Journal für
Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

Hormonersatztherapie - praktische Konsequenzen aus der Gesamtevidenz

Mueck AO

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (1) (Ausgabe für Österreich), 10-17

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (1) (Ausgabe für Schweiz), 12-19

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

P.b.b. GZ07Z031636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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

Mehr als nur eine Dekoration:

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

Dann sind Sie hier richtig

Hormonersatztherapie – praktische Konsequenzen aus der Gesamtevidenz

A. O. Mueck

Kurzfassung: Nach forensischen Kriterien müssen die Ergebnisse aus den Studien WHI und HERS in der Patientenaufklärung berücksichtigt werden, obwohl Kollektive mit hohem kardiovaskulärem Risiko in zu hohem Alter mit nur einem Präparat geprüft wurden. Demgegenüber bleibt unverständlich, warum auch die fehlerhafte und vom Design minderwertige Million Women-Studie in den Beipackzetteln aufgeführt wird. Auf Basis der Gesamtevidenz können durch eine HRT klimakterische und urogenitale Beschwerden behandelt und osteoporotische Frakturen verhindert werden. Dies sind die derzeit zugelassenen Indikationen. Bei frühzeitigem Beginn kann eine Reduktion von Herzinfarkten erwartet werden. Für Frauen über 60 Jahre bzw. bei bereits vorliegender Arteriosklerose sind jedoch Risikoerhöhungen möglich. Das Risiko für Diabetes mellitus sowie für kolorektale Karzinome kann bereits bei kurzfristiger Therapie stark verringert werden. Da eine Prävention von M. Alzheimer nur bei frühem Beginn möglich erscheint, die Erkrankung jedoch meist erst sehr spät manifest wird, dürfte hier eher das Risiko überwiegen, dass unter der Langzeit-HRT ein bereits vorbestehendes Mammakarzinom frühzeitiger manifest wird. Darüber, sowie auch über das Risiko für venöse Thrombosen und Schlaganfall sollte aufgeklärt werden – jedoch adäquat unter Vergleich mit anderen Risikofaktoren. Diese Risiken lassen sich durch keine HRT sicher ausschließen, aber durch eine differenzierte, individuell angepasste Wahl von Präparaten reduzieren.

Abstract: Hormone Replacement Therapy – Practical Consequences Based on the Total Evidence. According to forensic criteria the results of WHI and HERS must be considered when patients are informed, although patient groups with a high cardiovascular risk and too old in age were investigated with only one preparation. In contrast, it is inapprehensible why also the faulty and low-grade designed Million Women Study is still listed in the patient information leaflet. Based on the total evidence HRT can treat climacteric and urogenital complaints and prevent osteoporotic fractures. These are currently the only official indications. At an early point of start, a reduction of coronary infarcts can be awaited. However, for women older than 60 years or with pre-existing atherosclerotic lesions, a risk increase is possible. Risks for diabetes mellitus as well as colon cancer can strongly be reduced already by short-term therapy. Since prevention of M. Alzheimer seems only to be possible when starting early, but this disease, however, is manifested very late, the risk of developing breast cancer during long-term HRT appears to be of more concern. The patients should be advised about this problem as well as the risks for venous thrombosis and stroke, but adequately in comparison to other risk factors. These risks cannot be excluded during any HRT, but they can be minimised by a differentiated, individually adapted choice of preparation. **J Gynäkol Endokrinol 2009; 19 (1): 10–17**.

Einleitung

Seit mehr als 40 Jahren wird die Hormonersatztherapie kombiniert als Estrogen/Gestagen-Therapie (klassische Hormonsubstitution, Hormone Replacement Therapy = HRT) oder (speziell bei hysterektomierten Frauen) als Estrogen-Monotherapie zur Behandlung klimakterischer und urogenitaler Beschwerden sowie zur Prävention der Osteoporose eingesetzt. Diese klassischen Indikationen sind nie angezweifelt worden, obwohl seit 2004 die Indikationsstellung zur Osteoporoseprävention insofern eingeschränkt wurde, als zuerst mögliche Alternativen verwendet werden sollten. Für eine peri- bzw. frühpostmenopausale Frau mit hohem Osteoporoserisiko gibt es jedoch keine gesicherte Alternative zur Primärprävention, da eine Kalzium/Vitamin-D-Supplementation nicht ausreichend schützt, Raloxifen ein erhöhtes Risiko für Schenkelhalsfrakturen nicht vermeidet und andere Präparate wie Bisphosphonate (abgesehen von hohen Kosten) für eine langfristige Primärprävention auch nicht geeignet erscheinen – so die offizielle Feststellung von internationalen Gesellschaften wie etwa der International Menopause Society (IMS) [1, 2].

Neben der Osteoporoseprävention wurden sowohl auf Basis von Beobachtungsstudien (Fall/Kontroll- und Kohortenstudien) als auch mittels prospektiv-randomisierter Studien weitere primär-präventive Wirkungen einer HRT nachgewiesen. So kann bei frühzeitigem Beginn mit einer kardiovaskulären Prävention gerechnet werden, wodurch speziell das Risiko für koronare Herzerkrankungen (KHK) um bis zu 30–40 % gesenkt werden kann. In der gleichen Größenordnung zeigen Studien auch eine Reduktion des Risikos für M. Alzheimer, allerdings zumeist nur mit kleineren Fallzahlen. Demgegenüber ist die Risikoreduktion für das Kolonkarzinom auf Basis von ca. 25 Studien gut belegt. Auch das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus, wichtigste Ursache einer KHK, ist valide nachgewiesen worden.

Nach den jüngsten Empfehlungen der International Menopause Society „... bleibt damit eine HRT neben notwendigen Veränderungen in Lifestyle-Faktoren und Ernährung eine prinzipielle Maßnahme zur Verhinderung von Erkrankungen und Erhalt der anzustrebenden Lebensqualitäten in der postreproduktiven Lebensphase der Frau [...]. Allgemein gilt als erster Grundsatz: Prävention und nicht Therapie ist anzustreben und die HRT soll Teil der allgemeinen Präventionsstrategie bleiben [...]“ [1].

Die drei forensisch wichtigsten Studien

Innerhalb der letzten Jahre sind allerdings vermehrt Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der HRT zur Durchführung einer Langzeittherapie aufgetreten, die auf drei großen internationalen Studien beruhen: Der Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), der Studie Women's Health Initiative (WHI) und der Million Women Study (MWS). Diese drei Studien gelten als wesentliche Basis der derzeitigen Evidenz vor allem aus forensischer Sicht, denn ihre Ergebnisse wurden in die neuen Fachinformationen implementiert. Dabei hätten

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause, Wiss. Leiter des Institutes für Frauengesundheit BW, Universitäts-Frauenklinik, D-72076 Tübingen, Calwer Straße 7; E-Mail: endo.meno@med.uni-tuebingen.de

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

allerdings aber auch die Nachauswertungen beachtet werden müssen, was bislang nicht erfolgt ist – dies gilt vor allem für die WHI.

Die MWS ist keine randomisierte Studie und noch nicht einmal prospektiv – hohe Patientenzahlen garantieren nie auch Qualität. Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, bei der in einer Stichprobe (je nach Fragestellung für 1 % bis 10 % der Frauen) eine prospektive Überprüfung der Daten erfolgte, wobei festgestellt wurde, dass bereits nach zwei Jahren die Eingangsdaten der Querschnittserhebung für ca. 25 % der Frauen nicht mehr zutrafen [3, 4]. Aufgrund weiterer starker methodischer Mängel (z. B. Verwechslung von Estradiol und Ethinylestradiol, falsche Zeitangaben) sind die Ergebnisse nur sehr bedingt verwertbar. Diesbezügliche Diskussionen wurden an anderer Stelle ausführlich geführt (z. B. [5–8]). Es bleibt daher unverständlich, warum diese Studie in Fachinformationen von HRT-Präparaten aufgeführt wird.

Demgegenüber ist HERS eine sehr wichtige Studie, deren Ergebnisse im praktischen Handeln unbedingt berücksichtigt werden müssen. Das Design ist prospektiv, randomisiert, placebokontrolliert mit einem eindeutig definierten Kollektiv, nämlich Frauen nach Herzinfarkt. Im Ergebnis wurde sicher nachgewiesen, dass unter HRT für Frauen nach Herzinfarkt keine Sekundärprävention erreicht werden kann; es kann im Gegenteil im ersten Jahr nach frischem Infarkt ein erhöhtes Risiko für Re-Infarkte bestehen [9]. Demzufolge sollte eine HRT nach Infarkt nur nach strengster Indikationsstellung erfolgen, möglichst nicht im ersten Jahr nach akutem Ereignis, entsprechend unserer Stellungnahme für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie [10].

Wichtigste praktische Konsequenzen aus der WHI

Die derzeit wichtigste Studie zur HRT, mit sicher auch praktischen Konsequenzen, ist die WHI. Seit deren erster Publikation [11] mussten die Fachinformationen geändert werden, mit entsprechenden forensischen Konsequenzen für Patientenaufklärung zur Entscheidung für eine HRT. Obwohl die WHI nur eine sehr spezielle Therapiesituation reflektiert, soll heute die Indikation für eine HRT nur nach einer strengen Nutzen/Risikoabschätzung gestellt werden. Dies ist die erste praktische Konsequenz, d. h. im Gegensatz zu Empfehlungen früherer Jahre sollte kein breiter Einsatz mehr nur nach dem endokrinologischen Prinzip, fehlendes Estradiol zu substituieren, erfolgen.

Die zweite Konsequenz ist, dass eine starke Zurückhaltung der erstmaligen Verordnung einer HRT für Frauen über 60–65 Jahre empfohlen wird, speziell bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen. Denn dies exakt ist das Durchschnittskollektiv der WHI-Studie, für die erhöhte Risiken nachgewiesen wurden. Die dritte wichtigste Konsequenz ist forensischer Art: Jede Patientin sollte bei Ersteinstellung auf eine HRT über die in der WHI aufgetretenen Risiken aufgeklärt werden, allerdings adäquat – unter Besprechung auch der Risiken (wie etwa Brustkrebsrisiko) durch andere Risikofaktoren wie Übergewicht, Nikotinkonsum und Alkohol sowie unter Besprechung der Möglichkeiten einer Risikoreduktion durch eine differenzierte und möglichst früh begonnene HRT. Die Aufklärung kann aber auch beinhalten, dass aus dieser wichtigen, für die meisten Patientinnen aus den Medien bekannten Studie auch neue Auswertungen vorliegen, welche die Risikosituation ganz anders als für die ersten vorschnellen Durchschnittsauswertungen reflektieren.

WHI zeigt Risikosituation bei Behandlung älterer Risikokollektive

Bekanntlich wurde die WHI als bislang einzige placebokontrollierte Studie mit mehreren klinischen Endpunkten und hinreichend hohen Patientenzahlen in zwei Studienarmen durchgeführt – mit kombinierter HRT (E/G) [11] und mit Estrogen- (E-) Monotherapie für hysterektomierte Frauen [12]. Dabei wurde jeweils nur ein Präparat in einer Dosierung geprüft, 0,625 mg konjugierte equine Estrogene (CEE) mit bzw. ohne 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) pro Tag. Die wesentliche Diskussion hält an, inwieweit die Ergebnisse auch auf andere Dosierungen und andere Präparate und vor allem auf andere Kollektive wie Frauen im jüngeren Alter übertragen werden können. Unabhängig davon müssen aber auch die Ergebnisse aus der WHI selbst differenzierter beurteilt werden.

Bereits die ersten Auswertungen mit undifferenzierten Berechnungen für das sehr gemischte Gesamtkollektiv [11] werden mittlerweile viel kritischer beurteilt, wie selbst in der Laienpresse der USA zu lesen ist [13]. Den Ergebnissen an sich wird nach wie vor eine große Bedeutung zugemessen. Primär sollten sie allerdings nur auf die geprüfte Population bezogen werden, die aus Tabelle 1 ersichtlich ist: Zirka 40 % hatten die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren wie eine stark ausgeprägte Adipositas mit BMI > 30 kg/m², mit Hypertonie, Nikotinkonsum etc. In ca. 10 % wurden auch Patientinnen nach Venenthrombosen und Lungenembolien, nach Herzinfarkt, nach Hirninsult, mit Angina pectoris, nach Bypass-Operationen oder Angioplastie oder auch mit hochgradigen Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus (mit wichtigste Ursache für Herzinfarkte!) in die WHI mit einbezogen. Das Durchschnittsalter lag zu Beginn bei 63 und während der Studie etwa bei

Tabelle 1: Studie Women's Health Initiative (WHI): ein Kollektiv mit hohem kardiovaskulären Risiko (mod. nach [11, 12])

	WHI-Arm	
	CEE	CEE + MPA
Mittleres Alter während der Studie	67 Jahre	66 Jahre
Wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktoren		
BMI > 30 kg/m²	45 %	34 %
Rauchen (vor oder während WHI)	48 %	50 %
Hypertonie	48 %	36 %
Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen*)		ca. 10 %

*) Venenthrombosen und Lungenembolien, Herzinfarkte, Hirninsulte, Angina pectoris, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus (mit wichtigste Ursache für Herzinfarkte!), nach Bypass-Operationen oder Angioplastie
CEE = konjugierte equine Estrogene 0,626 mg/die;
MPA = Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg/die

Tabelle 2: Relative Risiken in der WHI bei Auswertung der Gesamtkollektive für beide Teilstudien (mod. nach [11, 12])

	komb. HRT	Signifikanz	Estrogen-Monotherapie	Signifikanz
KHK (Herzinfarkte, Ang. pectoris)	1,29	*)	0,91	(n. s.)
Hirninsult	1,41	*)	1,39	*)
Venöse Thromboembolien	2,11	*) **)	1,33	(n. s.)
Brustkrebs	1,26	n. s.	0,77	(n. s.)
Endometrium-Ca.	0,83	n. s.	(Hysterektomie!)	
Kolorektale Ca.	0,63	*)	1,08	(n. s.)
Osteoporotische Frakturen	0,76	*) **)	0,70	*) **)
Allgemeine Mortalität	0,98	n.s.	1,04	n.s.

*) Signifikant auf Basis des nominalen 95-%-Konfidenzintervalls
**) Signifikant auf Basis des adjustierten 95-%-Konfidenzintervalls

66–67 Jahren. In der Praxis würde man eine HRT in diesem Alter sehr selten erstmals beginnen!

Somit liefert uns die WHI primär nur die Information, welche Nutzen/Risikosituation man erwarten darf, wenn man kardiovaskulär stark belastete Frauen mit Beginn in einem für eine HRT zu hohen Alter mit zu hohen Hormondosen behandelt, Letzteres speziell was die E-Komponente betrifft. In diesem Kollektiv wurden sowohl mit Estrogen allein als auch mit E/G Risiken für venöse Thrombosen und Hirninsult gesehen (Tab. 2). Des Weiteren zeigte sich für E/G ab dem 5. Jahr ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, allerdings nur für die bereits vor der Studie mit einer HRT behandelten Frauen. Auch ein signifikant erhöhtes initiales Risiko für Herzinfarkte wurde beobachtet, jedoch nur bei Beginn mit E/G später als 20 Jahre nach der Menopause [14]. Diese Situation ist für die Praxis nicht relevant.

Unter 60 Jahren 30 % geringere Mortalität in der WHI!

Mittlerweile gibt es über ein Dutzend publizierte Nachauswertungen aus der WHI. Zur Erreichung hoher Patientenzahlen auch für die stratifizierten Analysen wurden in einer kürzlichen Auswertung der WHI [15] die beiden Arme mit E-Monotherapie (n = 5.310) und E/G-Therapie (n = 8.506), jeweils im Vergleich mit Placebo (n = 5.429 bzw. 8.102), gepoolt (E + E/G) für die Endpunkte Herzinfarkte (inklusive kardiale Todesfälle) sowie Hirninsulte ausgewertet, unter Stratifizierung nach Altersgruppen und der Zeitspanne des Behandlungsbeginnes seit der Menopause. Gleichzeitig wurde auch die Gesamtmortalität berechnet, unter Einbeziehung aller Studienendpunkte wie Herzinfarkte, Schlaganfälle, venöse Thromboembolien, Mamma-, Endometrium- und Kolonkarzinome und osteoporotische Frakturen (Letztere haben bekanntlich auch eine Mortalität von bis 20 %).

Tabelle 3: Herzinfarkte, Hirninsulte und allgemeine Mortalität in der WHI bei Pooling beider Studienarme unter Einbeziehung aller rekrutierten Frauen (mod. nach [15])

	HR	95-%-KI	zusätzliche Fälle pro 10.000/Jahr
Altersgruppe 50–59 Jahre (n = 8.832)			
Herzinfarkte + kardiale Todesfälle	0,93	0,65–1,33	–2
Hirninsulte	1,13	0,73–1,76	+7
Allgemeine Mortalität	0,70	0,51–0,96	–26
Altersgruppe 70–79 Jahre (n = 6.153)			
Herzinfarkte + kardiale Todesfälle	1,26	1,00–1,59	+32
Hirninsulte	1,21	0,93–1,58	+27
Allgemeine Mortalität	1,14	0,94–1,37	+29

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 3 zeigt das entscheidende Ergebnis dieser bislang größten Auswertung aus der WHI, in die alle rekrutierten Frauen aus beiden Studienarmen (E + E/G) einbezogen wurden. Demnach unterscheidet sich die Risikosituation stark je nach Beginn der HRT: Für die Altersgruppe, in der die HRT üblicherweise durchgeführt wird (Alter < 60 Jahre) zeigt der härteste Endpunkt, den eine Studie haben kann, nämlich die Gesamtmortalität, eine signifikante 30 %ige Risikoreduktion! In der Nutzen/Risiko-Bilanz überwiegen beim späten Beginn allerdings eindeutig die Risiken.

Für viele Therapieprinzipien wird zur Beurteilung der Nutzen/Risiko-Situation die Gesamtmortalität als „der" entscheidende Parameter herangezogen, etwa derzeit aktuell stark in Diskussion die differenzierte Beurteilung von Aromatasehemmer/Tamoxifen in der endokrin-adjuvanten Therapie nach Brustkrebs. Die primär nachvollziehbare Argumentation, dass die Mortalität in 5- bis 7-jährigen Studien nur bedingt zu bewerten ist, würde demnach auch für viele andere Arzneimittelregime gelten, da prospektiv-randomisierte placebokontrollierte Studien nur sehr selten länger durchgeführt werden.

Bezüglich der Auswertungen aus der WHI für die HRT ist allerdings festzustellen, dass ein Pooling des Estrogen-Monoarmes und des kombinierten Armes aufgrund der offensichtlich unterschiedlichen Risikosituation nur bedingt sinnvoll erscheint. Andererseits sind beide Studienarme gleich angelegt, und das Pooling kann die statistische Power auch in den Subgruppen-Analysen so stark erhöhen, dass auf Basis von Fallzahl-Berechnungen valide Aussagen zu allen primären Endpunkten der WHI-Studie möglich sind.

Im Übrigen wird die Reduktion der Mortalität auch in anderen Studien mit HRT bestätigt, z. B. bereits in einer frühen Auswertung der Nurses Health Study [16] oder speziell für den Behandlungsbeginn einer HRT < 60 Jahre auch in einer Metaanalyse unter Einbeziehung von 30 Studien [17].

Trotz der anhaltenden Diskussion zum wichtigsten Endpunkt „Gesamtmortalität" darf man aus solchen Ergebnissen insgesamt

wohl sicher folgern, dass bei Behandlungsbeginn mit einer HRT für jüngere Frauen im Allgemeinen der Nutzen gegenüber Risiken überwiegt – dies ist die für die Praxis sehr wichtige Schlussfolgerung unserer jüngsten Anwendungsempfehlungen, konsentiert durch die sechs wichtigsten deutschen gynäkologisch-endokrinologischen Gesellschaften [18].

Geringere Risiken unter Estrogen-Monotherapie

Zu beachten ist, dass durch das Poolen der beiden Studienarme die Informationen verloren gehen, welche sich hinsichtlich der getrennten Risikobewertungen für E-Monotherapie und kombinierter E/G-Therapie ergeben und für die Praxis ebenso wichtig sind: Für die relevante Altersgruppe (unter 60 Jahren) zeigte sich im Arm der hysterektomierten Frauen mit Estrogenen allein nur das erhöhte Risiko für venöse Thrombosen; die Risiken für Herzinfarkte, Kolonkarzinom, osteoporotische Frakturen und selbst für Brustkrebs waren reduziert!

Für die E-Monotherapie liegt darüber hinaus eine aktuelle Publikation aus der WHI vor, wonach für Frauen unter 60 Jahren auch eine signifikante Reduktion der Koronarverkalkungen unter Estrogentherapie nachgewiesen wurde [19] – mit einer bis ca. 50%igen Reduktion der Kalziumscores im Vergleich zur Placebogruppe. Der Nachweis erfolgte mittels der Elektronenstrahl-Computertomographie, die heute als wichtigste nicht invasive Methode gilt, um Verkalkungen in den Koronarien quantitativ festzustellen.

Für hysterektomierte Frauen wird nach allen einschlägigen Empfehlungen kein Zusatz von Gestagen empfohlen, obwohl neuerdings diskutiert wird, dass durch Kombination des nach der Menopause ja auch fehlenden Progesterons auf Basis von experimentellen Daten und kleineren klinischen Studien zusätzliche Nutzeffekte erreicht werden können. Es fehlen dazu aber noch die prospektiv-randomisierten klinischen Studien. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der WHI ergibt sich jedenfalls durch Monotherapie mit Estrogen für Frauen unter 60 Jahren ein enorm hoher Nutzen – auch wenn die HRT für die primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und des Kolonkarzinoms nicht zugelassen ist, sollten diese Nutzeffekte in der Praxis mit berücksichtigt werden.

Für Frauen mit Uterus kann im Einzelfall die Gestagenspirale in Kombination mit Estrogen-Monotherapie erwogen werden, insbesondere in der Perimenopause, wenn noch Kontrazeption erwünscht ist [18]. Die endometriale Sicherheit dürfte bei entsprechenden Kontrollen gewährleistet sein, wobei dazu jedoch gute Studien fehlen.

Risiko für Herzinfarkte – Gesamtevidenz

Über 30 Fall/Kontroll- und Kohortenstudien weisen darauf hin, dass bei frühzeitigem Behandlungsbeginn mit HRT das Risiko für Herzinfarkte über 30 % reduziert werden kann. Dies zeigt sich zum Beispiel in der letzten Auswertung der Nurses Health Study sowohl für E-Mono als auch E/G-Therapie, unter sorgfältiger Adjustierung auch nach relevanten Faktoren, die als Bias für Beobachtungsstudien diskutiert wurden [20]. Vergleichbare Risikoreduktionen ergaben auch die jüngsten Auswertungen aus der bekannten UK-General-Practice-Research-Datenbank, und zwar sowohl für orale als auch transdermale HRT [21]. Darüber hinaus wurde kürzlich eine Metaanalyse aus 23 prospektiven randomisierten Studien publiziert, welche für den Behandlungsbeginn < 60 Jahren ebenfalls eine über 30%ige signifikante Risikoreduktion berechnete [22].

Selbstverständlich ist auch die Behandlung für jüngere Frauen nicht risikolos. Dies betrifft vor allem venöse und arterielle Thromboembolien, letztere mit der Folge von Hirninsulten, während das Risiko für Herzinfarkte in der WHI nur bei Frauen > 20 Jahre nach der Menopause erhöht war [14]. Auf Basis der Studienlage sowie auch nach pathophysiologischen Kenntnissen unterscheidet sich das Infarktrisiko von dem der Thromboembolien [1]. Danach kann man bezüglich Herzinfarkte für jüngere, kardiovaskulär nicht vorbelastete Frauen eher mit günstigen Wirkungen rechnen.

Die HRT ist jedoch für eine Primärprävention für Herzinfarkte nicht zugelassen! Der entscheidende Grund dafür ist, dass sich in der WHI als bislang einziger placebokontrollierter klinischer Endpunktstudie auch für jüngere Frauen keine **signifikante** Risikoreduktion zeigte. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen, ist diese Studie allerdings nicht geeignet, um die Situation einer Primärprävention zu prüfen. Im Übrigen ergibt sich in der Endauswertung für die Altersgruppe unter 60 Jahren unter der Estrogentherapie eine 34%ige **signifikante** Risikoreduktion bei kombinierter Auswertung von Herzinfarkten, kardialen Todesfällen und Häufigkeit von koronaren Revaskularisationen [23].

Eindeutig ist die Risikosituation bezüglich der Fragestellung einer Sekundärprävention: Hier ist ein Nutzeffekt sicher **nicht** zu erwarten, eher sind initial höhere Risiken möglich, wie die Studie HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) gezeigt hat [9].

Für die Praxis kann es bei bereits vorbestehendem hohen kardiovaskulären Risiko somit nur darum gehen, durch eine möglichst niedrig dosierte und individuell angepasste HRT erhöhte Risiken für venöse und arterielle Thromboembolie bzw. Hirninsult und möglicherweise auch bezüglich Herzinfarkt zu reduzieren.

Risiko für Hirninsulte – Gesamtevidenz

Die Studienlage hinsichtlich des Risikos für Hirninsulte ist kontrovers – in Beobachtungsstudien wurden sowohl Risikoerhöhungen als auch -senkungen gesehen. Eine Metaanalyse unter Einbeziehung von 28 randomisierten kontrollierten Studien mit dokumentierter HRT fand insgesamt eine Risikoerhöhung für ischämische Insulte [24]. Es gibt eindeutige Hinweise auf eine starke Dosisabhängigkeit des Risikos, etwa aus der Nurses Health Study (n = 70.533) [25] oder aus einer kürzlichen Auswertung der UK-General-Practice-Research-Datenbank (n = 158.031) [26]. Man sollte jedoch auch für niedrige Dosen eine Risikoerhöhung für prädisponierte Frauen nicht ausschließen.

Der wichtigste Risikofaktor für Schlaganfall ist die Hypertonie, und dieses Risiko kann durch eine HRT weiter erhöht werden [27, 28]. Dies ist auch speziell für die WHI-Studie zu beachten, in der ca. 40 % der Frauen mit vorbestehender Hypertonie geprüft wurden (Tab. 1). Trotz antihypertensiver Therapie wurde im Verlauf der Studie ein leichter Anstieg des mittleren Blutdruckes unter HRT gesehen. Die Autoren der WHI weisen darauf hin, dass dies mit für die Risikoerhöhung für Hirninsulte beigetragen haben könnte.

Somit ist zu empfehlen, bei Frauen mit vorbestehender Hypertonie oder mit diesbezüglichen Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, höheres Alter, Immobilisation, Exsikkose etc.) eine HRT zu wählen, die speziell in der Pathophysiologie der Hochdruckentstehung günstig bzw. blutdruckstabilisierend wirken kann. Von den vielen Faktoren, welche physiologisch den Blutdruck regulieren, muss endokrinologisch bekanntlich dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine besonders große Bedeutung zugemessen werden – Zielsystem auch für die Mehrzahl antihypertensiver Medikamente. Durch die am Ende der Mediatorenkaskade erfolgende aldosteronbedingte renale Natrium/Wasser-Retention wird die Reninaktivität und damit das RAAS im Sinne einer negativen Feedback-Regelung normalerweise konstant gehalten. Bei entsprechender Prädisposition ist dieses Regelsystem jedoch gestört. In klinischen Untersuchungen wurde eine stärkere Risikoerhöhung für Schlaganfälle bei Behandlung mit equinen Estrogenen im Vergleich zu Estradiol gesehen, vor allem bei vorbestehender Hypertonie [28].

Daher erscheint es bei erhöhtem Risiko für Blutdruckerhöhungen, das auch bei antihypertensiv gut eingestellten Patientinnen bestehen kann, sinnvoll, durch Bevorzugung der transdermalen anstatt oralen HRT eine überschüssige hepatische Angiotensinogen-Produktion zu vermeiden oder bei Notwendigkeit einer kombinierten HRT als Gestagenkomponente den spezifischen Aldosteronantagonisten Drospirenon oder die diesbezüglich neutralen Kombi-Pflaster zu verwenden. Man darf erwarten, dass so auch das im Zusammenhang mit einer Hypertonie erhöhte Risiko für Schlaganfälle reduziert wird. Der Beweis durch entsprechende klinische Studien steht allerdings noch aus.

Risiko für venöse Thromboembolien – Gesamtevidenz

Auf der Basis der Studienlage bis Dezember 2000 wurde die erste systematische Metaanalyse durch die U.S. Preventive Service Task Force durchgeführt [29]. Danach ergab sich in 9 von 11 ausgewerteten Studien eine Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien (VTE), die für 5 Studien signifikant war. Die relativen Risiken lagen dabei zwischen 2,1 und 5,1, bezogen auf den derzeitigen Hormongebrauch.

Mittlerweile liegen auch aus der WHI-Studie bezüglich des Risikos für VTE die Endauswertungen vor [30, 31]. Unter CEE plus MPA war das VTE-Risiko im Vergleich zu Placebo insgesamt 2-fach erhöht, bei alleiniger Anwendung von CEE verfehlte der 1,3-fache Anstieg knapp die Signifikanz. Der Anstieg des VTE-Risikos war im ersten (E-Mono) bzw. in den ersten beiden Jahren (E/G) am höchsten. Angeborene Gerinnungsstörungen wie Faktor-V-Leiden- und/oder Prothrombin-Mutation sowie – für die Praxis noch wichtiger – Adipositas wurden als wichtigste Risikofaktoren für venöse Thromboembolien bestätigt.

In diesem Zusammenhang sind die Auswertungen der sog. ESTHER- (**ES**trogen-and-**TH**rombo**E**mbolism-Risk-) Studie, einer groß angelegten Fall/Kontrollstudie, sehr interessant, welche das Risiko für VTE unter direktem Vergleich von oraler und transdermaler HRT speziell unter Stratifizierung auch nach diesen Risikofaktoren verglichen [32, 33]. Bei den durchschnittlich 62 Jahre alten Frauen ergab sich für die orale Estrogenanwendung im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ein über 4-fach gesteigertes VTE-Risiko, während es unter transdermaler Estradiolapplikation (Pflaster oder Gele) nicht erhöht war.

Noch stärker zeigte sich aber der Unterschied zwischen oraler und transdermaler Estrogenanwendung für Patientinnen, die bereits vorher ein stark erhöhtes Thromboserisiko hatten. So wurde für die Frauen mit prothrombotischen Mutationen wie Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-20210A-Mutation zwar erwartungsgemäß ein (ca. 4-fach) erhöhtes Thromboserisiko beobachtet, das sich jedoch unter transdermalem Estradiol nicht weiter erhöhte, wohl aber unter oralen Estrogenen, mit einem 25-fachen Risikoanstieg im Vergleich zu Nichtanwenderinnen ohne Mutation (Tab. 4). Dabei wurde in der Risikoauswertung sorgfältig für andere Risikofaktoren wie für BMI, Varikosis oder VTE-Familienanamnese adjustiert.

Die Verordnung sollte allerdings bei diesen Hochrisikopatientinnen auch für die transdermale HRT eine Ausnahme blei-

Tabelle 4: Risiko venöser Thromboembolien im Vergleich von oraler und transdermaler HRT: ESTHER-Studie (mod. nach [32, 33])

		OR	(95-%-KI)
Unselektioniertes Kollektiv*)			
Keine HRT		1,0	per Def.
Estradiol transdermal		1,2	(0,8–1,8)
Estrogene oral		4,1	(2,4–7,1)
Mit prothrombotischen Mutationen**)			
Keine HRT		4,1	(2,3–7,4)
Estradiol transdermal		4,4	(2,0–9,9)
Estrogene oral		25,5	(6,9–95)
Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI, kg/m²)***)			
BMI < 25	keine HRT	1,0	per Def.
	Estradiol transdermal	1,2	(0,7–2,1)
	Estrogene oral	5,9	(3,0–11,7)
BMI 25–30	keine HRT	2,7	(1,7–4,5)
	Estradiol transdermal	2,9	(1,5–5,8)
	Estrogene oral	10,2	(3,5–30,2)
BMI > 30	keine HRT	4,0	(2,1–7,8)
	Estradiol transdermal	5,4	(2,1–14,1)
	Estrogene oral	20,6	(4,8–88,1)

OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall
Venöse Thromboembolien: tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien
*) OR adjustiert für BMI, Varikosis und Familienanamnese für Venenthrombosen
**) F.-V-Leiden und/oder Prothrombin-20210A-Mutation
***) OR adjustiert für Varikosis und Familienanamnese für Venenthrombosen

ben. Die Frauen müssen über den Off-Label-Use aufgeklärt werden, denn trotz der positiven Ergebnisse ist auch die transdermale HRT in diesen Fällen kontraindiziert. Andererseits bleiben prothrombotische Mutationen häufig unerkannt, und speziell die APC-Resistenz kann nicht nur genetische, sondern auch erworbene Ursachen haben. Gerade unter der Behandlung mit oralen Estrogenen wurde neuerdings nachgewiesen, dass eine APC-Resistenz induziert werden kann. Insofern hat eine mögliche Risikoverminderung durch Verwendung transdermaler Hormonpräparate erhebliche praktische Konsequenzen.

Auch bezüglich des Risikofaktors Adipositas zeigten sich in der ESTHER-Studie signifikante Unterschiede zwischen oraler und transdermaler HRT [32]: Nichtanwenderinnen von Hormonen hatten einen 2,7-fachen Anstieg des VTE-Risikos bei Übergewicht und einen 4-fachen Anstieg bei Adipositas. Dieses Risiko wurde unter transdermalem Estradiol jedoch nicht weiter erhöht. Demgegenüber ergab sich unter oralen Estrogenen ein 10- bzw. 21-fach erhöhtes VTE-Risiko für übergewichtige (BMI 25–30) bzw. adipöse (BMI > 30) Anwenderinnen im Vergleich zu normalgewichtigen Nichtanwenderinnen (Tab. 4).

Auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse zum Thromboembolierisiko unter verschiedenen HRT-Regimen kam zum Schluss, dass durch Wahl der transdermalen HRT das Risiko für venöse Thromboembolien stark reduziert werden kann [34]. Allerdings fehlt bislang noch eine placebokontrollierte Studie analog der WHI – die Unterschiede zwischen oraler und transdermaler HRT sind jedoch nach den experimentellen Daten insgesamt sehr plausibel und sollten in der Praxis bei vorbestehendem erhöhten Risiko unbedingt berücksichtigt werden.

Risiko für Brustkrebs – Gesamtevidenz

Würde man die Evidenz zur HRT nur auf Basis der WHI-Studie bewerten, so müssten gesunden postmenopausalen Frauen Estrogene verabreicht werden, um das Risiko für Brustkrebs im Sinne einer Primärprävention zu senken. Dies ist natürlich unsinnig, da aus einer Vielzahl von experimentellen Studien bekannt ist, dass Estrogene präexistente maligne Brustzellen stimulieren können. Klinisch ergibt sich allerdings für die Estrogenbehandlung in der Tat nur aus Beobachtungsstudien ein erhöhtes Risiko. In der allgemeinen Risikoabschätzung orientieren wir uns somit nicht an der einzigen placebokontrollierten Studie, sondern an der Gesamtevidenz, einschließlich experimenteller Plausibilität – und Gleiches sollte auch für die Beurteilung aller anderen Fragestellungen wie etwa zum Risiko für Herzinfarkte gelten!

Die Risiko**reduktion** unter der Estrogentherapie in der WHI (Behandlungsdauer 7 Jahre) kann allerdings aus statistischen Gründen nicht primär als ein Zufallsergebnis gedeutet werden, da mehrere Teilauswertungen signifikante Risikoreduktionen ergaben [35]. Eine von mehreren plausiblen Erklärungen ist, dass Estrogene nicht nur proliferierend wirken können, sondern gleichzeitig auch eine Batterie von Abwehrprozessen aktiviert werden kann, welche vorhandene maligne Zellen vernichten könnten, bevor das Karzinom klinisch sichtbar entsteht. Vermutlich gibt es aber individuelle Konstellationen, bei denen eine hormonbedingte Proliferation maligner Zellen trotz gleichzeitiger Aktivierung auch der Abwehrmechanismen bei sehr langer Behandlung (möglicherweise im Sinne einer Resistenzentwicklung) zum klinisch manifesten Karzinom erfolgen kann – dies ist Gegenstand derzeitiger onkologischer Forschung.

In Beobachtungsstudien wird ein erhöhtes Risiko unter Estrogenen zumeist erst nach langen Behandlungszeiten festgestellt – in der Nurses Health Study z. B. nach Behandlungen länger als 15 Jahre [36]. Aber je nach präexistenter Ausgangssituation (Anzahl und Stadium vorhandener maligner Zellverbände) sind auch kurzfristigere Risikoerhöhungen nicht auszuschließen – so wurde kürzlich in einer finnischen Beobachtungsstudie über Risikoerhöhungen auch unter Estrogen-Mono bereits für 5-jährige Behandlungszeiten berichtet [37].

In den meisten Studien finden sich jedoch keine oder nur sehr schwache Risikoerhöhungen, in absoluten Zahlen etwa 2–3 (E-Mono) bzw. 4–6 (E/G) zusätzliche Diagnosen pro 1.000 Behandlungen bei längerer als 5-jähriger Therapie. Darüber soll vor Behandlung mit einer HRT aufgeklärt werden, jedoch auch darüber, dass Risikofaktoren wie Adipositas oder Rauchen zu einem Vielfachen dieses Risikos führen.

Für die kombinierte HRT gibt es möglicherweise Optionen für eine Risikoreduktion. In der französischen E3N-Kohortenstudie zeigte sich bei Kombination von transdermalem Estradiol (Pflaster oder Gele) mit Progesteron oder Dydrogesteron bei ca. 7-jährigen Behandlungen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko, im Gegensatz zur Kombination von Estrogenen (oral oder transdermal) mit anderen Gestagenen [38]. Nach jüngsten Auswertungen aus dieser wichtigen Studie sind aber für bestimmte Subgruppen unter längerer Behandlung Risikoerhöhungen nicht auszuschließen [39], weshalb auch bei Verwendung dieser „neutralen“ Gestagene eine adäquate Patientenaufklärung zum Brustkrebsrisiko erfolgen sollte.

In der E3N-Studie wurden die Gestagene oral appliziert, was möglicherweise von Bedeutung ist: Nach kürzlichen Auswertungen aus der UK-General-Practice-Research-Datenbank zeigte sich mit Kombi-Pflastern trotz synthetischer Gestagenkomponente im Gegensatz zu oralen E/G-Präparaten kein erhöhtes Brustkrebsrisiko [40]. Das Ergebnis erscheint plausibel, da unter Kombi-Pflastern nur sehr geringe Gestagenkonzentrationen erreicht werden.

Auf die Dosisabhängigkeit des Risikos speziell betreffend der Gestagenkomponente wird auch in der jüngsten Publikation zum Brustkrebsrisiko unter verschiedenen HRT-Regimen hingewiesen – die erste Auswertung aus der MARIE-Studie (**MA**mma-**RI**sikofaktoren-**E**rhebung), der größten deutschen Fall/Kontroll-Studie (n = 3.464/6.657) [41]. Insgesamt bestätigt diese Studie ansonsten die bisherigen Erkenntnisse: Risikoerhöhung unter kombinierter HRT möglich nach mehr als 5-jähriger Therapie, für die Monotherapie über 15 Jahre keine signifikante Risikoerhöhung im Gesamtkollektiv, jedoch für bestimmte Subgruppen. Es fehlen allerdings noch die stratifizierten Auswertungen für die Regime, die auf Basis der genannten Studien möglicherweise kein oder nur ein geringes

Risiko für Brustkrebs beinhalten, d. h. die Analysen speziell für Progesteron und Dydrogesteron sowie für Kombi-Pflaster.

Schlussfolgerung: Aktuelle Anwendungsempfehlungen

Als Konsequenz neuer Studien sowie der mittlerweile differenzierteren Bewertung der WHI wurden in Deutschland neue Anwendungsempfehlungen speziell auch für die praktischen Belange herausgegeben [18], die von den folgenden frauenärztlichen Vereinigungen gemeinsam getragen werden: Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverband der Frauenärzte, Menopause-Gesellschaft, Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Dachverband der Reproduktionsbiologie und -medizin sowie Gesellschaft für Senologie.

Bezüglich des Nutzens bleibt danach die HRT die wirksamste Behandlungsform für klimakterische Symptome. Pflanzliche Präparate zeigen nur zum Teil Wirksamkeit, Nutzen und Risiken lassen sich derzeit nicht ausreichend bewerten. Wirksamer sind spezielle Serotonin-Reuptake-Hemmer, deren Langzeitrisiken aber auch nicht bekannt sind. Durch eine HRT kann eine effektive Primärprävention der Osteoporose durchgeführt werden, wie bisher First-Line-Behandlung bei erhöhtem Frakturrisiko sowie bei Climacterium praecox. Zahlreiche Hinweise existieren, dass bei frühem Behandlungsbeginn eine Risikoreduktion für Herzinfarkte möglich ist. Dies ist jedoch derzeit keine Indikation für eine HRT, sollte jedoch für die individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung berücksichtigt werden. Für die kombinierte HRT existieren gute Hinweise auch für eine Verringerung von Kolonkarzinomen; demgegenüber ist die mögliche Prävention von M. Alzheimer weniger gut gesichert.

Hinsichtlich der Risiken ist neben dem bekannten Risiko venöser Thrombosen auch das erhöhte Risiko für Hirninsulte zu beachten, insbesondere bei Prädisposition (v. a. Hypertonie). Aufgrund erhöhter kardiovaskulärer Risiken sollte bei älteren Frauen (> 60 Jahre) nur ausnahmsweise eine HRT begonnen werden. Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen; für die Kombination mit Gestagenen ist dies für eine mehr als 5-jährige Behandlungsdauer nachgewiesen.

Es gibt klinisch relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten, die in der Therapiewahl berücksichtigt werden sollten. Allgemein sollten die Dosierungen möglichst niedrig gewählt werden. Eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung sollte mindestens jährlich erfolgen. Wichtig ist die Entscheidung, ob eine frühe Substitution indiziert ist – bei Beginn unter ca. 60 Jahren überwiegt meist der Nutzen gegenüber den Risiken, besonders unter angepasster, differenzierter HRT –, so die Schlussfolgerung der konsentierten Empfehlungen.

Bleibt als Ausblick zu erwähnen, dass wir in Zukunft die individualisierte HRT noch wesentlich gezielter durchführen werden können, indem auch die genetischen Verhältnisse berücksichtigt werden, wie dies in anderen Therapiegebieten wie etwa der Kardiologie und Onkologie bereits in der Routine durchgeführt wird. Durch die neue DNA-Single-Chip-Technologie kann dies auch für die Praxis schnell und preisgünstig erfolgen, wir können Veränderungen kumuliert messen und die Risiken, soweit genetisch bedingt, individuell berechnen. Dies ist das große Ziel der optimierten Targettherapie mit einer HRT.

Relevanz für die Praxis

- Die Indikationen der HRT sind klimakterische und urogenitale Beschwerden und die Primärprävention der Osteoporose, die nie angezweifelt wurden.
- Bei Beginn unter 60 Jahren überwiegt zumeist der Nutzen, auch hinsichtlich einer Primärprävention für Herzinfarkte, Diabetes mellitus und Kolonkarzinom.
- Ein Beginn der HRT über 60 Jahren sollte nur ausnahmsweise erfolgen.
- Ein erhöhtes Insultrisiko besteht vor allem bei Beginn über 60 Jahren und bei vorbestehender Hypertonie.
- Das Risiko für venöse Thromboembolien lässt sich durch eine transdermale HRT stark reduzieren.
- Über das Risiko, dass ein vorbestehendes Mammakarzinom vor allem durch kombinierte HRT stimuliert werden kann, sollte aufgeklärt werden, adäquat, unter Vergleich mit anderen Risikofaktoren.

Literatur:

1. International Menopause Society (IMS Board). IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–94.
2. International Menopause Society (IMS). Response of the International Menopause Society to EMEA recommendation. Climacteric 2004; 7: 2.
3. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 363: 419–27.
4. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543–51.
5. Mueck AO. Wie ist die Million Women Study zu bewerten? Frauenarzt 2003; 44: 926–9.
6. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. Climacteric 2004; 7: 3–7.
7. Heinemann LAJ. WHI-Studie und Million Women Study aus epidemiologischer Sicht. Frauenarzt 2004; 45: 217–22.
8. Farmer R. The Million Women Study – is it believable? Climacteric 2005; 8: 210–3.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605–13.
10. Gohlke-Bärwolf C, Regitz-Zagrosek V, Mueck AO, Strasser RH. Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei Frauen (für die Dt. Gesellschaft für Kardiologie). Z Kardiol 2002; 91: 430–5.
11. WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
12. WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–12.
13. Parker-Pope T. How NIH misreade hormone study in 2002. Wall Street Journal 2007; 9: B1–3.
14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523–34.
15. WHI Investigators. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465–77.
16. 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.
17. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.
18. Mueck AO (federführend). Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverband der Frauenärzte, Deutsche Menopause Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Dachverband für Reproduktionsbiologie und -Medizin, Deutsche Gesellschaft für Senologie. Anwendungsempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und

in der Postmenopause. Frauenarzt 2007; 47: 724–5.

19. WHI Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. NEJM 2007; 356: 2591–602.

20. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. Womens Health 2006; 15: 35–44.

21. De Vries CS, Bromley SE, Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. Maturitas 2006; 53: 343–50.

22. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. Gen Intern Med 2006; 21: 363–6.

23. WHI Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 357–65.

24. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. BMJ 2005; 21: 1–4.

25. 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.

26. Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, Gutierrez L, Bjerrum L, Rodriguez LAG. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. Menopause 2006; 13: 730–6.

27. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, Obel EB, Pedersen AT. Increased risk of stroke in hypertensive women. Danish Nurse Study. Arch Neurol 2003; 60: 1379–84.

28. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy. A prospective cohort study. Maturitas 2006; 54: 11–8.

29. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 680–90.

30. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292: 1573–80.

31. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, Rosendaal FR. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. Arch Intern Med 2006; 166: 772–80.

32. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; EStrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. J Thromb Haemost 2006; 4: 1259–65.

33. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. Circulation 2005; 112: 3495–500.

34. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336: 1227–31.

35. Mueck AO. Signifikante, über 30 %ige Risikoreduktion für Brustkrebs unter Estrogenen. Gyne 2006; 27: 69–74.

36. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1027–32.

37. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354–60.

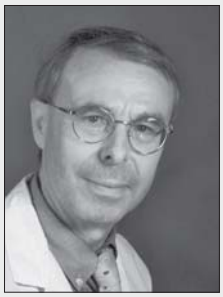
38. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103–11.

39. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1260–8.

40. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. BJOG 2008; 115: 169–75.

41. Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. Int J Cancer 2008; 123: 933–41.

Prof. Dr. med. Dipl. Biochem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck



Studium der Chemie und Biochemie an der Universität Stuttgart, sowie Medizin und Pharmakologie an der Universität Heidelberg; seit 1991 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt, nach Habilitation 1999 als Oberarzt und Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie/Menopause; seit 2005 auch als wissenschaftlicher Leiter des neu gegründeten Landesinstitutes für Frauengesundheit Baden-Württemberg.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**