamtpopulation: 24 % signifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,76 (CI nom.: 0,69–0,83; CI korr.: 0,63–0,92); AR: 1,52 % vs. 1,99 % (d. h., 152 vs. 199 Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).
- CEE-Monotherapie (Ereignisse innert 6,8 Jahren): Risiko bei der Gesamtpopulation: 30 % signifikant erniedrigtes Risiko; HR: 0,70 (CI nom.: 0,63–0,79; CI korr.: 0,59–0,83); AR: 1,39 % vs. 1,95 % (d. h., 139 [mit CEE] vs. 195 [ohne CEE] Ereignisse/Jahr/10.000 Frauen).

Bedeutung von HERS und WHI

Als HET benützten HERS und WHI 0,625 mg/Tag CEE festkombiniert mit 2,5 mg/Tag MPA *per os*. Die Randomisierung der Mehrzahl der Teilnehmerinnen fand erst 10 Jahre oder länger nach der Menopause statt. Keine der beiden Studien untersuchte symptomatische Frauen in der Postmenopause oder Frauen mit früher (im Alter von 40–50 Jahren) oder vorzeitiger Menopause (im Alter von < 40 Jahren). In beiden Studien wurden Altersgruppen untersucht, die für das in Europa übliche Alter bei Beginn einer HET (40–55 Jahre) atypisch hoch sind. Das gleiche gilt auch für die EPAT-Studie als drittem RCT zur Frage der kardiovaskulären Prävention. Die Ergebnisse der WHI dürfen daher nicht unkritisch auf symptomatische Frauen in ihrer menopausalen Übergangszeit übertragen werden, da sie sich in ihrer Pathophysiologie möglicherweise von den asymptomatischen älteren Frauen unterscheiden.

Zum Verständnis der Diskussion über die kardiovaskulären Folgen einer Hormontherapie ist es entscheidend, zwischen der Gabe einer HET/EET, welche unmittelbar nach dem Abfall der endogenen Estrogenproduktion beginnt, und einer Hormongabe in der späteren Postmenopause zu unterscheiden. Die HERS war von Beginn an als Sekundärpräventionsstudie bei älteren Frauen nach einem koronaren Ereignis angelegt worden. Aus den Resultaten von WHI und HERS folgt, daß eine HET zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert ist. Als echte Primärprävention kann nur der Beginn der Prophylaxe mit Estrogenen bei noch gefäßgesunden Frauen in der Peri- oder frühen Postmenopause bezeichnet werden. Die echte Primärprävention, wie sie in soliden Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study untersucht worden war, schließt somit unmittelbar an die vorherige endogene Estrogenproduktion an. Diese Voraussetzung wird in der WHI nicht

eingehalten: wegen des hohen Alters bei Studienbeginn (im Mittel 63,2 Jahre) und der in einem Teil der Population bei Studienbeginn bereits vorhandenen kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren (siehe oben), erfüllt die WHI die bisherigen Anforderungen an eine Studie zur kardiovaskulären Primärprävention mit EET oder HET nicht.

Die WHI war allerdings auch nicht als Studie einer Primärprävention *sensu strictiori* der koronaren Herzkrankheit angelegt worden. Diese Aussage wird durch die Subanalyse der WHI-Daten [Manson et al., 2003] bestätigt. Die HR (Hazard-Ratio) von 0,89 bei Frauen mit einer Distanz zur Menopause von weniger als 10 Jahren ist deutlich niedriger als das 2002 in der Erstpublikation angegebene erhöhte kardiovaskuläre Risiko in der WHI-Gesamtpopulation, dessen HR bei 1,24 lag. Die in der Untergruppe der jüngeren Frauen in der WHI gefundenen Resultate gleichen erstaunlich genau den Daten aus der Nurses' Health Study und aus anderen soliden Beobachtungsstudien, welche bei jüngeren Frauen unter EET eine kardioprotektive Wirkung gezeigt hatte, und sind vereinbar mit den experimentellen Daten beim Rhesusaffen, welche von der Arbeitsgruppe um Clarkson et al. publiziert worden sind. Alle diese Studien weisen auf einen kardioprotektiven Effekt bei Frauen hin, welche eine HET/EET in der Peri- und unmittelbaren Postmenopause beginnen („Window of Opportunity“ [Opportunitätsfenster]). In der WHI-Studie findet sich bei jüngeren Frauen unter EET und HET zumindest kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos, nach den großen und qualitativ guten Beobachtungsstudien senkt eine Primärprävention mit EET das kardiovaskuläre Risiko im Mittel um 35 %. Die Nurses' Health Study zeigte, daß der kardiovaskuläre Nutzen bei Frauen mit hohem persönlichem oder familiärem Risiko größer ist als bei Frauen ohne Risikofaktoren.

Unter einer Estrogenmonotherapie findet sich auch in der WHI in der im Durchschnitt älteren Gesamtpopulation kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos (EET-Arm). Ob für diesen Unterschied zum HET-Arm die fehlende Gestagenkomponente verantwortlich ist, muß zur Zeit offen bleiben. In der Untergruppe der 50–59jährigen Frauen liegt unter CEE allein die HR nahe bei der statistischen Signifikanz, ohne diese allerdings zu erreichen. Leider ist die Power der WHI 10mal zu gering, um einen kardioprotektiven Effekt bei denjenigen Frauen nachzuweisen, welche ihre HET/EET in der menopausalen Übergangszeit begonnen hatten.

In WHI und HERS wurde vor allem zu Beginn der Behandlung ein signifikanter Anstieg des venösen thromboembolischen Risikos beobachtet. Dies stimmt mit der übrigen Literatur zu peroraler HRT überein. Eine neuere Publikation spricht jedoch dafür, daß bei transdermaler Estradiolgabe das thromboembolische Risiko nicht ansteigt [Scarabin et al., 2003].

In der WHI stieg das Mammakarzinomrisiko unter HET, jedoch nicht unter der CEE-Monotherapie, proportional zur Therapiedauer an: Zudem hatten Chlebowski et al. (2003) in ihrer Folgepublikation bei denjenigen Frauen, die vor der Aufnahme in die WHI nie Hormone eingenommen hatten, in den ersten 5 Jahren der HET keinen signifikanten Risikoanstieg festgestellt. Nach den Daten von Beral et al. [Lancet 1997; 350: 1047–59] entspricht eine jährliche Risikozunahme unter Hormongabe mit rund 2,1 % der Risikozunahme bei einem um 1 Jahr späteren Menopauseneintritt.

Die WHI fand eine signifikante Senkung des Risikos von osteoporotischen Frakturen. Dies stimmt mit früheren Angaben zur Senkung des Frakturrisikos unter EET und HET überein. Zudem sank in der WHI unter HET das Risiko

für kolorektale Karzinome. Ob diese Risikosenkung auch für eine parenterale Hormongabe gilt, muß allerdings noch gezeigt werden.

Sowohl unter HET als auch unter EET fand sich in den Gesamtpopulationen ein geringer Anstieg des zerebrovaskulären Risikos. Bei den jüngeren Studienteilnehmerinnen (Alter 50–59 Jahre) bestätigte sich dieser Risikoanstieg unter CEE allein jedoch nicht.

Limitierungen der WHI

Die WHI wurde nicht dafür angelegt, die Wirkung einer HET oder EET auf die heutige Hauptindikationen, die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung der durch den Estrogenmangel abgesunkenen Lebensqualität, zu evaluieren, da sie weitgehend beschwerdefreie ältere Frauen einschloß. Dies gilt auch für die HERS. Die WHI überprüft auch zahlreiche andere postmenopausale Veränderungen nicht, die durch eine HET oder EET günstig oder ungünstig beeinflusst werden könnten, wie z. B. die kognitiven Funktionen, M. Alzheimer und Diabetes mellitus. Jedoch könnten zwei WHI-Nebenstudien, die „WHI Memory Study“ (WHIMS) und die „WHI Study of Cognitive Aging“ (WHISCA) helfen, zu beurteilen, ob eine EET/HET die mit dem Alter auftretenden kognitiven Veränderungen günstig beeinflusst. Auch gibt es Hinweise dafür, daß – wie beim kardiovaskulären System – ein „Window of Opportunity“ besteht: bei frühem Beginn der Hormongabe könnte ein Nutzen zu Tage treten, bei spätem Beginn ein Schaden resultieren.

Auch gibt die WHI, wie dies die Autoren selber betonen, keine Auskunft darüber, ob sich 17-beta-Estradiol, andere in Europa häufig verwendete Gestagene, andere galenische Formen (perkutan, intranasal, subkutan) und andere Behandlungsschemata (z. B. niedrigdosierte EET/HET oder zyklische Gestagengabe) anders verhalten als die in WHI und HERS eingesetzte festkombinierte HET.

Die englische WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause; gleiche Kombination CEE/MPA wie in HERS und WHI) wurde als Folge des Abbruchs des HET-Armes der WHI aus wissenschaftlichen und praktischen (schleppende Rekrutierung) Gründen abgebrochen, obwohl die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen nicht gefährdet war (kein Anstieg der möglichen Risiken).

Die MWS

Studienanlage und Limitierungen

Die MWS (Million Women Study) ist eine retroaktive Erfassung von medizinischen Daten zur Inzidenz des Mammakarzinoms durch eine Befragung der Teilnehmerinnen am englischen Mammakarzinom-Screening-Programm mittels Mammographie. Die Teilnahme war freiwillig, weswegen vermutlich Risikopatientinnen stärker erfaßt worden sind. Die MWS weist auch verschiedene andere verfälschende Faktoren oder Bias auf, wie zum Beispiel das Faktum, daß sich die Analyse allein auf das Erinnerungsvermögen der befragten Frauen stützt, daß nur nach der zuletzt angewandten Behandlung gefragt wurde, und vor allem, daß in der MWS der Anteil der Frauen unter HET doppelt so hoch ist wie in der britischen Gesamtbevölkerung. Die Publikation der MWS wurde durch „Lancet“ nicht reviewt, was miterklärt, weshalb die Publikation grobe Fehler enthält, wie zum Beispiel die Verwechslung von 17-beta-Estradiol mit Ethinylestradiol, was nicht für die notwendige Sorgfalt bei der Auswertung und Publikation der MWS spricht.

Resultate

In der MWS ist das Brustkrebsrisiko unter allen untersuchten Behandlungsformen erhöht (Typ des Estrogens oder Gestagens, Dosierung, galenische Form). Im Mittel beträgt das relative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, 1,66 (95 %-CI: 1,58–1,75); wobei das Risiko für HET höher liegt als für EET. Ein absolutes Risiko kann für die MWS nicht errechnet werden. Frühere HRT-Anwenderinnen wiesen kein erhöhtes Risiko mehr auf (1,01; CI: 0,94–1,09).

Im Gegensatz zu allen bisherigen Publikationen war in der MWS das Risiko, an einem Mamma-Ca zu sterben, grenzwertig erhöht (1,22; CI: 1,00–1,48). Frühere Anwenderinnen wiesen auch hier kein erhöhtes Risiko mehr auf (1,05; CI: 0,82–1,34). Im Gegensatz zu allen anderen Studien, auch der beiden großen prospektiven, randomisierten Studien WHI und HERS, lassen die Ergebnisse der MWS vermuten, daß die Inzidenz von Brustkrebs bereits bei einer Einnahme von weniger als 5 Jahren leicht ansteigen könnte. Allerdings hatten die Teilnehmerinnen der MWS vor Studienbeginn im Mittel ihre HET bereits über rund 6 Jahre eingenommen.

Ebenfalls im Gegensatz zu allen bisherigen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten war das Risiko auch unter Tibolon erhöht (1,45; CI: 1,25–1,68), wobei ein „Selection-Bias“ anzunehmen ist, da auch in England Risikopatientinnen bevorzugt auf Tibolon umgestellt worden sind. Die MWS postuliert, daß HET, und in geringerem Ausmaß EET, die Proliferation der Brustzellen, die Häufigkeit von Mastodynien und die mammographische Dichte steigern. Eine Hormontherapie könnte die diagnostische Beurteilung von Mammographien beeinträchtigen.

Empfehlungen für die klinische Praxis

Die WHI ist eine ausgezeichnete, großangelegte, prospektive, randomisierte Studie für Frauen in ihrer späteren Postmenopause, welche – zumindest teilweise – bereits beim Studieneinschluß verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Frauen, die in Europa eine HET/EET beginnen, sind im Mittel über 10 Jahre jünger als die Teilnehmerinnen an der WHI. Sie sind weniger übergewichtig, gesünder und leiden an weniger kardiovaskulären Risikofaktoren als die Frauen der WHI. Somit stimmen die Selektionskriterien der WHI nicht mit dem Profil derjenigen Frauen überein, die in der täglichen Praxis in Europa eine HET/EET erhalten.

Die WHI war nicht dazu entworfen worden, die Wirkung einer HET oder EET auf symptomatische peri- und unmittelbar postmenopausale Frauen zu untersuchen. Ihre Ergebnisse dürfen daher nicht unkritisch auf symptomatische Frauen in ihrer menopausalen Übergangszeit übertragen werden. Keinesfalls dürfen die Daten der WHI, ebenso wenig wie diejenigen des HERS-Trials, auf Frauen mit einer frühen (40–50 Jahre) oder vorzeitigen (< 40 Jahre) Menopause übertragen werden.

Für die tägliche Praxis können unter unseren europäischen Bedingungen folgende 12 Punkte gelten:

1. Die Resultate von WHI und HERS dürfen nicht auf Frauen mit früher (40–50 Jahre) oder vorzeitiger (< 40 Jahre) Menopause sowie auf symptomatische peri- und frühpostmenopausale Frauen mit zeitgerechter Menopause übertragen werden.
2. Jede EET/HET braucht eine klare Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken, welche zusammen mit der voll informierten Patientin erfolgen muß.

3. Die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung einer estrogenmangelbedingten schlechten Lebensqualität sind die Hauptindikationen für eine HET. Die HET bleibt weiterhin die wirksamste, dazu zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeit. Bei leichteren Beschwerden stehen Alternativen (pflanzliche Präparate, komplementärmedizinische Methoden) zur Verfügung.
4. Es soll die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis gewählt werden. Vor allem bei älteren Frauen kann die Estrogendosis auf peroral 1 mg 17-beta-Estradiol/Tag bzw. 0,3 mg CEE/Tag, transdermal 25 mg Estradiol/Tag oder intranasal 150 µg Estradiol/Tag gesenkt werden. Bei Tibolon genügen oft 1,25 mg/Tag.
5. Eine EET oder HET bessert urogenitale Beschwerden und trägt durch die Behandlung der Dyspareunie zur Erhaltung einer positiv gelebten Sexualität bei. Fehlt eine systemische Indikation, so sollen Estrogene lokal-vaginal verabreicht werden.
6. Die Wirkung einer Estrogentherapie auf die Libido ist umstritten. Dagegen liegen Daten für den günstigen Effekt einer Gabe von Tibolon oder von Androgenen vor.
7. Unter Hormontherapie bessern sich unspezifische peri- und postmenopausale Gelenk- und Gliederschmerzen. Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe sprechen günstig auf Estrogene an. Die Hautalterung kann verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden. Durch exzessive Sonnenexposition gesetzte Hautschäden werden durch Estrogene nicht rückgängig gemacht.
8. Kognitive Funktionen können durch Estrogene verbessert werden, wenn die Estrogengabe früh begonnen wird („Window of Opportunity“). Im Gegensatz zur endogenen Depression („Major depression“) kann eine postmenopausale depressive Verstimmung auf Estrogene günstig ansprechen. Die Wirkung bestimmter Antidepressiva wird durch Estrogene gesteigert.
9. Nach den Daten von WHI und HERS (beides Studien zur Sekundärprävention) sind EET und HET bei älteren Frauen zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert. Jedoch könnte nach qualitativ soliden Beobachtungsstudien, wie insbesondere der Nurses' Health Study, eine HET bei jungen Frauen mit noch gesunden Arterien, die zur Behandlung eines klimakterischen Syndroms Estrogene erhalten, das kardiovaskuläre Risiko längerfristig senken („Window of Opportunity“; echte Primärprävention).
Zur kardiovaskulären Primärprävention unmittelbar nach der Menopause fehlen jedoch bis heute prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Randomisierte doppelblinde Studien sind allerdings in dieser Altersgruppe wegen der noch vorhandenen klimakterischen Beschwerden und der in der Verumgruppe zu erwartenden vaginalen Blutungen kaum durchführbar. EET/HET sollten dennoch nicht zur kardiovaskulären Primärprävention allein eingesetzt werden, solange diese mögliche Zusatzindikation nicht durch neue Daten bestätigt ist.
10. EET und HET eignen sich zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen. Nach den ersten Jahren einer EET/HET muß bei jeder Frau die individuelle Nutzen-Risiko-Bilanz ermittelt und allenfalls auf eine Alternative (z. B. Raloxifen, Bisphosphonate) gewechselt werden. Es ist immer die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu wählen („Low-Dose-Prinzip“). Die Wirkung einer EET oder HET auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch individuell verschieden.

11. Die Indikation für die zyklische oder kontinuierliche Gestagengabe ist die Endometrium-Protektion bei Frauen unter EET mit intaktem Uterus. Alternativ kann zur systemischen Gabe das Gestagen auch lokal-intrauterin verabreicht werden. Bei einer lokal-vaginalen Estrogenbehandlung ist – außer bei Oestriol-Depotpräparaten – keine Gestagenbeigabe nötig.
12. Eine EET/HET darf über die in der WHI erfaßte Dauer von 5–7 Jahren fortgeführt werden, wenn dazu eine Indikation gegeben ist: eine Langzeittherapie ist bei Frauen gerechtfertigt, deren Symptome nur mit Estrogenen beherrscht werden können, deren Lebensqualität nur unter Estrogenen gehalten werden kann sowie bei symptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für Osteoporose und Frakturen, wenn keine Alternative in Frage kommt.

Literaturübersicht

Definition der „Levels of evidence“

- Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Report of the US Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore, MD, Williams & Wilkins; 1996.

Allgemeine Übersichtsarbeiten, Guidelines

- Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *New Engl J Med* 2003; 348: 645–50.
- Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society (Version July 2004, submitted).
- Lorenzini Position Paper International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach. Edited by the Lorenzini Foundation and the NIH, 2002.
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004; 81: 1498–501.
- Position Paper NAMS 2003; www.menopause.org
- Position Paper NAMS 2002; NAMS 2992 HT Advisory Panel Report.
- The North American Menopause Society. Amended report from the NAMS advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause* 2003; 10: 6–12.
- Shapiro S. Effects of hormone replacement therapy on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In: Schneider HPG, Naftolin F (eds). *Climacteric Medicine – Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society*. Parthenon Publishing, London, 2004: in press.
- Women's Health and Menopause – A Comprehensive Approach, Chapter 13. National Institute of Health, Bethesda, US Department of Health and Human Services, March 2002.

Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley Ma, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 591–7.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: is the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228–32.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–42.

Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

- Barnabei VM, Grady D, Stovall DW et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209–18.
- Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002; 113: 543–8.
- Grady D, Herrington D, Bittner V et al, 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.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al, 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.
- Vittinghoff E, Shilpak MG, Varosy PD et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 81–9.

Women's Health Initiative (WHI)

- Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1701–12.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings StR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick MC, Wactawski-Wende J, Watts NB for the Women's Health Initiative Investigators: Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1729–38.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomised trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3243–53.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogens plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al, for the 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 randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomised trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 2673–84.

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 2663–72.
- Shumaker SA, Legault C, Thai L et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 2651–62.

Nurses' Health Study

- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589–93.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574–82.

Million Women-Study

- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.

Weitere empfohlene Literatur

Wirkung von EET/HET auf klimakterische Symptome und Lebensqualität

- Birkhäuser M. Depression, Menopause and Estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 2002; 41: S3–S8.
- Brincat M, Studd J. Skin and the Menopause. In: Mishell DR Jr (ed). *Menopause – Physiology and Pharmacology*. Year Book Medical Publ Inc., Chicago, London, 1987; 103.
- Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.
- Dennerstein L, Dudley EC, Jopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 1997; 26: 83–93.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002978.
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact on the climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–8.
- Sator MO, Joura EA, Frigo P, Kurz C, Metka M, Hommer A, Huber JC. Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas* 1997; 28: 55–8.
- Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, Gruber D, Frigo P, Metka M, Hommer A, Huber JC. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 100–2.
- Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48 (Suppl): S21.
- Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M., Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: Development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002; 9: 402–10.
- Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.

Gestagen und Endometrium

- Beresford ShAA, 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.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
- Grady 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.
- The North American Menopause Society. Role of progesterone in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113–32.
- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 370–5.

Wirkung von EET/HET auf koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Insulte

- Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–7.
- Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. MPA antagonizes inhibitory effects of CEE on coronary artery atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17: 217–21.
- Angerer P, Kothny W, Störk S, von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1786–96.
- Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of Atherosclerosis: a randomised, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262–8.
- Barrett-Connor E, Slone S, Greenale F et al. The Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions Study: Primary outcomes in adherent women (PEPI-Trial). *Maturitas* 1997; 27: 261–74.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P et al, for the ESPRIT team. oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.
- Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with is-

chaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study (PHASE). *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056–62.

- Clarkson TB, Adams MR, Williams JK et al. Effects of sex steroids on the monkey cardiovascular system: relation to changes in serum lipids and lipoproteins. In: Christiansen C, Overgaard K (eds). *Osteoporosis* 1990; 1798–805.
- Clarkson TB, Appt SE. MPA and postmenopausal coronary artery atherosclerosis revisited. *Steroids* 2003; 68: 941–51.
- Gerhard M, Walsh BW, MD, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158–63.
- Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger Ph, Birkhäuser M. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
- Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis (ERA-Trial). *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al, for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group (EPAT-Trial). Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al, for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women (WELLHART Trial = Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial). *N Engl J Med* 2003; 349: 535–45.
- Joakimsen O, Bønnaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 525–30.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular-event rates with hormone replacement therapy in healthy, early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482–4.
- Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovascular Research* 2002; 15: 605–19.
- Register TC, Adams MR, Golden DL, Clarkson TB. Conjugated equine estrogens alone, but not in combination with medroxyprogesterone acetate, inhibit aortic connective tissue remodelling after plasma lipid lowering in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1164–71.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER Study Group). Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D, for the National Registry of Myocardial Infarction-3 Investigators. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300–4.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial (erratum in: *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1676). *J Am Med Assoc* 1995; 273: 199–209.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke (WEST Trial). *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.
- Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial (WAVE Trial). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2432–40.
- Williams JK, Anthony MS, Honoré EK, Herrington DM, Morgan TM, Register TC, Clarkson TB. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 827–36.

Wirkung von EET/HET auf das Skelett

- Evans SF, Davie MWJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 79–84.
- Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018–26.
- Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4914–23.
- Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665–72.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal oste-

- oporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875–83.
- Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int*. 2001; 251–8.
 - Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806.
 - The North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002; 9: 84–101.
 - The Writing Group for the PEP1 trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEP1) trial. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1389–96.
- Wirkung von EET/HET auf Demenz und Kognition**
- Den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampi and better memory performance. *Arch Neurol* 2003; 60: 213–20.
 - Henderson VW, Klein BEK, Resnick SM. Menopause and disorders of neurological function, mental health and the eye. In: International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach. Edited by the Lorenzini Foundation and the NIH, 2002.
 - Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women (Melbourne Women's Midlife Health Project). *Neurology* 2003; 60: 1369–71.
 - Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336–43.
 - Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003; 60: 209–12.
 - Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al, for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *J Am Med Assoc* 2002; 228: 2123–9.
- Hormontherapie (EET/HET) und Mammakarzinom**
- Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G et al. 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: 1047–59.
 - Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEP1) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.
 - Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 3254–63.
 - Olsson HL, Ingvar C, Bladström A. Hormone replacement therapy containing and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97: 1387–92.
 - Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148–58.
 - Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes and Control* 1996; 7: 447–7.
- Wirkung von EET/HET auf das Kolonkarzinom**
- MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162: 491–3.
 - Nanda K, Badtlan LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880–8.
- „Low-Dose“-Prinzip**
- Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 137–44.
 - Evans SF, Davie MWJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 79–84.
 - Hashimoto M, Miyao M, Akishita M et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 58–64.
 - Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int* 2001; 251–8.
 - Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2668–76.
 - Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 25–31.
 - Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorf M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1042–8.
 - Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 587–92.
 - Utian WH, Burry KA, Archer DF et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosage of an estradiol transdermal system (Eslim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Eslim Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71–9.
 - Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 1065–79.
- Women's Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial (HOPE)**
- Archer DF, Dorin M, Lewis V., Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080–7.

Prof. Dr. med. M. Birkhäuser

1943 in Basel geboren, Medizinstudium von 1962 bis 1969 an den Universitäten Basel und Genf. 1970 Promotion. 1978 Erlangung des Titels „Spezialarzt FMH für Innere Medizin, speziell Endokrinologie“. 1987 Habilitation für das Gebiet „Gynäkologische Endokrinologie“ mit der Arbeit „Hyperandrogenämische anovulatorische Infertilität“. 1990 Umhabilitation von der Medizinischen Fakultät Basel an die Medizinische Fakultät Bern. Seit 1993 Professur für gynäkologische Endokrinologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Bern. Derzeit Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Bern. 1987 erhielt Prof. Dr. Birkhäuser den Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für die Arbeit „Klinische und pathophysiologische Aspekte neuer Therapieformen bei chronischer Clomiphen-resistenter Anovulation im Rahmen des Polycystischen Ovar-Syndromes“. Prof. Dr. Birkhäuser ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen medizinischen Gesellschaften.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)