

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Kongressbericht: HRT in der frühen Menopause:

Wissenschaftliche Evidenz und allgemeine Wahrnehmung

Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser M, de Villiers T

Naftolin F, Gompel A, Farmer R, Barlow D, Tan D, Maki P

Lobo R, Hordis H

et al. im Namen der International Menopause Society

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 23-27

**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



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

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

F.b.b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · 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



HRT in der frühen Menopause: Wissenschaftliche Evidenz und allgemeine Wahrnehmung

Zusammenfassung des First IMS Global Summit über menopausebezogene Probleme und Fragestellungen, 29.–30. März 2008

A. Pines, D. W. Sturdee, M. H. Birkhäuser, T. de Villiers, F. Naftolin, A. Gompel, R. Farmer, D. Barlow, D. Tan, P. Maki, R. Lobo, H. Hodis, et al.
im Namen der International Menopause Society

■ Einleitung

Die Hormonersatztherapie (HRT) bleibt die erste und wirksamste Behandlung für menopausale Symptome. Obwohl überwältigende klinische, qualitativ gute Daten zum Outcome in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einleitung einer HRT in der frühen Postmenopause vorliegen, sind viele Ärzte und Laien der Meinung, dass Hormone selbst in den angemessensten Fallszenarien riskant und unerwünscht sind – eine komplizierte Situation, die von zahlreichen Missverständnissen und Fehlwahrnehmungen geprägt ist, die zum Teil rein wissenschaftlich und zum Teil kulturell oder sozial bedingt sind. Die Bedeutung der Medien und des Internets als effiziente, aber unkontrollierte Mittel der Informationsverbreitung sowie als Quellen für Interpretationen und Empfehlungen lässt sich nicht ignorieren. Aktuelle wissenschaftliche Fakten und Daten wurden in den Massenmedien trivialisiert und vielfach mit weniger editorischer Sorgfalt behandelt, als dies im normalen Journalismus geschieht. Außerdem unternehmen viele Verschreibende und Benutzer einer HRT keinen Versuch, ihr Wissen über die Menopause und deren Behandlung über griffige Titel oder Kurzkomentare hinaus zu erweitern, die oft aus zweifelhaften Quellen kommen oder von unprofessionellen Personen produziert werden. Als Folge daraus ist es zu einer Diskrepanz zwischen der tatsächlichen klinischen Evidenz und deren Wahrnehmung von Seiten der Betroffenen gekommen.

Die Women's Health Initiative (WHI) war eine sehr umfangreiche, staatlich finanzierte Studie zur Hormonbehandlung. Diese wurde unabhängig von einer Indikation durchgeführt, ganz im Gegensatz zu der normalen Praxis, die sich auf klinische Symptome und Anzeichen stützt. Die Ergebnisse der WHI wurden noch vor Abschluss der Studie und vor einer adäquaten Evaluierung der Resultate vorzeitig bekannt gegeben. Dies hatte eine Überinterpretation der Ergebnisse und deren negative Einfärbung zur Folge. Die Forscher betrachteten die Studie aus einer negativen Perspektive und verabsäumten es, jene Daten besonders hervorzuheben, die auf die enorme Bedeutung des Alters und des Zeitabstandes von der Menopause als wesentliche Determinanten für das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HRT und auf die zahlreichen Vorteile aus einem rechtzeitigen Einsatz der HRT hinweisen. Unter diesen Umständen konnte sich eine negative Stimmung gegenüber der HRT aufbauen. Als dann in den letzten beiden Jahren detailliertere Analysen aus der WHI-Studie veröffentlicht werden konnten, war bereits viel an Boden verloren, und alle Betroffenen – die Patienten ebenso wie die medizinischen Versorger – haben alle Hände voll zu tun, um die Dinge wieder zurechtzurücken. Zurzeit steht jedenfalls fest, dass sich in der WHI-Studie gezeigt hat, dass eine zeitlich angemessen durchgeführte HRT

für gesunde Frauen in ihrer frühen Postmenopause sicher ist und eine signifikante präventive Wirkung gegen Frakturen hat. Sie senkt die Mortalität, was wohl größtenteils auf die Prävention von Herzerkrankungen zurückgeführt werden kann.

Die vorzeitige Evaluierung der WHI enthält Erklärungen und Warnungen zahlreicher Gesundheitsinstitutionen (z. B. die US Preventive Services Task Force [USPSTF] und die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [EMA]), deren grundlegende Botschaft nach wie vor lautet: Die Verwendung der HRT ist gefährlich und deshalb zu vermeiden, es sei denn im Falle eines substanziellen Verlusts an Lebensqualität infolge menopausaler Symptome; in diesem Fall, so heißt es, sollte eine möglichst kurze Behandlung erfolgen. Dies erscheint jedoch im Lichte der gegenwärtig verfügbaren Daten sowie nach Meinung erfahrener und professioneller Mediziner und sogar einiger WHI-Forscher selbst als unhaltbar.

Die International Menopause Society (IMS) wollte mit ihrem Zürich-Summit die offene Diskussion und ein besseres Verständnis der aktuellen Situation in unterschiedlichen Weltgegenden fördern. Aufbauend auf den Kenntnissen und Perspektiven von Wissenschaftlern, Konsumenten und Medien sollten Empfehlungen erarbeitet werden, wie die Diskrepanz zwischen der Evidenz und der Wahrnehmung der Situation durch Mediziner und Laien verkleinert werden kann. Das Forum, dem Experten aus unterschiedlichen Gebieten der Menopausen-Medizin und Vertreter aus 40 nationalen und regionalen Menopause-Gesellschaften angehörten, einigte sich darauf, die nachstehende Zusammenfassung der wissenschaftlichen Daten als „Evidenz“ zu bezeichnen. Zu jeder Darstellung wird der entsprechende wissenschaftliche Evidenz-Level angegeben, und am Ende des Dokuments ist eine Liste der Literaturverweise angefügt. Evidenz Level A bezeichnet Daten aus randomisierten, kontrollierten Tests, Evidenz Level B beruht auf Fall-Kontroll-/Beobachtungsstudien. Wie schon im Titel des Summit ausgedrückt, lag der Schwerpunkt der Diskussionen auf den Wirkungen der HRT bei Erstanwendung während der frühen postmenopausalen Periode.

■ Lebensqualität und Menopause

Die Wahrnehmung der Menopause und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität variieren in unterschiedlichen Weltgegenden [1–5]. An einigen Orten bringt die Menopause einen höheren sozialen Status mit sich, in anderen nicht. Das Forum einigte sich darauf, dass das Thema der Lebensqualität für jede Diskussion über das Menopausen-Management und die Evaluierung der Vorteile im Vergleich zu den Risiken der HRT

von entscheidender Bedeutung ist. Die Lebensqualität kann – nach medizinischen, kulturellen und sozialen Parametern – unterschiedlich definiert werden, ist jedoch weitgehend subjektiv und deshalb in einem einheitlichen globalen Maßstab nicht einfach zu bewerten. Einige sagen, die Menopause sei nur eine physiologische Phase im Lebenszyklus einer Frau, weshalb ihre unerwünschten Folgen auf die Lebensqualität nicht unter medizinischen Gesichtspunkten zu betrachten seien. Andere argumentieren, die Risiken der HRT würden deren Einsatz nicht rechtfertigen, wenn es nicht eine massive Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden gelte. Die in den WHI-Publikationen und in den darauf Bezug nehmenden Medienberichten zutage tretenden negativen Haltungen wirken sich auf Frauen und medizinische Anbieter einschüchternd aus und führen zu einer gewissen Verwirrung sowie zu einer verminderten Glaubwürdigkeit der Ärzteschaft bei der Diskussion dieser Themen. Es muss daran erinnert werden, dass die WHI die Lebensqualitätsanalyse mit nur 11 % der Versuchspersonen vornahm, welche moderate oder schwere Wallungen hatten. Die WHI war nicht in der Lage, eine komparative Verbesserung in der Hormongruppe gegenüber der Placebo-Gruppe festzustellen [6]. Eine derart geringe Inzidenz klimakterischer Symptome ist nicht repräsentativ für die gesunden peri- und frühpostmenopausalen Frauen, die in der Alltagspraxis behandelt werden.

- Bei symptomatischen postmenopausalen Frauen haben sich die Lebensqualität und die Sexualität durch HRT [7, 8] und – bei gegebenen Symptomen eines Androgenmangels – durch zusätzliche Androgen-Verabreichung verbessert.
- In einigen Kulturen und für einige Frauen sind Vaginalblutungen inakzeptabel [4]; wenn sich die Blutungen nicht eliminieren lassen, können Alternativen zur HRT verwendet werden.
- Es gibt keine Evidenz dafür, dass sogenannte „natürliche“ Produkte und unregulierte Hormonprodukte (bio-identische Herstellung) die Lebensqualität signifikant steigern.

■ Wahrnehmungen vs. wissenschaftliche Daten („Evidenz“)

HRT, koronare Herzerkrankungen, Schlaganfall und Thrombembolie

Wahrnehmungen

- HRT erhöht das Risiko koronarer Herzerkrankungen (CHD) während der gesamten postmenopausalen Periode.
- HRT löst bei allen Frauen eine Zunahme koronarer Ereignisse in den ersten 1–2 Jahren aus.
- Das Schlaganfallrisiko ist bei Frauen, die eine HRT bekommen, erheblich erhöht.
- Das Risiko einer venösen und arteriellen Thrombembolie erhöht sich während einer HRT.

Evidenz

- Die HRT erhöht bei gesunden Frauen zwischen 50 und 59 Jahren das CHD-Risiko nicht und kann das Risiko in dieser Altersgruppe sogar senken [9]. (A)
- Eine alleinige Östrogen-Therapie in der Altersgruppe 50–59 wurde mit einer signifikant geringeren koronaren Verkal-

kung (gleichbedeutend mit einer geringeren Plaque-Belastung) assoziiert, was mit der Feststellung eines niedrigeren koronaren Interventions-Scores bei Frauen dieses Alters in der WHI-Studie [10] übereinstimmt. (A)

- Frühe Schäden (mehr koronare Ereignisse in den ersten 2 Jahren der HRT) wurden in der frühen postmenopausalen Periode nicht beobachtet. Die Anzahl der CHD-Ereignisse hat in beiden klinischen WHI-Studien mit der Dauer der HRT abgenommen [11]. (A)
- Die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien in der Altersgruppe 50–59 gleichen den älteren Beobachtungsdaten, die eine Schutzwirkung der HRT bezüglich koronarer Erkrankungen nahelegen [9, 12]. (A, B)
- Es ist derzeit unklar, ob eine statistische Zunahme ischämischer Insulte bei einer Standard-HRT bei gesunden Frauen zwischen 50 und 59 vorliegt. Die WHI-Daten zeigten keine statistisch signifikante Steigerung des Risikos; doch auch bei einer statistischen Zunahme, wie sie in der Nurses' Health Study festgestellt wurde, führt die geringe Prävalenz des Auftretens in dieser Altersgruppe zu einem extrem kleinen zurechenbaren Risiko [13, 14]. (A, B)
- Das Risiko einer Venenthrombose ist bei einer Standarddosierung einer oralen HRT annähernd zweifach erhöht, ist aber insofern ein seltenes Ereignis, als die Hintergrundprävalenz bei einer gesunden Frau unter 60 Jahren extrem niedrig ist [15]. (A)
- Das Risiko einer Venenthrombose ist möglicherweise bei einer transdermalen im Vergleich mit einer oralen Östrogen-therapie geringer [16]. (B)

Brust

Wahrnehmungen

- Alle Arten von HRT führen nach kurzer Anwendungsdauer zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko.
- Die HRT führt zu einem Anstieg der Mortalität durch Brustkrebs.
- Der berichtete Rückgang der Brustkrebsraten in den USA nach der WHI-Publikation beweist, dass die HRT Krebs auslöst.
- Die HRT verursacht eine Zunahme der mammographischen Brustdichte.
- Die Zunahme der mammographischen Brustdichte ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden.

Evidenz

- Weltweit ist die Inzidenz von Brustkrebs und dessen Risikofaktoren von großen Abweichungen gekennzeichnet [17].
- Für Brustkrebs bestehen mannigfache Risikofaktoren, darunter Lebensstilfaktoren, in erster Linie Alkoholgenuss, Fettleibigkeit und mangelnde Bewegung. Diese müssen bei der Patientenberatung berücksichtigt werden, um das Risiko einer HRT in die richtige Perspektive zu setzen [18, 19]. (B)
- Nach 5 Jahren kombinierter Verwendung von Östrogen und Progesteron besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko eines Brustkrebses bei nordamerikanischen Frauen im Ausmaß von etwa 8 zusätzlichen Fällen pro 10.000 Frauen pro Jahr. Indessen wurde bei Frauen ohne vorherige HRT in der WHI-Studie keine signifikante Zunahme beobachtet [20]. (A)

- Die alleinige Östrogen-Verwendung führt bis zu 7 Jahre lang zu keiner Zunahme der Brustkrebsfälle [21]. (A) In Beobachtungsstudien kommt es bei alleiniger Östrogen-Gabe in der Langzeitanwendung zu einer geringen Steigerung des Risikos [22]. (B)
- Frauen, die vor einer Brustkrebsdiagnose einer kombinierten HRT unterzogen werden, haben eine reduzierte Mortalität [23]. (B)
- Ein Rückgang der Brustkrebsinzidenz in den USA hat schon vor der WHI-Publikation begonnen und kann teilweise auf Fluktuationen im Screening zurückgeführt werden [24]. Im Anschluss an den Million-Women-Study-Bericht wurde weder in UK noch in Norwegen, Kanada, den Niederlanden und Ländern mit stabilen Screening-Programmen ein Rückgang der registrierten Brustkrebsfälle verzeichnet [25]. (B)
- Die kombinierte Östrogen- und Progestogen-Therapie kann je nach Therapieregime (Dosierung, Progestogen-Typ) in bis zu 50 % der postmenopausalen Frauen eine erhöhte Brustdichte auslösen. Die Wirkung von Östrogen allein ist geringer [26]. (A)
- Die Wirkung auf die Brustdichte ist dosisabhängig. Ultranielrige Dosisregimes verursachen keine wahrnehmbare Änderung der Dichte [27]. (A)
- Die durchschnittliche Zunahme der Brustdichte unter HRT mit Standarddosierung ist nur etwa 5–10 % [28]. (A)
- Eine erhöhte basale Brustdichte ist ein Risikofaktor für Brustkrebs [29]. Es gibt keine Daten zur Stützung der Hypothese eines direkten Zusammenhangs zwischen HRT-induzierten Brustdichteänderungen und dem Risiko, einen Brustkrebs zu entwickeln.
- Viele Frauen, die einen Brustkrebs bekommen, haben keine bekannten Risikofaktoren, ausgenommen ihr zunehmendes Alter, und die meisten Frauen mit bekannten Risikofaktoren entwickeln keinen Brustkrebs.
- In der klinischen Praxis ist die individuelle Risikoanalyse für Brustkrebs stark empfohlen [30].

Knochen

Wahrnehmungen

- Die HRT darf wegen ihres ungünstigen Sicherheitsprofils für Knochenschutz nicht verwendet werden.
- Die HRT ist nicht so wirksam bei der Senkung des Frakturrisikos wie andere Produkte, z. B. Bisphosphonate.
- Offizielle Empfehlungen durch Gesundheitsbehörden (EMA, FDA) begrenzen die Nutzung der HRT auf eine Second-Line-Alternative. Die HRT könne nur herangezogen werden, wenn andere Medikationen versagten, kontraindiziert seien, schlecht vertragen würden oder nur bei symptomatischen Frauen.

Evidenz

- Die HRT ist insgesamt wirksam in der Prävention aller Osteoporose-bezogenen Frakturen, auch bei Patientinnen mit geringem Frakturrisiko [31, 32]. (A)
- Zwar hat es hinsichtlich einer Frakturreduzierung keine Head-to-Head-Studien zum Vergleich der HRT mit Bisphosphonaten gegeben, doch liegt keine Evidenz vor, der zufolge Bisphosphonate oder eine andere Antiresorptions-therapie der HRT überlegen wären.

- Daraus folgt, dass die HRT in 50–59 Jahre alten postmenopausalen Frauen eine kostengünstige First-Line-Behandlung zur Prävention osteoporotischer Frakturen zu sein scheint.
- Auch niedrigere als Standard-Dosierungs-Rezepturen haben einen positiven Einfluss auf Knochenindizes wie die Knochenmineraldichte [33]. (A)
- Die HRT hat einen positiven Effekt auf Osteoarthritis und die Integrität der Intervertebralscheiben (Bandscheiben).

Kognition

Wahrnehmungen

- Der Wechsel in der Menopause ist mit einer kognitiven Verschlechterung verbunden.
- Die HRT erhöht das Risiko von kognitiven bzw. Gedächtnisverschlechterungen und von Demenz in jedem Alter.
- Gestagene beeinträchtigen Östrogeneffekte im Gehirn.

Evidenz

- Zurzeit liegt keine Evidenz einer substantiellen kognitiven Verschlechterung im menopausalen Wechsel vor [34]. (A) Allerdings erleben viele Frauen kognitive Schwierigkeiten im Zusammenhang mit vasomotorischen Symptomen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen [35, 36].
- Die verbale Gedächtnisleistung korreliert mit der objektiven Zahl der von Frauen erlebten Wallungen, nicht jedoch mit der von ihnen berichteten Zahl von Wallungen [35].
- Die Erkenntnisse aus klinischen Tests stellen derzeit keinen kognitiven Nutzen bei Frauen fest, die die HRT zu einem späten Zeitpunkt in der postmenopausalen Periode beginnen (d. h. nach dem Alter von 65 Jahren) [37].
- Die kognitiven Vorteile aus einer Östrogen-Ersatztherapie scheinen vom Alter bei der Aufnahme der Therapie abzuhängen [38].
- Beobachtungsstudien zeigen ein verringertes Risiko für die Alzheimer-Krankheit bei Hormon-Anwenderinnen, typischerweise bei Frauen, die mit ihrer Östrogentherapie zu einem frühen Zeitpunkt im menopausalen Wechsel begonnen haben [39–41]. (B)
- Zur Wirkung von Progestogenzugaben zu Östrogen in der frühen postmenopausalen Periode liegen nur beschränkt Daten vor. Klinische Testdaten legen keinen kognitiven Nutzen von MPA in der frühen Menopause nahe [42]. (A)

■ Empfohlene Maßnahmen

Das Forum kam zum Schluss, dass Aufklärung und die Verbreitung der klinischen Daten unverzichtbar sind, wenn es darum geht, die Diskrepanzen zwischen der wissenschaftlichen Evidenz über HRT und deren Wahrnehmung zu überbrücken. In diesem Sinne wurden drei Hauptziele identifiziert: Die medizinischen Anbieter, die Konsumenten und die Journalisten. Das Forum ist nicht zur Ansicht gelangt, dass Maßnahmen in Richtung der regulativen Stellen (Gesundheitsbehörden) ergriffen werden sollten, zumal die Wahrscheinlichkeit zurzeit gering ist, bei diesen eine Haltungsänderung zu bewirken. Um jede Diskussion über die „Evidenz“ von vornherein auszuschließen, wurde diese ausschließlich auf Informationen erster

Qualität gestützt, die wo immer möglich aus randomisierten klinischen Studien entnommen wurden. Auf der Grundlage von Präsentationen von Vertretern aller Kontinente stellte sich heraus, dass Menopause-Symptome und die Inzidenz von Krankheiten in Verbindung mit der Menopause oder HRT in unterschiedlichen Teilen der Welt in hohem Maße variieren können, so wie dies auch die Prioritäten der medizinischen Behandlung tun. Außerdem können kulturelle und soziale Einstellungen einen erheblichen Einfluss ausüben und in vielerlei Hinsicht die Wahrnehmungen und Entscheidungsfindungen mit Bezug auf das Management der Menopause und den Einsatz von Hormonen bestimmen. Jede regionale/nationale Menopause-Gesellschaft sollte deshalb bei der Gestaltung der Rahmenbedingungen auf die lokale Situation und die jeweiligen Bedürfnisse Rücksicht nehmen. Die Botschaft muss einfach und klar sein, so dass die Vorteile der HRT zur Geltung kommen und Ängste unter Verweis auf die beste verfügbare klinische Evidenz zerstreut werden. Es kommt darauf an, die häufigsten Fehlannahmen zu erkennen und anhand der entsprechenden Daten, die in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht wurden, ins rechte Licht zu setzen. Die oben aufgeführten Punkte können den Gesellschaften als Schema zur lokalen Verwendung dienen.

■ Interessenkonflikt

Die Unterzeichner der Summary-Erklärung stehen in keiner persönlichen oder finanziellen Verbindung mit einem pharmazeutischen Unternehmen, abgesehen von Beraterverträgen, Honoraren für Vorträge bei wissenschaftlichen Konferenzen und Forschungsunterstützungen. Die Details aller Offenlegungen wurden aktualisiert und sind im IMS-Sekretariat aufbewahrt.

■ Unterstützer der Konferenz

Zusätzlich zu eigenen Mitteln der International Menopause Society wurden Fortbildungszuschüsse ohne Einschränkungen von Wyeth Pharmaceuticals, Bayer Schering Pharma und Novo Nordisk Femcare verwendet. Diese Unternehmen hatten keinen Einfluss auf die Auswahl der Sprecher, den Inhalt des Meetings oder die Diskussionen zur vorliegenden abschließenden Erklärung.

■ Teilnehmer am First IMS Global Summit

David Barlow, UK; Martin Birkhäuser, Schweiz; Norman Boyd, Kanada; Mark Brincat, Malta; Simon Brown, UK; Henry Burger, Australien; John Collins, Kanada; Piergiorgio Crosignani, Italien; Tobias de Villiers, Südafrika; Richard Farmer, UK; Marcha Flint, USA; Marco Gambacciani, Italien; Andrea Genazzani, Italien; Karen Giblin, USA; Anne Gompel, Frankreich; Howard Hodis, USA; Sheryl Kingsberg, USA; Kobchitt Limpaphayom, Thailand; Robert Lindsay, USA; Roger Lobo, USA; Mary-Ann Lumsden, UK; Pauline Maki, USA; Jo Marsden, UK; Frederick Naftolin, USA; Morris Notelovitz, USA; Santiago Palacios, Spanien; Rodolfo Paoletti, Italien; Amos Pines, Israel; Hermann Schneider, Deutschland; Oscar Shimange, Südafrika; Regine Sitruk-Ware, USA; Sven Skouby, Dänemark; John Stevenson,

UK; David Sturdee, UK; Delfin Tan, Philippinen; Bo von Schoultz, Schweden; Susan Wysocki, USA.

Zusätzlich repräsentierten die folgenden Teilnehmer die regionalen und nationalen Menopause-Gesellschaften, die Mitglieder der CAMS, des Council of Affiliated Menopause Societies, ein untergeordnetes Organ der International Menopause Society, sind: Rodolfo Andrino, Guatemala; Danilo Arevalo Leon, El Salvador; Takeshi Aso, Japan; Ascanio Bencosme, Dominikanische Republik; Johannes Bitzer, Schweiz; Christine Bodmer, Schweiz; Gerardo Broutin, Costa Rica; George Christodoulakis, Griechenland; Mohamed Sjarief Darmasetiawan, Indonesien; Angelica Del Castillo Segovia, Peru; Caroline Jane Elliott, Australien; Erdogan Ertungealp, Türkei; Chris Haines, Hong Kong; Ko-En Huang, Taiwan; Grzegorz Jakiel, Polen; Boris Kaplan, Israel; Ludwig Kiesel, Deutschland; Sonia Malik, Indien; Eileen Manalo, Philippinen; Adriana Marquez, Costa Rica; Hideki Mizunuma, Japan; Martha Montenegro, Nicaragua; Julio Morfin Martin, Mexiko; Alfonso Murillo, Mexiko; Suraiya Rahman, Bangladesch; Serge Rozenberg, Belgien; Levent Senturk, Türkei; Nestor Siseles, Argentinien; Vera Smetnik, Russland; Nimit Taechakraichana, Thailand; Kiyoshi Takamatsu, Japan; Konstantinos Tserotas, Panama; Isabel Valdivia Bernstein, Chile; Gaspar Vallecillo, Honduras; Hans Van der Slikke, Niederlande; Moshe Zloczower, Israel.

Literatur:

Lebensqualität

- Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, Chin R, Lee DT. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.
- Haines CJ, Xing SM, Park KH, Holinka CF, Ausmanas MK. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.
- Lock M. Ambiguity of ageing: Japanese menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–47.
- Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.
- Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, Ausmanas MK. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
- Wiklund I, Karlberg J, Mattson L-A. 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.

- Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, Scanlan JM, Chapko MK, Visser S, Sanders JE. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3148–57.

HRT, koronare Herzerkrankungen, Schlaganfall und Thrombembolie

- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
- Lobo R. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482–4.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Cricqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425–34.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since

menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.

15. 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.

16. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.

Brust

17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.

18. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276–85.

19. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727–41.

20. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khanderkar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.

21. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.

22. 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.

23. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Hampton JM,

Stampfer MJ, Willett WC. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 864–71.

24. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2773–80.

25. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1817–8.

26. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilaukas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.

27. Lundström E, Bygdesson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic density. *Climacteric* 2007; 10: 249–56.

28. Hofling M, Lundström E, Azavedo E, Svane G, Hirschberg AL, von Schoultz B. Testosterone addition during menopausal hormone therapy: effects on mammographic breast density. *Climacteric* 2007; 10: 155–63.

29. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798–808.

30. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, Easton D, Forbes JF, Key T, Hankinson SE, Howell A, Ingle J; Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 169–87.

Knochen

31. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S,

Bassford T; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817–28.

32. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; 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. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.

33. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2007; 22: 1791–7.

Kognition

34. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, Madden T, Pandey D, Evans DA. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801–6.

35. Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008; 15: 848–56.

36. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from

the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health* 2007; 16: 667–77.

37. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 2959–68.

38. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone replacement therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12–7.

39. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.

40. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.

41. Tang M-X, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429–32.

42. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Martin Birkhäuser

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitäts-Frauenklinik, Insel-Spital

CH-3010 Bern, Effingerstraße 102

E-Mail: martin.birkhaeuser@insel.ch

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](#)