Aus der Frauen- und Poliklinik der Universität Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg

Paradigmenwechsel in der postmenopausalen Hormonersatztherapie. Untersuchung zum Einfluss unterschiedlicher Evidenzquellen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Petra-Ilona Börner
Pasewalk, 2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl Sterzik

2. Berichterstatter: PD Dr. Rainer Muche

Tag der Promotion: 24. November 2005

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5

1. Einleitung 7

2. Was ist Evidenzbasierte Medizin? 9

2.1 Qualität, Evidenzklassen 9

2.2 Vereinfachte Darstellung von Studienergebnissen 14

2.3 Die neuen Entwicklungen der EbM 16

2.4 Heterogenität in Metaanalysen 17

3. Material und Methodik 19

4. Kardiovaskuläre Erkrankungen 23

4.1 Definition/Problemdarstellung 23

4.2 Die Evidenz aus der Forschung 23

4.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 24

5. Thrombose, Lungenembolie 37

5.1 Definition/Problemdarstellung 37

5.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 37

5.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 37

6. Depression 40

6.1 Definition/Problemdarstellung 40

6.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 40

6.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 41

7. Kognition 44

7.1 Definition/Problemdarstellung 44

7.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 44

7.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 45

8. Menopausale Symptome 49

8.1 Definition/Problemdarstellung 49

8.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 49

8.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 49

9. Frakturen 53

9.1 Definition/Problemdarstellung 53
9.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 53
9.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 53
10. Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom 56
10.1 Definition/Problemdarstellung 56
10.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 56
10.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 56
11. Kolorektale Karzinome 59
11.1 Definition/Problemdarstellung 59
11.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 59
11.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 59
12. Brustkrebs 61
12.1 Definition/Problemdarstellung 61
12.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 61
12.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 62
13. Gewicht und Fettverteilung 65
13.1 Definition/Problemdarstellung 65
13.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie 65
13.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT 65
14. Diskussion 67
15. Vergleichende Bewertung der HRT bei verschiedenen Beschwerden und Erkrankungen in der Postmenopause 96
16. Zusammenfassung 106
Literaturverzeichnis 108
Anhang, Tabelle 6 130
Lebenslauf 133

Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Methylarginin
APC	Aktiviertes Protein C
Apo	Apoprotein
AR	Absolutes Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease
CCT	Controlled Clinical Trial
CEE	Konjugierte equine Östrogene
CES-D	Center for Epidemiologic Studies, Depression Scale
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Confidenzintervall
CRD	Centre for Reviews and Dissemination, York UK
CRP	C- Reaktives Protein
CVD	Cardio Vascular Diseases
E/P - Gabe	Gabe von Estrogen (Östrogen)/Progesteron
E2	17ß-Östradiol (Estradiol)
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FDA	Food and Drug Administration
GABA	G-Aminobuttersäure
GMG	Gesundheitsmodernisierungsgesetz
5-HT	5 Hydroxytryptophan
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HERS	Heart and Estrogen/progesterone Replacement Study
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonal Replacement Therapy

KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MCI	Mild Cognitive Impairment
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NAMS	North American Menopause Society
NHS	Nurses' Health Study
NIH	National Institutes of Health
NNT	Number Needed to Treat
NNH	Number Needed to Harm
NORA	National Osteoporosis Risk Assessment
OR	Odds Ratio
OS	Observational Studies
RCT	Randomized Controlled Trial
RLP	remnant lipoprotein particle
RRR	Relative Risikoreduktion
RR	Relatives Risiko
TIA	transitorisch ischämische Attacke
T Score	WHO Kriterium für BMD bei 2,5 SD [T-Score < oder = -2,5]
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Die Hormonersatzbehandlung („hormone replacement therapy“, HRT) nach dem Erlöschen der Eierstockfunktion hat in den vergangenen Jahren einen Paradigmenwechsel erlebt. Die Extremposition in den 70er bis mittleren 90er-Jahren war: HRT ist förderlich für jede Frau im "Wechsel", möglichst lebenslang. Die Presse zitierte die Lehrmeinung zusammenfassend: Durch Ersatz der "fehlenden Hormone" resultieren ein generelles Gesundheitsplus und eine globale Verbesserung der Lebensqualität (**56**).

Die Extremposition im Jahre 2003/4 für die Öffentlichkeit lautete: Die Empfehlung für Hormonersatzpräparate hat Parallelen zur nicht genügend überprüften Anwendung von Thalidomid bei Schwangeren. So wurde die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus dem Jahre 2003 interpretiert (**66**).

Es ist ein erheblicher Rückgang der Verkaufszahlen von hormonellen Menopausenpräparaten zu beobachten. Man fragt sich, was ist geschehen? Eine jahrzehntelang etablierte Therapie, der Hormonersatz bei Frauen nach den Wechseljahren, wird plötzlich als für die meisten Indikationen wirkungslos oder sogar schädlich bezeichnet. Sind neue Studien verantwortlich, dass sich die Einstellung zu den Hormonen so stark änderte? Oder sind es andere Auswertungskriterien, Neuerungen aus der epidemiologischen Forschung? Oder wurden nicht die aussagekräftigsten Studien zitiert und Studien mit negativen Ergebnissen nicht berücksichtigt? Wie wird eine zuverlässige Beantwortung der Fragen erreicht, wo liegt der Goldstandard? Die epidemiologische Forschung zur Ermittlung der besten Evidenz leistet die Vorgaben: Evidenzbasierte Medizin (EbM) oder Evidence Based Medicine (EBM) geht in den englischen Ursprüngen bereits auf das 18. Jahrhundert zurück (**50**).

Das Ziel ist es nur auf Wissen zurückzugreifen, das am zuverlässigsten untersucht, am wenigsten störanfällig und zugleich am aktuellsten ist. Die Erkenntnis, dass

zuverlässiges Wissen vom Studientyp abhängt, machte sich in den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts breit (**169**).

Für HRT gilt wie für jede therapeutische Intervention, dass der Goldstandard die Information aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT = randomized controlled trial) ist. Ergebnisse aus Beobachtungsstudien oder gar Fallkontroll - Studien sind in der Evidenzhierarchie nachrangig (Klasse II, III).

In dieser Arbeit sollen primär die Studienergebnisse dargestellt werden, die Anlass zu den Aussagepolen (extrem nützlich - extrem schädlich) gegeben haben. Die Studienqualität wird bewertet und vergleichend diskutiert. Die beste Evidenz zu den Einflüssen der HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombose, Kognition, Depression, Menopausensymptome, Frakturen und Karzinome (Brust, Endometrium, Kolon) soll erarbeitet werden. Es sollen die Bereiche, für die der HRT eine nützliche oder schädliche Wirkung für die Gesundheit zuerkannt wird, klar dargestellt werden.

Dies soll dazu führen, dass die Aussage mit der zurzeit (2004/5) besten Evidenz ersichtlich wird. Frauen in der Postmenopause sollen Klarheit haben, wann eine Hormonersatztherapie sinnvoll und von gesundheitlichem Nutzen ist und wie gut die Daten untersucht sind (Härte, Güte der Evidenz).

2. Was ist Evidenzbasierte Medizin?

"Evident" bedeutet "klar" oder "einleuchtend" und "Evidence" repräsentiert Fakten, die dafür sprechen, dass eine Sache wahr ist, genauso wie Fakten, die dafür sprechen, dass eine Sache falsch ist. Evidence Based Medicine steht auf zwei Beinen. Im ersten Schritt greift man auf Wissen zurück, das am zuverlässigsten untersucht, am wenigsten störanfällig und zugleich am aktuellsten ist (als Basis für angewandte EbM in der täglichen Praxis).

Im zweiten Schritt wird der beste zurzeit verfügbare Wissensstand, also die (externe) Evidenz, mit der eigenen klinischen Erfahrung verknüpft, um zu entscheiden, ob und wie diese Erkenntnis für den individuellen Patienten anzuwenden ist. Unter Erfahrung („experience“) ist das "Erkennen der klinischen Problematik" des individuellen Patienten gemeint: Wie passt diese Evidenz zum speziellen Problem dieses Patienten unter Berücksichtigung von Lebenssituation, Komorbidität und auch Präferenzen des Patienten? Mit der Umsetzung der Punkte (aktuell beste und sicherste Information, klinisches Problem und Vorstellung des Patienten) kann man dann Evidenzbasierte Medizin (EbM) praktizieren. Damit dient EbM der optimalen Patientenversorgung (**169, 170, 209**).

Will man als Allgemeinmediziner in Eigenregie aktuell informiert bleiben, muss man sich pro Tag Zugang zu 19 Artikeln verschaffen und diese auch lesen. Das ist im Praxisalltag unmöglich (**36, 40**). Jeder Arzt benötigt aktuelle Informationen und hat seine Wege der Informationsbeschaffung: Direkter Kontakt mit dem Experten, Lesen eines Übersichtsartikels, häufig Lesen kurzer Sekundärpublikationen (z.B. Journal, Websites), Literaturangebote von Pharmareferenten, etc.

2.1 Qualität, Evidenzklassen

Die Evidenzforschung besagt, dass dieses Vorgehen keine Garantie gibt, auf zuverlässiges, wenig störanfälliges und zugleich aktuelles Wissen zurückzugreifen. Bias, unklare Entscheidungskriterien und unvollständige Literatursuche sind wesentliche Probleme von nicht systematischen Übersichten. Editorials und

Review-Artikel in Fachzeitschriften ohne systematische Literatursuche sind als Quelle des Wissens ungeeignet. Mulrow (**132**) sowie Oxman & Guyatt (**147**) haben belegt, wie unzuverlässig Editorials und Reviews sein können, wenn sie nicht nach den Kriterien der systematischen Übersicht erstellt wurden: Bias (**105**, systematischer Fehler), unklare Entscheidungskriterien und unvollständige Literatursuche sind die wichtigsten Probleme. Nicht systematische Übersichten haben keine klare Strategie der Literatursuche und legen nicht die Entscheidungskriterien offen, nach denen Evidenz ein- oder ausgeschlossen wird. Schulz et al. (**177**) zeigen, dass der Therapieerfolg einer Intervention in Arbeiten zu 40% überschätzt wird, falls

- die Zuordnung offen erfolgt,
- die Studie nicht randomisiert ist,
- die Studie nicht verblindet wird.

Nicht systematische Reviews und systematische Übersichten mit Metaanalyse wurden 1992 am Beispiel Myokardinfarkt verglichen (**5**). Die Ergebnisse der Metaanalysen der RCTs und die Empfehlungen der Reviewer nicht systematischer Übersichten waren unterschiedlich: In Review-Artikeln wurden häufig wichtige therapeutische Neuerungen nicht erwähnt, effektive Messmethoden zur Prävention zeitlich verzögert erwähnt und an ineffektiven Therapien zu lange fest gehalten. Folglich ist strukturierte Hilfe bei der Evidenzsuche gefragt und willkommen. Hilfeleistung geben Cochrane, CRD der Universität York und einige später gegründete Vereinigungen.

Man muss die Antwort auf die drei folgenden Fragen wissen:

- Wo finde ich die beste Evidenz?
- Wie entscheide ich, ob dies auch die zurzeit beste Evidenz ist?
- Wie halte ich die Evidenz für mein Fachgebiet aktuell?

Um EbM - Informationen herzustellen, muss man wissen, „wo man was suchen und finden kann“: In Wissensdatenbanken werden die weltweit verfügbaren Studien, die den höchsten Qualitätskriterien entsprechen, erfasst, auch Doktorarbeiten, Vorträge und nicht veröffentlichte Studien. Die Ergebnisse einzelner Arbeiten zu gleichen Themen werden in einer systematischen Übersicht zusammengefasst. Dadurch wird die Sicherheit der Aussage erhöht. Die Wahrscheinlichkeit ist am geringsten, dass spätere Studien diese Ergebnisse verändern. Die Aussage ist am zuverlässigsten und entspricht dem derzeit höchsten Wissenstand (Goldstandard, bzw. "Topwissen").

Auf der Suche nach bester Evidenz für therapeutische Entscheidungen sind auch Faktoren zu berücksichtigen, die eine therapeutische Entscheidung mit beeinflussen, z.B. Prävention und Ätiologie einer Erkrankung, Schaden und Nebenwirkung einer Therapie. Die epidemiologische Forschung hat gezeigt, dass randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs = randomized controlled trials) mit höherer Wahrscheinlichkeit korrekt informieren und die Wahrscheinlichkeit falscher Schlussfolgerungen reduzieren. Deshalb werden RCTs als "Goldstandard" angesehen für die Beantwortung der Frage, ob Therapiemaßnahmen mehr nützen als schaden. Grundsätzlich sollten bei der Beurteilung von Therapiemethoden, d.h. von geplanten therapeutischen Interventionen, nicht-experimentelle Ansätze gemieden werden, da diese häufig zu falsch-positiven Schlüssen hinsichtlich der Wirksamkeit von Maßnahmen kommen, also den therapeutischen Effekt überschätzen.

Studien zu therapeutischen Interventionen werden den Evidenzklassen I - IV zugeteilt. Die beste Evidenzklasse und den höchsten Empfehlungsgrad erreicht die systematische Übersichtsarbeit mit anschließender Metaanalyse auf der Grundlage aller verfügbarer RCTs (**169, 170, 209**).

Tabelle 1: Evidenzklassen

Empfehlungsgrad	Evidenzklasse
A	I a = Systematische Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse) I b = mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit ausreichender Fallzahl
B	II a = mindestens eine kontrollierte Studie ohne Randomisierung (prospektive Kohorten...) II b = mindestens eine quasi experimentelle Studie (z.B. Kohorten) III = deskriptive Studie, z.B. Vergleichsstudien, Fall-Kontrollstudien, case - control study
C	IV = klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Expertenübersicht) oder Mitteilungen von Expertenkomitees

Cochrane Collaboration und CRD (Centre for Review and Dissemination in York) fertigen systematische Übersichtsarbeiten höchster Qualität für therapeutische Fragen. Nach strikten Kriterien wird weltweit nach allen verfügbaren RCTs zu einer klinischen Fragestellung gesucht, einschließlich nicht publizierter RCTs, Kongressberichte oder Dissertationen. Nach vorgegebenen Qualitätskriterien wird jeder RCT durchgesehen; erst bei Eignung dürfen die Daten in eine standardisierte statistische Auswertung einfließen. Die Qualitätsanforderungen können bei Cochrane (http://www.cochrane.de/cochrane/resource.htm) oder bei CRD York (http://www.york.ac.uk/inst/crd) nachgelesen werden. Die Publikation folgt wiederum strengen Richtlinien und muss die beste Evidenz darlegen. Die Evidenz wird transparent dargestellt - die Qualität jeder eingeschlossenen Studie ist für den Leser überprüfbar. Metaanalysen mit den Originaldaten der RCTs stellen zurzeit das Maximum der Informationsgewinnung für eine Evidenzbasierte Medizin dar. Auch systematische Übersichten veralten. Um der Gefahr zu begegnen, dass man

veraltetes EbM-Wissen anwendet, verpflichten sich die Autoren bei Cochrane, ihre Übersichtsarbeiten regelmäßig auf den neuesten Stand zu bringen. Neue RCTs zur Thematik müssen alle zwei Jahre unter den Originalbedingungen in die Analyse mit einbezogen werden. Zur Qualitätssicherung gehört auch, dass jede beabsichtigte Arbeit (Protokoll) zentral erfasst und die Finanzierung bereits in diesem Stadium organisiert und offen gelegt wird. Eine interessendominierte Finanzierung ist nicht gestattet (**209**).

Unter der Rubrik " Systematic reviews in health care" sind vier Artikel erschienen (**2, 45, 91, 92**), die den Umgang mit systematischen Übersichten erklären und eine schnelle Qualitätskontrolle ermöglichen. Sie können als Volltextversionen kostenfrei eingesehen werden.

Mehr als 30 Checklisten und Scores für die Qualitätsbewertung von Interventionsstudien sind bekannt. Der Score von Jadad et al. (**89**) ist validiert und einfach. Er prüft und vergibt maximal 5 Punkte.

Tabelle 2: Score von Jadad

Erfolgte Randomisierung	1 Punkt
Adäquate Beschreibung der Randomisierung	1 Punkt
Verblindung	1 Punkt
Adäquate Beschreibung der Verblindung	1 Punkt
Ausfälle adäquat beschrieben	1 Punkt

Das Finden von Studien (RCTs) nach standardisierter Suche und die erfolgte Qualitätsbeurteilung sind die ersten und wichtigsten Schritte für eine valide Aussage zu einer therapeutischen Intervention.

Will man die RCTs zu einer systematischen Übersicht zusammenfassen, kann man die Daten in vorgegebene Programme eingeben wie den RevMan der Chochrane Library. Damit wird es möglich, Resultate von RCTs z. B. für eigene (Meta-) Analysen zu kombinieren.

2.2 Vereinfachte Darstellung von Studienergebnissen (105, 209)

Für das Lesen und Bewerten von Studien und von systematischen Übersichten sind Basiskenntnisse erforderlich. Seit 2004 ist für die Evidenzbasierte Medizin ein deutschsprachiges Glossar vorhanden (**105**).

Tabelle 3: Definitionen (105)

AR	Absolutes Risiko (Ereignisse in der Therapiegruppe - ART - bzw. in der Kontrollgruppe - ARC)
ARR	Absolute Risikoreduktion (ARC - ART) multipliziert mit 100 = Prozentangabe
RRR	Relative Risikoreduktion (ARC - ART) : ARC oder 1 - RR
NNT	Number needed to treat (Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches schädliches Ereignis zu vermeiden) = 1 : ARR. Die NNT erfasst Patienten mit unterschiedlichem Basisrisiko
RR	Relatives Risiko (RR = ART : ARC) Ist RR = 1, so besteht zwischen Therapie und Placebo kein nachweisbarer Unterschied. Dies gilt auch, wenn das Konfidenzintervall (CI = Confidenzintervall) die 1 mit einschließt. Ist RR > 1, und das CI schließt die 1 nicht ein, so sind die Ereignisse (bestimmte Nebenwirkung etc.) in der Therapiegruppe signifikant wahrscheinlicher. Ist RR < 1, und das CI schließt die 1 nicht ein, so sind die Ereignisse in der Therapiegruppe signifikant seltener als in der Kontrolle.

Wird in einer Arbeit das relative Risiko (RR) für Behandlung mit 0,8 angegeben, so bedeutet dies eine Abnahme des relativen Risikos (RRR) für den Endpunkt um 20% (Behandlung gegenüber der Kontrolle, Placebogruppe).

Beispiel: AR: Das Risiko für Herztod ohne Behandlung ist 0,25, mit Behandlung 0,20. ARR = 25% - 20% = 5%. RRR = (25% - 20%) : 25 = 20%. Die Zahl beeindruckt vordergründig. Eine Berichterstattung (z.B. Presse) könnte lauten: „Senken Sie Ihr Risiko für Herztod um 20%." Angaben mit relativem Risiko und relativer Risikoreduktion gaukeln große Therapieeffekte vor. Deshalb werden Absolutzahlen in der Risikokommunikation gefordert.

Cook & Sackett (**36**) schlagen vor als Angabe die NNT zu nehmen, um so groß erscheinende Veränderungen zu vermeiden, wie sie von der relativen Risikoreduktion impliziert werden. NNT = 1: 0,05 = 20. Im Falle einer Person mit niedrigerem Ausgangsrisiko (AR = 0,025 ohne Behandlung), ist die NNT 200, bei derselben relativen Risikoreduktion von 20%. Die absolute Risikoreduktion fällt deutlich geringer aus.

Das Wahrnehmen von Vorsorgemaßnahmen wird sehr stark durch die Wortwahl im Vortrag beinflusst. Es soll ein Szenario für das Mammographiescreening entworfen werden (Zahlen sind fiktiv): Von 100. 000 Frauen ohne Screening sterben in 10 Jahren 360 an Brustkrebs (0,36%). Von 100. 000 Frauen mit Screening sterben in 10 Jahren 290 an Brustkrebs (0,29%). Der Absolutunterschied sind 70 Frauen. Die relative Risikoreduktion ist 20%, nämlich 70 von 360. In Absolutprozent ist die Risikoreduktion 0,36-0,29= 0,07%. Die RRR beeindruckt, die absolute Risikoreduktion nicht: Denn die Patienten haben völlig falsche Vorstellungen, um einen Faktor 100 zu hoch. Sie erwarten 100 Frauen pro 1000, die profitieren, nicht 70 von 100. 000. Das Risiko in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu sterben, ist 0,36% ohne Screening und mit 0,29%.

2.3 Die neuen Entwicklungen der EbM (46, 62)

Nach nun über 10 Jahren intensiver Umsetzung von EbM ergeben sich neue Schwerpunkte. Der RCT als Goldstandard der Informationsgewinnung für therapeutische Entscheidungen ist etabliert. Die pharmazeutische Industrie projektiert für geplante Therapien den RCT mit ausreichender Fallzahl, die Qualitätsanforderungen der EbM werden mühelos erfüllt. Die Testung einer neuen Substanz erfolgt nicht mehr gegen Placebo, sondern gegen Standard (der wurde in den letzten Jahren für viele Krankheitsbilder in RCTs evaluiert). Aber es bleiben andere Probleme der Validität. Die Qualitätsbeurteilung verschiebt sich, die folgenden Punkte gewinnen an Relevanz: Entspricht die Patientenauswahl dem "real patient" der Praxis? Sind die Studienteilnehmer realistischer Querschnitt oder selektioniert via Motivation etc. Eine explanatorische Studienauswertung gestattet eine Auswertung selektierter Gruppen. Die pragmatische Studiengestaltung prüft jeden Patienten, der sich in der Praxis einfindet, unabhängig von der Motivation. Ist der Standard, die Kontrolltherapie angemessen und ausreichend gesichert? Ist der Effekt der Vergleichstherapie (des neuen Medikaments) statistisch sicher und klinisch überhaupt relevant? Die klinische Relevanz und die Effektgröße rücken in den Vordergrund. Es wird ein Evidenzprofil erstellt, das dem Leser übersichtlich die Stärke der Empfehlung anzeigt (**46, 62**): Für den Patienten wie den Arzt wird unterteilt in Muss und Kann Empfehlung. Eine Muss Empfehlung bedeutet, dass ein großer klinischer Effekt bewiesen ist: Die Aussage ist sicher (möglichst Evidenzklasse I), der Nutzen weit höher als der Schaden und das eigene Krankheitsrisiko ist hoch. Folglich entscheidet sich die Mehrheit der informierten Patienten eindeutig für die Empfehlung. Die Beweise für eine Anwendung sind überragend hoch, ein Verzicht käme fast „einem Kunstfehler gleich“ (= Gesundheitsnachteil für den Patienten durch Vorenthalten). „Die Muss Nicht (Anmerkung: „Darf Nicht“) Empfehlung“ wird dann ausgesprochen, wenn der Schaden sicher (möglichst Evidenzklasse I) groß ist.

Tabelle 4: Die MUSS und die KANN Empfehlung sind Resultat von 5 Teilanalysen

1. Qualität der Evidenz
2. Abwägung Nutzen-Schaden
3. Umsetzung der Evidenz auf die speziellen Gegebenheiten des Falls
4. Sicherheit des Basisrisikos und klinischer Nutzen bewiesen
5. Vor einer Empfehlung ist auch die Kostensituation zu analysieren

Bei der Kann Empfehlung ist entweder die Evidenz nachrangig, der Nutzen gering oder das eigene Basisrisiko nicht hoch oder es liegt eine Kombination der Punkte vor: "Probably do it or probably don't do it–indicating a judgment that a majority of well informed people would make but a substantial minority would not (**46**)." Die Härte der Evidenz ist reduziert, deshalb ist der Empfehlungsgrad gegenüber der Muss Empfehlung niedriger. Bei der Kann Nicht Empfehlung überwiegt der Schaden, ist aber nicht so ausgeprägt wie bei der Muss Nicht Empfehlung. Klinische Empfehlungen, versehen mit einem Härtegrad, sollen es den Anwendern ermöglichen, schnell zu erkennen, wie viel Vertrauen sie in die Empfehlungen legen können und wie gut die Empfehlungen durch Studien hoher methodischer Qualität abgesichert sind.

So soll systematisches und explizites Vorgehen bei klinischen Entscheidungen gefördert werden, welches zu einer Reduzierung von Fehlentscheidungen und zu einer Verbesserung der Kommunikation mit dem Patienten führen soll.

2.4 Heterogenität in Metaanalysen- die Statistik I2 bei Cochrane

In Cochrane Reviews wird die Heterogenität in Zukunft anders dargestellt sein. Dies soll hier erklärt werden, um das spätere Lesen von Übersichten der Cochrane Library zu erleichtern. Die im März 2003 freigegebene RevMan Version 4.2 enthält die neue Statistik I2 zur Bestimmung des Ausmaßes von Heterogenität in einer Metaanalyse. Die gängige Methode zur Bewertung der Heterogenität in einer

Metaanalyse besteht darin, einen Test auf Heterogenität durchzuführen. Die Nullhypothese besagt, dass allen Studien der gleiche wahre Therapieeffekt zugrunde liegt, d.h. keine Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Bei Ablehnen der Nullhypothese wird darauf geschlossen, dass es (signifikante) Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den Studien gibt, d.h. Vorhandensein von Heterogenität.

Diese Methode wird aus den folgenden Gründen kritisiert: Bei einer geringen Anzahl von Studien, insbesondere bei kleinen Fallzahlen, ist die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses sehr klein. Der Test hat in diesen Fällen eine zu geringe Power und erkennt die Heterogenität zu selten. Bei einer großen Anzahl von Studien, insbesondere mit einigen sehr großen Fallzahlen, ist die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses groß. In diesen Fällen können bereits unerhebliche Abweichungen in den Studienergebnissen zu einem signifikanten Testergebnis führen. Das Ergebnis des Tests, d.h. der p-Wert, lässt keine Aussage über das Ausmaß der Heterogenität zu.

Die Statistik I2 wurde als eine Alternative für einen Test auf Heterogenität vorgeschlagen. Die Grundidee der Statistik ist, dass sich die Variabilität der Studienergebnisse einerseits durch Unterschiede zwischen den Studien, d.h. Heterogenität zwischen den Studien, und andererseits durch rein zufällige Abweichungen zusammensetzt. Die Statistik I2 gibt den Anteil der Variabilität wieder, der sich durch die Heterogenität zwischen den Studien ergibt. Dement-sprechend kann die Statistik Werte zwischen 0% und 100% annehmen. Ein Wert von 0% besagt, dass die Variabilität der Studienergebnisse sich komplett durch Zufallsschwankungen erklären lässt, wohingegen ein Wert von 100% besagt, dass sich die Variabilität komplett durch Unterschiede zwischen den Studien erklären lässt. Je größer der Wert, desto stärker ist die Heterogenität in der Metaanalyse. Es wird eine grobe Einteilung der Heterogenität vorgeschlagen: 25% ist geringe, 50% ist mittlere, 75% bedeutet starke Heterogenität.

3. Material und Methodik

Primär wird eine umfassende Literatursuche für jedes Krankheitsbild oder Symptom durchgeführt, für das die Hormonersatzbehandlung eine Wirkung haben soll (kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombose, Kognition, Depression, Gewicht, Menopausensymptome, Frakturen und Karzinome der Brust, des Endometrium und des Kolon). Die Literatursuche wird in Anlehnung an eine frühere Publikation (**207**) folgendermaßen bis einschließlich November 2004 durchgeführt:

Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten aller Studientypen erfolgt über die Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com) und über Centre for Reviews and Dissemination, York (www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm).
Eine Suche nach Übersichten anderer Quellen über DARE, NHS EED, HTA (http://www.thecochranelibrary.com, Zugang über Cochane Library) wird angeschlossen.

Zur Kontrolle werden Übersichten über HSTAT (http://text.nlm.nih.gov/), Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed) und Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com) gesucht. Außerdem werden die Websites WPH des CRD (http://www.york.ac.uk/inst/crd/wph.htm), die von Ebmentalhealth (www.ebmentalhealth.com), die von Effective Public Health Practice, Ontario (http:/www.city.hamilton.on.ca/sphs/ephpp/ephpp SumRev.htm) und die von ACP-ASIM (www.acponline.org/sci-policy/index.html) durchgesehen. Aktuelle Evidenz-basierte Leitlinien sind mit berücksichtigt (GIN, http://www.g-i-n.net/). Danach wurde unterteilt in Übersichten aus RCTs und solchen aus Beobachtungsstudien oder anderen Studien aus nachrangigen Evidenzklassen (Fall-Kontrollstudien, Experten-reviews...). Die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) erfolgt primär in Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed), EMBASE (www.embase.com) und CENTRAL (http://www.thecochranelibrary.com) der Cochrane Library (bis 2002 CCTR genannt). Die Methodik der Suche und die Suchstrategien orientieren sich an denen von Clinical Evidence oder NHSCRD und an denen der Cochrane Gruppen. Für den „Hormonersatz“ wurde die

Suchstrategie der Menstrual Disorders and Subfertility Group von Cochrane (http://www.thecochranelibrary.com) verwendet. Sie wird für eine elektronische Medline Suche dargestellt:

Database: MEDLINE
Years covered: 1966 - present
Date search updated: Nov 2004
The strategy for identifying possible RCTs (terms 1-19) has been devised by Carol Lefebvre and Steve McDonald (UK Cochrane Centre). The strategy for identifying records within the scope of the Menstrual Disorders and Subfertility Group was developed by the TSC and the Coordinating Editor.
1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. Randomized Controlled Trials/
4. Random allocation/
5. double-blind method/
6. single-blind method/
7. or/1-6
8. clinical trial.pt.
9. exp clinical trials/
10. (clin$ adj25 trial$).ti,ab,sh.
11. ((singl$ or doubl$ or tripl$ or trebl$) adj25 (blind$ or mask$)).ti,ab,sh.
12. Placebos/
13. placebo$.ti,ab,sh.
14. random$.ti,ab,sh.
15. Research design/
16. or/8-15
17. animal/ not (human/ and animal/)
18. 7 or 16
19. 18 not 17

Für Depression wird die Suchmaske der Depression Group verwendet und für Kognition wiederum die dieser Cochrane Gruppe.

Danach wurden die Suchergebnisse für die jeweiligen klinisch wichtigen Erkrankungen (Herz, Depression...) oder Symptome geordnet:

Systematische Übersicht vorhanden oder nicht?
Qualitativ ausreichende RCTs vorhanden oder nicht?
Evidenz aus Beobachtungsstudien, prospektiven Kohorten vorhanden oder nicht?
Evidenz aus Fall-Kontrollstudien vorhanden oder nicht?
Evidenz aus Expertenmitteilungen vorhanden oder nicht?
Die Evidenzhierarchie wird nochmals an der Spitze der Pyramide geordnet in:
Beste systematische Übersicht(en) zum Thema, Qualität beurteilt
Systematische Übersichten, Qualität beurteilt, aber mit "Mängeln"
Systematische Übersichten aus nicht Qualität beurteilten Quellen
Nach gleicher Suchstrategie wurde gefragt, was ist die Evidenz aus der Forschung zur Theorie der Wirkung von Östrogenen und / oder Gestagenen auf die jeweiligen Organsysteme (z.B. Gehirn...)?

Aus dem Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studientypen soll geklärt werden, ob konträre Aussagen zur HRT vorliegen und wie konträre Aussagen zur HRT zustande kommen.

Da der „Meinungswandel“ (extrem nützlich - schädlich) zur HRT in das Jahr 1998 und danach zu datieren ist, wurde die beste Evidenz zu den obigen Punkten vor 1998 und nach 1998 verglichen. Die Qualitätsbeurteilung der unterschiedlichen Studien (und -typen) berücksichtigt das Quorum Statement für Übersichtsarbeiten (**159** www.cochrane.de) und die revidierten Ausführungen der Consort - Gruppe (**35**) für RCTs.

Tabelle 5: Schema zur Darstellung der Wirkung der HRT auf die Organsysteme/Symptome

1. Definition/Problemdarstellung
2. Darstellung der Evidenz aus der Theorie
3. Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT
3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?
3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?
3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Am Ende soll die Archivierung so aussehen, dass für jeden klinischen Endpunkt klar dargestellt ist, wie sicher die Aussage für einen Nutzen oder Schaden der HRT ist und wie groß der klinische Effekt ist (Tabelle 5, Punkt 3.3).

4. Kardiovaskuläre Erkrankungen

4.1 Definition/Problemdarstellung

In Anlehnung an die Cochrane Collaboration wird der Terminus CVD (= Cardio Vascular Diseases) verwendet, der folgende Organsysteme und deren Veränderungen einschließt:

- Das Herz und die Herzkranzgefäße mit den Krankheitsfolgen Infarkt, Angina Pectoris und "Herzmuskelschwäche" (Herzinsuffizienz)
- Die zum Gehirn führenden Gefäße mit den Krankheitsfolgen Schlaganfall, Durchblutungsstörung des Gehirns
- Die restlichen Gefäße des Körpers, inklusive Bluthochdruck, mit den Krankheitsfolgen Verschlusskrankheit = "Schaufensterkrankheit", Thrombose und Lungenembolie

Thrombose und Lungenembolie werden isoliert in Punkt 5 besprochen.

4.2 Die Evidenz aus der Forschung

Östrogene können an vielen Organsystemen wirken, Rezeptoren sind nachgewiesen. Hypothesen postulieren einen Genpolymorphismus, über den die Struktur von Estrogenrezeptoren verändert werden soll, was zu ganz individuellen Antworten führt. Auch die Genmodulation durch Steroidhormone beruht auf ähnlichen Postulaten. Beispiele des molekularen Mechanismus der Östrogen-behandlung sind in Abbildung 1 in Anlehnung an Herrington und Howard dargestellt (**76**).

Koaktivatoren („coactivators“) oder Korepressoren können an den Ligand-(Estrogen)-Rezeptorkomplex binden, der wiederum an DNA Sequenzen von Regulationsstellen („Estrogen response elements“) von östrogensensiblen Genen bindet. 500 oder mehr Gene sind involviert. Proteine, die von einigen dieser Gene induziert werden, sollen an der Pathogenese der Erkrankung von Herzkranzgefäßen entscheidend beteiligt sein.

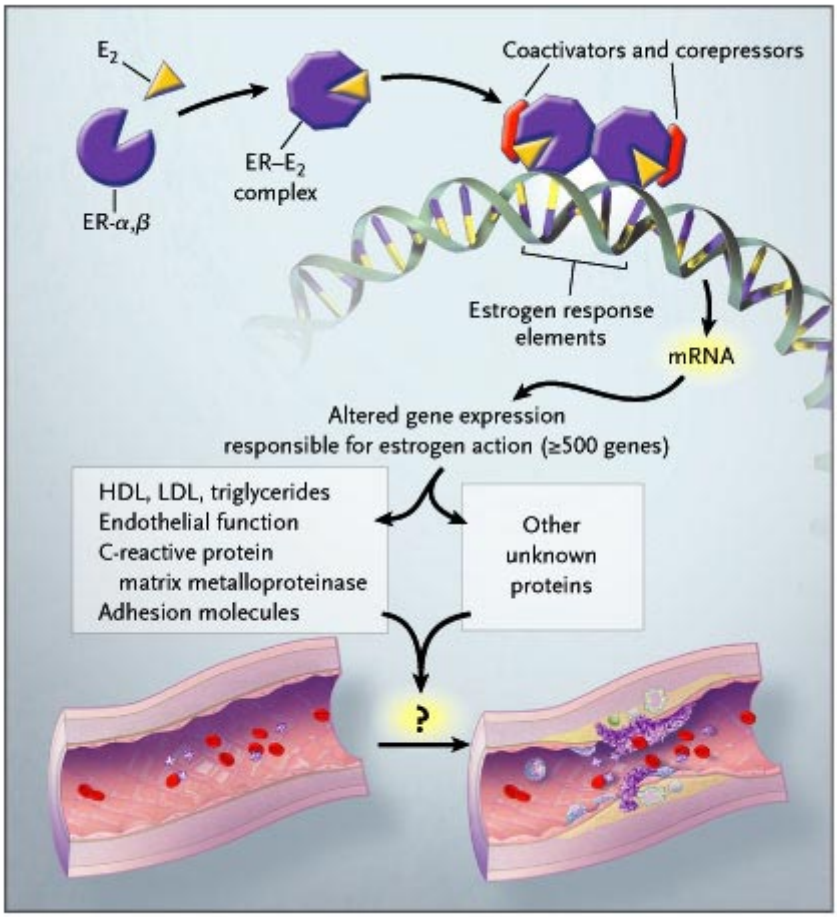

Abbildung 1: Wirkhypothese der Östrogene auf das Herz - Kreislaufsystem nach Herrington und Howard (76).

Legende: E2 = Östradiol ; ER = Östrogenrezeptor,
HDL / LDL= High/Low Density Lipoprotein
mRNA = Boten Ribonukleinsäure

4.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

4.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Konsistent finden über 30 case-control Studien und prospektive Kohorten eine Risikoreduktion für koronare Herzerkrankung durch HRT von 30% (Primärprävention). Große Beobachtungsstudien (OS = Observational Studies) belegen für Östrogene eine Reduktion der koronaren Ereignisse um 30 bis 50 Prozent (**184, 23, 57**). Für bereits am Herzen Erkrankte wurde der Schutzeffekt der Hormone zumindest ähnlich hoch bestimmt, eventuell höher. 1998 schrieb Barrett-Connor

(**14**) in einer Metaanalyse der veröffentlichten Studien von einem 30% Nettobenefit von Anwendern der HRT: "the summary relative risk for CHD was 0.70 (30% protection) in women who ever used estrogen (presumed to be primarily unopposed estrogen) and 0.66 (34% protection) in women who used estrogen plus a progestin." Der Gewinn ist, so Frau Connor, für Frauen mit etablierter Herzerkrankung noch größer.

In den deutschsprachigen Publikationen wurden bis ins Jahr 2000 die Zusammenhänge von Herz - Kreislaufsystem, Östrogenen / Gelbkörperhormon und Hormonmangel in der Postmenopause folgendermaßen gesehen (Göretz-lehner und Lauritzen, **56**, S. 374): "... Das Herz - Kreislauf - Mortalitätsrisiko nimmt nach Einnahme von Östrogenen bemerkenswert ab (relatives Risiko 0,3). Die Risikofaktoren Alter, Rauchen, Blutdruck und Lipidspiegel verändern das relative Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauferkrankungen bei Östrogenanwenderinnen nicht wesentlich." ".... Angina Pectoris und ein überstandener Herzinfarkt stellen ebenso wie der Zustand nach Herzklappenersatz, Bypass - Operation oder Sinusvenen-thrombose keine Kontraindikation sondern eine Indikation für natürliche Östrogene dar."

Auf Seite 373 des Buches (**56**) wird zum Herz - Kreislauf System geschrieben: "Die Differenzierung der Herz - Kreislauf Veränderungen in mehr altersbedingte und nur durch Östrogenmangel bedingte Komponenten ist sehr schwierig und proble-matisch. Im Gegensatz zum Manne treten Herzinfarkte bei Frauen erst nach dem 45. Lebensjahr vermehrt auf und erst vom 50. Lebensjahr an, also nach der Menopause, steigt das Neuerkrankungsrisiko merklich. Die Letalität eines Herz-infarktes innerhalb von 28 Tagen nach dem Ereignis ist bei Frauen vor dem 44. Lebensjahr gering, da Herzinfarkte in dieser Altersklasse sehr selten auftreten und eine günstige Kurzzeitprognose haben.

Diese Unterschiede beruhen auf der niedrigen Prävalenz von Risikofaktoren bei Frauen. Vor der Menopause sind als Folge der Schutzwirkung von Estradiol die

Risikolipide, also Cholesterol, Low Density Lipoproteins (LDL), Apoprotein B, bei Frauen niedriger und die günstigen, also High Density Lipoproteins (HDL), besonders HDL, sowie Apoprotein A, höher als bei Männern. In der Postmenopause sind nach Fortfall der Schutzwirkung der Östrogene bei Frauen Gesamtcholesterine, Triglyzeride, LDL Cholesterol und Apo B signifikant erhöht, während HDL und Apo A1 statistisch nicht zu sichernd abfallen. Damit nimmt die Schutzfunktion für das Herz ab. Nicht ganz eindeutig geklärt ist bisher, ob die frühe Menopause und eine langdauernde Amenorrhoe als Risikofaktor für ischiämische Herzerkrankungen wirksam werden. Dies ist aber in Extremfällen anzunehmen. Das Risiko, nach bilateraler Oophorektomie an Herz - Kreislauf Zwischenfällen (Herzinfarkt, Hirnblutung) zu erkranken, ist bei Frauen nach Östrogensubstitution vermindert (Rain et al1981, so in **56** zitiert). Das Herz - Kreislauf Mortalitätsrisiko nimmt nach Einnahme von Östrogenen beachtenswert ab (relatives Risiko 0,3). Die Risikofaktoren Alter, Rauchen, Blutdruck und Lipidspiegel verändern das relative Mortalitätsrisiko für Herz - Kreislauf Erkrankungen bei Östrogenanwenderinnen nicht wesentlich. Dies zeigt, wie wirksam der Schutz durch Östrogene auf die Blutgefäße bezüglich Atheroskleroseprophylaxe ist. Östrogene reduzieren die Mortalitätsrate für den Herzinfarkt erheblich, wobei Dosis und Dauer der Östrogeneinnahme nicht entscheidend für die Risikominderung sind.

Angina Pectoris und ein überstandener Herzinfarkt stellen ebenso wie der Zustand nach Herzklappenersatz, Bypass Operation oder Sinusvenenthrombose keine Kontraindikation sondern eine Indikation für natürliche Östrogene dar. Durch Gestagenzusatz zu den Östrogenen kann der protektive Effekt der Östrogene für die ischämischen Herzerkrankungen abnehmen. Während Östrogene dosisabhängig zu einem Anstieg von HDL und Apo A, bei gleichzeitiger Reduzierung von LDL führen, bedingen bestimmte Gestagene, insbesondere 19 Nortestosteron Derivate, einen entgegengesetzten Effekt; eine Zunahme von LDL, des LDL/HDL Quotienten und eine Abnahme von HDL, speziell HDLC sowie Apo A. Alle diese Veränderungen sind abhängig von der Art des Gestagens und von seiner Dosierung. Es ist daher zu empfehlen, wenn Gestagene zusätzlich zum Östrogen

langzeitig gegeben werden, Progesteron Derivate (Medroxyprogesteronacetat, Chlormadinonacetat, Medrogeston, Dydrogesteron, Cyproteronacetat) in nicht zu hoher Dosis zu verwenden, da diese in therapeutischen Dosen die Lipide nicht deutlich negativ beeinflussen."

4.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?

Bei der Literatursuche findet sich 1985 in einem Heft des New England Journal of Medicine die Publikation von zwei in den Ergebnissen völlig konträren Beobachtungsstudien (**183, 210**). Frauen, die die postmenopausale Ersatztherapie (HRT, hormone-replacement therapy) durchführten, hatten einmal die Hälfte des Risikos von Nichtanwendern und in der anderen Studie das doppelte Risiko an Herz - Kreislauf Erkrankungen. In beiden Studien war das relative Risiko statistisch signifikant von 1,0 (kein Effekt) differierend. Im Editorial schrieb Bailor, dass beide Studien qualitativ vergleichbar gut erschienen (**10**): "These results seemed to be in serious conflict, although each study taken alone looked sound. Differences in the drugs used, the groups of patients studied, the outcomes ascertained, did not seem nearly great enough to account for the widely differing results."

1997 erschien die Übersicht von Hemminki (**70**). Die Literatursuche erfasste eine Datenbank (Medline ab 1989 bis November 1995) und Referenzlisten von nicht systematischen Reviews und von Büchern. Die Sprachen waren auf Englisch, deutsch, finnisch und die aus Skandinavien begrenzt. 22 Studien, die HRT mit Placebo, keiner Behandlung oder Vitamin- und Mineralsupplementation vergleichen, sind eingeschlossen (nicht nur klassische RCTs, Tab. 6); 4124 Patienten sind erfasst: Für kardiovaskuläre Krankheiten ergibt sich eine kalkulierte Odds Ratio von 1,39 (95% CI 0,48 bis 3,95) für HRT Anwender versus Nichtanwender.
Inklusive tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie beträgt das Odds 1,65 (0,65 bis 4,21).

Die Autoren erhielten von der Finnish Drug Agency die Erlaubnis, nicht veröffentlichte Zulassungsstudien (mit Placeboarm oder „no therapy“ bzw. Vitaminen oder

Mineralien) für HRT Medikamente zu analysieren (**71**): Sechs Studien kamen hinzu, die Evidenz wurde klarer (OR 1,78; 95% CI 0,84-4,63 im Vergleich zu 1,65 in der Erstanalyse). Die Analyse kam näher an 1, der Vergleich mit den p-Werten für einen vorausgesetzten Nutzen von 30 oder 50% von Verum ergab wiederum Signifikanz. Dies bedeutet, HRT kann keinen erheblichen Benefit für Herz - Kreislaufereignisse erreichen (Tabelle 7, p2). Von 200 Zulassungsstudien wurden Einflüsse auf Hormonparameter, Lipide, Blutdruck etc nachvollziehbar berichtet. Aber nur 4% der Studien berichteten über kardiovaskuläre Ereignisse; in der Regel mussten die Daten aus den Karteikarten oder Krankenblättern extrahiert werden (**71**).

Tabelle 7: Zahl der Frauen mit einem Ereignis in der Verum - und Kontroll – Gruppe (71)*

Ereignisse	Hormon	Kontrolle	Odds Ratio (95% CI)	P 1	P 2
kardiovaskulär und thromboembolisch	17	6	1,64 (0,65 bis 4,18)	0,04	0,01
kardiovaskulär	12	5	1,39 (0,48 bis 3,95)	0,10	0,03
thromboembolisch	5	1	2,89 (0,34 bis 24,78)	0,10	0,05
Phlebitis	21	17	0,71 (0,37 bis 1,35)	0,48	0,14
Brustkrebs	19	9	0,85 (0,38 bis 1,89)	NA	NA
Gebärmutterkrebs	2	2	0,58 (0,08 bis 4,10)	NA	NA
andere Karzinome	12	8	0,86 (0,35 bis 2,12)	NA	NA

*Zahl der Frauen in der HRT- und der Kontrollgruppe: 1818 und 1041.

P 1 = Wahrscheinlichkeit dieses Odds bei einem tatsächlichen Verum - Wert von 0,7.

P 2 = Wahrscheinlichkeit dieses Odds bei einem tatsächlichen Verum – Wert von 0,5.

NA = not applicable

Die WHI (**213**, Women's Health Initiative) ist der größte RCT zur Prävention von CVD mit HRT. Konjugierte equine Östrogene (CEE) und Medroxyprogesteron-acetat (MPA) wurden bei 8506 "gesunden" Frauen gegen Placebo (ungefähr gleiche Zahl) getestet. Das Durchschnittsalter lag bei 63,3 Jahren. Es wurde gezeigt, dass dieses Präparat zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen nicht geeignet ist. 0,625 mg CEE /d plus MPA 2,5 mg/d erhöht signifikant das Risiko für Herzinfarkt gegen Placebo (HR 1,29; 95% CI: 1,02-1,63). In Absolut-zahlen bedeutet dies: Pro 10.000 Frauen, die über 1 Jahr behandelt werden, treten 7 zusätzliche Myokardinfarkte auf. Der Effekt ist aber nicht in allen 5,2 Jahren der Studie nachweisbar, sondern hauptsächlich auf das erste Jahr beschränkt. Für Schlaganfall ist das Risiko während der gesamten 5 Jahre signifikant höher (HR 1,41; 95% CI: 1,07 - 1,85). In Absolutzahlen sind es 8 zusätzliche Schlaganfälle pro 10.000 Frauen und Jahr. Die Studie wurde im Juli 2002 vorzeitig beendet.

Im Februar 2004 ist auch der Arm der WHI mit Östrogenmonotherapie durch das National Institutes of Health beendet worden (**191**): Von 10 739 postmeno-pausalen Frauen (50 bis 79 Jahre, Z.n. Hysterektomie) im Östrogenmono - Arm der WHI erhielten 5310 je 0.625 mg/d CEE und 5429 Placebo. Man erreicht eine Nachbeobachtung von 6,8 Jahren bei 94,8% der Studienpopulation. Die primären Endpunkte der Studie waren Brustkrebsrisiko und Prävention der koronaren Herz-krankheit. Die Empfehlung zur Studienbeendung wurde ausgesprochen, da der projektierte Nettobenefit für KHK (20% aus Beobachtungsstudien) nicht mehr zu erreichen war: "After careful consideration of the data, NIH has concluded that with an average of nearly 7 years of follow-up completed, estrogen alone does not appear to affect (either increase or decrease) heart disease, a key question of the study. At the same time, estrogen alone appears to increase the risk of stroke and decrease the risk of hip fracture. It has not increased the risk of breast cancer during the time period of the study."

Die Risikozunahme für Schlaganfall unter Verum ist dabei gleich hoch (8 Fälle mehr pro Jahr bei 10.000 Frauen) wie in der WHI-Kombistudie (mit „Gestagen“ = MPA).

Es traten 49 Fälle von koronarer Herzkrankheit pro 10.000 Frauenjahre bei Verum (CEE) und 54 Fälle bei Placebo auf (HR 0,91 bei Verum versus Placebo). Bei Verum waren dies bezogen auf 5310 Frauen und 7 Jahre Laufzeit 376 Fälle von koronarer Herzkrankheit. Eine Zunahme des Brustkrebsrisikos war nicht gegeben ("... patients taking CEE had a 23% lower rate compared with patients taking placebo, but this comparison narrowly missed significance, P = ,06").

Es ergab sich für CEE ein signifikant um 39% erhöhtes Risiko für Schlaganfall (276 Fälle) und ein um 39% signifikant erniedrigtes Risiko für Frakturen im Hüftbereich (102 Fälle). Dies bedeutet 12 zusätzliche Fälle von Schlaganfall pro 10.000 Frauenjahre und 6 Fälle von Hüftfraktur weniger. Östrogene zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Lungenembolie (85 Fälle) und auf Darmkrebs (119 Fälle). Thrombosen sind erhöht. Auf der Basis dieses großen RCTs ist für die Gabe von 0,625 mg CEE bis zu 7 Jahren eine sichere Datenlage zur Beratung von Patienten gegeben: Die Datenlage und die ableitbaren Empfehlungen sind vom Vorsitzenden der WHI Steering Committee writing group, Anderson, formuliert worden (Tabelle 8):

Tabelle 8: Evidenz für 0,625 mg CEE (equine Östrogene) bis zu 7 Jahren (191)

Kein Nutzen zur Prävention chronischer Erkrankungen, wie CVD
Zunahme des Risikos für Schlaganfall
Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs
Kein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen
Kein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome
Keine statistisch belegbare Zunahme an Lungenembolien
Signifikanter Nutzen zur Prävention von Frakturen im Hüftbereich

Legende: CVD = CARDIO VASCULAR DISEASES

Der einzige RCT, der für HRT in der Prävention in der frühen Postmenopause Vorteile zumindest auf einen Surrogatparameter sieht, ist EPAT (**78**). Es ist ein RCT über 2 Jahre Laufzeit zur Atherosklerose Progression bei 222 postmenopausalen Frauen (> 45 J.) ohne CVD und mit LDL - Cholesterin von 3,37 mmol/L (130 mg/dL) oder mehr. Die Randomisierung erfolgte auf mikronisiertes 17-ß-Östradiol (1 mg/d) oder Placebo (Diätberatung für alle; bei LDL-Cholesterol > 4,15 mmol/L (160 mg/dL) wurden zusätzlich Lipidsenker gegeben). Die Veränderungen der Dicke der Intima - Media der rechten distalen A. Carotis communis wurden sonografisch am Studienbeginn und alle 6 Monate danach erfasst (computer image processed B-mode ultrasonograms). Die Werte von 199 Patientinnen wurden ausgewertet. Gegen Placebo hatten die Pat. mit Östrogentherapie eine signifikant niedrigere Progression der Wanddicke: "Women on estrogen therapy saw their atherosclerosis rate decrease by .0017 millimeters (mm) per year over two years, while artery wall thickness increased by .0036 mm per year over two years in women who took a placebo." In der Gruppe ohne Lipidsenker (n = 77) war der Unterschied zu Placebo 0,0147 mm/J (CI: 0,0055 - 0,0240; P = 0,002). Die Zunahme von 0,033 mm pro Jahr wird mit einem 2-3 fach erhöhten Risiko für CVD - Ereignisse verbunden, ebenso eine Ausgangsdicke von über 0,8 mm (Evidenz nicht aus RCTs). In der Gruppe mit Lipidsenkern führte die E2 - Gabe zu keiner weiteren signifikanten Senkung der Werte (n = 122; P > 0,2).

FAZIT: Auf der Basis von RCTs (Evidenzklasse I b, Empfehlungsgrad A) ist ein Nettobenefit von 20% oder mehr für die Primärprävention der koronaren Herzerkrankung bei postmenopausalen Frauen aller Altersstufen auszuschließen. In HERS (**58, 180, 181**) erhielten 2763 postmenopausale Frauen (durchschnittlich 67 Jahre) mit koronarer Herzerkrankung über 4,1 Jahre konjugierte equine Östrogene (0,625 mg plus Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg; n = 1380) oder Placebo (n = 1383). Hysterektomie und belastete Anamnese für Thrombose waren Ausschlusskriterien. Primärer Endpunkt war Myokardinfarkt. Es bestand kein Unterschied zwischen Placebo und konjugierten Östrogenen plus MPA. Ein nichttödlicher Infarkt oder ein kardial bedingter Tod während der 4 Jahre wurde bei 172 von fast

1400 Frauen in der Verumgruppe und 176 Probanden der Placebogruppe registriert. Darüber hinaus fand sich in der Therapiegruppe im ersten Jahr ein erhöhtes Risiko 1,4% (first year excess). Die in Kohortanalysen beschriebenen Veränderungen der Lipidparameter wurden bestätigt: Abnahme von LDL Cholesterol (14%), Zunahme von HDL (8%), Zunahme der Triglyzeride (10 %). Periphere arterielle Komplikationen waren nicht unterschiedlich: 99 Pat. nach Verum versus 114 nach Placebo. Das Risiko pro Jahr beträgt knapp 3%. Hypertonie, Diabetes, Gewicht, Rauchen sind die dominanten Risiken.

Das Risiko für Schlaganfall und TIA wird von der HRT nicht signifikant beeinflusst. Die dominanten Risiken sind Alter, Hypertonie, Diabetes, Gewicht, Rauchen und invers der BMI. In der HRT - Gruppe ist das Risiko für Thromboembolie 2,7 fach höher (34 versus 13 bei Placebo in 4,1 J.). Frakturen der unteren Extremität, Krebs, Operationen und Hospitalisierung erhöhen das Risiko für Thrombose in HERS signifikant (bis Faktor 6 gegenüber HRT), Aspirin senkt das Risiko.

Das Risiko für Gallenblasenoperation war in der HRT Gruppe höher (marginale Signifikanz, RR um 38 % bei Verum höher). Pro 185 Frauen unter HRT wird eine zusätzliche Gallensteinoperation induziert. In HERS II (6,8 Jahre Beobachtung, kein RCT; n = 2321 Frauen, 93 Prozent aller Teilnehmer von HERS, die noch am Leben waren) haben Anwender ein drei mal so hohes Risiko wie Nichtanwender (**58**).
Die Ergebnisse der offenen Phase von HERS (**87**, 6,8 Jahre Beobachtungszeit) bestätigen die 2000 publizierten Resultate von HERS I (**58**), dass konjugierte equine Östrogene (0,625 mg CEE) plus Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg MPA) keinen Nutzen in der Sekundärprävention der Koronarerkrankung und generell der Herz - Kreislauf Erkrankungen (CVD) haben. Die Pilotstudie der Women's Hormone Intervention Secondary Prevention (WHISP, n = 100) hat den Exzess an "Herzereignissen" bei Verum (1,4% first year excess, **23**) nicht gefunden (**34**). Hier wurden 1mg 17 ß Östradiol und 0,5 mg NETA (Norethisteronacetat) bei Frauen nach Infarkt oder bei instabiler Angina Pectoris gegeben.

Die im März 2000 präsentierte Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA, **75**) Studie mit einer Beobachtungszeit von 3,2 Jahren fand bei 309 postmenopausalen Frauen mit angiografisch verifizierten Gefäßveränderungen am Herzen keinen kardioprotektiven Effekt der HRT (equine Östrogene allein oder plus MPA gegen Placebo). Es bestand kein Unterschied in neu auftretenden Läsionen und im Durchmesser der Stenosen zu Placebo.

Die Schwesterstudie von EPAT, die WELL-HART Studie (**79**), findet bei im Durchschnitt 63,5± 6,5 Jahre alten Frauen mit koronarer Lumeneinengung einen Nulleffekt von 1 mg 17ß-Estradiol, auch in Kombination mit 5 mg MPA über 12 Tage gegen Placebo (n = 169 Studienbeender nach 3,3 Jahren; Aussteiger: n = 22 & 20 für Verum, n = 15 für Placebo). Als Erklärung wurde angegeben, dass die Gefäße bei etablierter Erkrankung insensibel auf Östrogene sind. In der EWA Studie (**143**) sind bei 118 Frauen mit angiographischen Herzgefäßveränderungen, die Placebo oder transdermal appliziertes 17-beta Östradiol (kontinuierlich) und zyklisch alle 3 Monate MPA für 14 Tage erhielten, nach einem Jahr keine zusätzlichen signifikanten Lipidveränderungen (ein Großteil der Patienten nahm Statine) festgestellt worden.

WAVE (**204** Women's Angiographic Vitamin and Estrogen) randomisiert 423 postmenopausale Frauen aus 7 US Zentren auf 0,625 mg/d CEE (plus 2.5 mg/d MPA) oder Placebo und 800 IU Vitamin E plus 1000 mg of Vitamin C oder Placebo. Eingangskriterium ist eine Lumeneinengung der Koronarien von mindestens 15 %. Die mittlere Beobachtungsdauer liegt bei fast 3 Jahren. Wie in ERA ist kein Benefit zu verifizieren: "Death, nonfatal MI, or stroke occurred in 26 HRT patients vs 15 HRT controls (HR, 1.9; 95% CI, 0.97-3.6) and in 26 vitamin patients and 18 vitamin controls (HR, 1.5; 95% CI, 0.80-2.9). There was no interaction between the 2 treatment interventions." Den besten Verlauf hatten die Patienten unter Doppelplacebo: "With intention to treat analysis, mortality was lowest in the double placebo group (1.8%), highest in the group receiving both active treatments (9.3%), and intermediate in the HRT and vitamin only groups (3.9% and

5.7%, respectively; P=0.08 for general association). All cause mortality was significantly higher in women assigned to antioxidant vitamins compared with vitamin placebo (hazard ratio=2.8; 95% confidence interval 1.1 to 7.2; P=0.047)." Akute Hormontherapie reduziert nicht die Ischämie (**176**). Fast 300 Frauen (69,7 J.) mit instabiler Angina Pectoris erhielten Estrogene zusätzlich zu der antiarrhythmischen Standardbehandlung: "The primary end point was the number of ambulatory electrocardiographic ischemic events over the first 48 h. Clinical events were also determined over six months of follow-up. Electrocardiographic ischemia did not differ among the three randomized groups."

ESPRIT (**188**, oEStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial) randomisiert 1017 postmenopausale Frauen von 50 bis 69 nach dem ersten Herzinfarkt auf 2 mg Östradiolvalerat oder Placebo bei einer Laufzeit von 2 Jahren. Die Compliance ist niedrig (zuungunsten von Verum): Nach 3 Monaten waren 26 % non compliant, 47 % nach 24 Monaten (Placebo 23 und 37 %). Blutung war der Hauptgrund. Bei einer (intention to treat) Auswertung fand sich für Östrogene kein positiver Effekt auf die primären Endpunkte Reinfarkt, kardialer Tod und Gesamtmortalität.

Women's Estrogen for Stroke Trial (**200,** WEST) ist ein RCT zur Sekundärprävention cerebrovaskulärer Erkrankungen: 664 postmenopausale Frauen (71 Jahre) nach Schlaganfall (ischämisch) erhielten Placebo oder 1 mg Estradiol-17ß pro Tag. Nach 2,8 Jahren war kein therapeutischer Effekt zu finden. 99 v. 93 Schlaganfälle oder Todesfälle. Der fatale Ausgang war in der Östrogengruppe erhöht (RR 2,9. 95 % CI: 0,9 - 9,0).

Auf der Basis von RCTs (Evidenzklasse I b, Empfehlungsgrad A) ist ein Benefit für die Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung bei postmenopausalen Frauen aller Altersstufen auszuschließen.

Wie kommen die konträren Aussagen zustande?

A: Bei der Evidenzgewinnung aus Beobachtungsstudien wurden die Vorgaben der Epidemiologie bezüglich der Systematik nicht beachtet (**147**). Ergebnisse einer systematischen Literatursuche sind von damals nicht publiziert. Die in der Methodik beschriebene und geforderte systematische Suche nach Literatur ist in den Übersichten (z.B. **14**) nicht transparent nachvollziehbar. Nach unpublizierten Studien wurde nicht gesucht. Es sind nicht alle Beobachtungsstudien erfasst und nicht alle haben den positiven Effekt der Östrogengabe gefunden. Studien mit negativem Ergebnis sind nicht erwähnt (**210**).

B: Es gab vor 1997 bereits Studien einer zuverlässigeren Evidenzklasse, RCTs (**70, 71,** Evidenzklasse I b).

C: Die großen RCTs ab 1998 haben zusätzliches abgesichertes Wissen zur Wirkung der HRT auf die Prävention oder Therapie der Herz - Kreislauferkrankungen gebracht. Sie haben eindeutig belegt, dass die untersuchten HRT Präparate die klinische oder anatomische Progression der etablierten Koronarerkrankung weder verzögern, noch kardiovaskulären Ereignissen bei gesunden Frauen vorbeugen. Es wird Evidenzklasse I erreicht. Auch in der Sekundärprävention ist eine Wirkung, wie sie Beobachtungsstudien darlegten, sicher auszuschließen.

D: Bei den „Positivstudien“ wurden nicht durchgehend gesundheitsrelevante Endpunkte untersucht, sondern Schlüsse aus Veränderungen von Surrogatparametern gezogen. HRT senkt generell die Serumspiegel der low-density Lipoproteine (LDL)- Cholesterolfraktion und erhöht die der HDL (high-density lipoprotein)-Cholesterolfraktion.

4.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Es ist heute sicher belegt (Evidenzklasse I), dass es keine Wirkung der HRT in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen gibt, die klinisch relevant ist. Ein großer klinischer Effekt ist auch für die Zukunft und für Subgruppen wie perimenopausale oder früh postmenopausale Frauen auszuschließen. „Gesunden postmenopausalen Frauen“ ist zu sagen, dass von der HRT keine protektive Wirkung auf CVD erwartet werden darf.
In der Beratung von Risikopatienten für CVD hat der postmenopausale Hormonersatz keine Evidenzbasierte Bedeutung.

Bewiesen wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen (Evidenzklasse I) ist die Kombination der 6 Maßnahmen Sport, Diät, Aspirin, Statin, "Blutdrucksenker" und Folsäure (**208**).

5.Thrombose, Lungenembolie

5.1 Definition/Problemdarstellung

Thrombose und Embolie sind bei Frauen im Alter unter 40 Jahren selten. Eine letale Lungenembolie tritt in weniger als 1% der Fälle von Thrombose und Embolie ein. Das Alter und der Menopausenstatus per se tragen zu einer Risikoerhöhung bei. Diese Risikozunahme kann höher sein als die durch Anwendung der HRT (**47, 126, 141**).

5.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Es existiert eine Vielzahl von Einzeleinflüssen, die bei unterschiedlichen Applikationsformen (orale, transdermale HRT) auch noch unterschiedlich sind. Es ist nicht möglich, von Veränderungen von Einzelfaktoren (Surrogatparametern) auf die Thrombosegefährdung zu schließen. Eine Thrombosebegünstigung erscheint möglich durch Zunahme der Faktoren VII und IX, von C-reaktivem Protein, durch APC Resistenz, durch vermindertes Antithrombin, Protein C und S. Ein protektiver Effekt der HRT erscheint durch Abnahme des Blutdrucks, durch Lipidveränderungen, Rückgang von Fibrinogen etc gegeben (**47, 126, 141**).

5.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

5.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Die Suche in den Datenbanken findet nur wenige RCTs. Die Aussagen der Ära vor den großen RCTs (vor HERS 1998 und WHI 2002) und die in den Jahren danach, kommen zu vergleichbaren Resultaten.

Die gefundenen Übersichten (**47, 126, 141**) kommen auch zu übereinstimmenden Ergebnissen. Bei Douketis et al. (**47**) ist die Literatursuche auf Medline und current contents beschränkt. Nur 3 RCTs konnten insgesamt berücksichtigt werden, der Rest waren Kohortanalysen und Fall - Kontroll Studien. Die wenigen RCTs, die gefunden werden, reichen nicht für Evidenz der Klasse I. Die Übersicht von Oger et al (**141**) erweitert die Evidenz nicht, die Studien haben keine höhere Qualität.

Die Ergebnisse sind gleich. Die jüngste Metaanalyse von Miller et al aus dem Jahre 2002 (**126**) verfügt über keine bessere Evidenzbasis (3 RCTs, 1 Kohorte und 8 Fall - Kontroll Studien).

Übereinstimmend werden in RCTs und Kohortanalysen folgende Ergebnisse gefunden: Thromboembolie und Schlaganfall bei Frauen im „Pillenalter“ sind selten. Das Basisrisiko beträgt bei Nichtanwendern einen Schlaganfall auf ca. 200.000 Frauenjahre. Zwei Thromboembolien pro 10.000 Frauenjahre sind zu erwarten, eine letale Lungenembolie tritt nur in ca. 0,4 % der Fälle auf. Der Postmenopausenstatus per se ist mit einer Verdopplung kardiovaskulärer Erkrankungen und Komplikationen verbunden. In Absolutzahlen bedingt HRT pro Jahr 1,5 zusätzliche thromboembolische Erscheinungen, bezogen auf 10.000 Anwender (**126**).

Die Zahlen der WHI (**213**, RCT mit CEE + MPA bei 8506 "gesunden" Frauen zur Primärprävention, Durchschnittsalter: 63,3 J) sind höher: Verum erhöht signifikant das Risiko für Lungenembolie (hazard ratio HR 2,13; 95% CI: 1,39 - 3,25). In Absolutzahlen bedeutet dies: Pro 10.000 Frauen, die über 1 Jahr behandelt werden, treten 8 zusätzliche Fälle von Lungenembolie auf. Dies gilt in jedem der 5,2 Jahre Dauer. Die Angaben sind Mindestrisiken für "gesunde" postmenopausale Frauen (ohne klinisch verifizierbare Vorbelastung) mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Evidenzklasse I b).

Zur Sekundärprävention im Z.n. Thrombose existiert Evidenz aus RCTs. Die Arbeitsgruppe um Høibraaten et al (**83**) publizierte die Ergebnisse von EVTET: 140 Frauen i. Z. n. Thrombose erhielten HRT (2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat pro die) oder Placebo. 8 Rezidive (10,7 %) in der HRT Gruppe traten auf, nach Placebo 1 (2,3 %). Alle Rezidive unter HRT traten in den ersten 9 Monaten ein. Die Studie wurde vorzeitig beendet. Auch bei oral gegebenem 17beta - Östradiol ist gegen Placebo eine Zunahme der APC Resistenz (aktiviertes Protein C) signifikant (**153**). Die Übersicht von Acs et al (**1**) erweitert die Evidenz nicht, da aktuelle RCTs nicht berücksichtigt sind.

Konjugierte equine Estrogene (CEE) ohne Gestagenzusatz (Östrogenmonoarm der WHI, **191**) führen zu mehr thromboembolischen Ereignissen, pro 10 000 Frauenjahre sind das 28 Ereignisse unter Verum versus 21 unter Placebo (33% Zunahme). Aber nur die Zunahme der tiefen Beinvenenthrombose erreichte Signifikanz (p = 0,03), nicht der Unterschied in den Fällen von Lungenembolie (1,34, 95% CI: 0,87-2,06).

Eine Studie (**173**, Multizenter, 1999-2002, 155 Fälle mit idiopathischer VTE, davon 92 mit Lungenembolie, wurden mit 381 matched controls verglichen) findet keine Risikoerhöhung für transdermale Östrogene, aber die bekannte Risikoerhöhung für orale Applikation.

5.3.2 Liegen konträre Aussagen vor?

Nein, die Beobachtungsstudien und die RCTs kommen zu vergeichbaren Resultaten.

5.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation", Härte der Evidenz)

HRT erhöht das Thromboserisiko (Evidenzklasse I). „Gesunde" Frauen müssen ihr altersabhängiges Basisrisiko kennen und in Absolutzahlen die Zunahme an Thrombosefällen durch den Hormonersatz.

Patienten im Z. n. Thrombose erhöhen durch HRT signifikant ihr Risiko der Rethrombose. Bei diesen Frauen scheint die Hormongabe a priori (ohne Zusatzmaßnahmen, von Gewichtsreduktion bis Antikoagulation) nicht vertretbar, wobei die Datenlage unsicherer ist (Evidenzklasse I b/II).

6. Depression

6.1 Definition/Problemdarstellung

Depressionen treten in den Wechseljahren und in der späteren Postmenopause nicht gehäuft auf. Die Abgrenzung der depressiven Verstimmung gegen die etablierten Depressionen erfordert den Fachmann und das strukturierte Interview. Depressive Verstimmung ist ein Symptom, das in der frühen Postmenopause und bereits in der Perimenopause häufiger auftritt und auch klinische Relevanz erreicht (Quelle mehrere systematische Übersichten bei Cochrane, u.a. **218**, Übersicht bei Clinical Evidence = www.clinicalevidence.com).

6.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie:

Für Östrogene, für Progesteron und auch für Testosteron wird postuliert, dass sie eine Rolle in der Regulation der Stimmung und des Wohlbefindens spielen. Östrogene hemmen MAO (Monoaminoxidase) und damit den Abbau von Norepinephrin und Serotonin. Daraus resultiert eine Zunahme der Konzentration und indirekt Wirkung der beiden Substanzen, die mit der Stimmung in Zusammenhang stehen (**27**). Progesteron hat den gegenteiligen Effekt (**116**).

Allopregnanolon (ein Metabolit des Progesterons) ist ein potentes neuroaktives Steroid, das u.a. die Rezeptoren von g-Aminobuttersäure (GABA) beeinflusst und anxiolytische Aktivitäten hat (**120**).

Die Stimmungsverbesserung durch Östrogene wird generell angenommen und scheint auch belegt. Lehrbücher führen dies aus. Übersetzt aus dem Buch von Henderson (**73**) aus dem Jahre 2000: Es ist beschrieben, dass Östrogenersatz in den Wechseljahren das Ausmaß der Ängste vermindert und die Stimmung und das geistige Wohlbefinden verbessert. Unklar sind die klinische Auswirkung und die Effektgröße.

6.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

6.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Bei der systematischen Literatursuche bis 2004 finden sich nur wenige RCTs und andere gut konzipierte Studien. Bis ins Jahr 2002 gibt es nur eine Übersicht, die qualitätsgeprüft ist (**218**, aus dem Jahre 1997). 26 Studien mit einer Form der Randomisierung und einer Dauer bis zu 2 Jahren sind erfasst. Konjugierte equine Östrogene und Norethisteron dominieren. Die Literatur wurde bis 1996 gesucht, nicht publizierte Studien sind nicht erfasst, keine Studien der Pharmaindustrie wurden angefragt, keine Handsuche ist erfolgt. Östrogene reduzieren signifikant depressive Verstimmungssymptome. 76% der behandelten Patienten haben einen niedrigeren Depressionsscore als die unbehandelten Kontrollen. Dieser Effekt wird als erheblich (''moderate to large'') eingeordnet. Androgene alleine oder in Kombination mit Östrogenen haben eine Wirkung, die als ''large'' einzustufen ist. Gestagene alleine oder in Kombination mit Östrogenen haben eine geringere Wirkung. Perimenopausale Frauen scheinen von der Östrogengabe mehr zu profitieren als postmenopausale. Das Fazit der Übersicht ist: Östrogene allein oder auch in Kombination mit Androgenen haben einen deutlich positiven Effekt auf die Stimmung. Besonders profitieren Frauen im Übergang in die Wechseljahre (perimenopausal).

Drei kontrollierte Studien mit kleiner Fallzahl und kurzer Beobachtungszeit haben Östrogene bei major und minor Depression untersucht (Stand: November 2004). Transdermales Östrogen (17-ß Estradiol) führte bei 80% von insgesamt 31 Frauen mit Depression (eingeteilt nach Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D und Center for Epidemiologic Studies, Depression Scale, CES-D) zum Response. In der Placebogruppe war die Ansprechrate 22% (**174**). Weitere 50 perimenopausale Frauen mit Depression (nach Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) erhielten transdermales Östrogen (**182**). Es fand sich eine 68% Remissionsrate in der Estradiolgruppe gegen 20% in der Placebogruppe. Die dritte Studie mit transdermalem Östrogen fand eine Remission der Depression (MADRS, Beck Depression Inventory, BDI und Clinical Global Impression, CGI

scale) bei 6 von 9 Frauen (66.7%) perimenopausal und 2 von 11 (18%) postmenopausal (**30**). Die Antworten auf den Depressionsskalen waren immer unabhängig von der Beseitigung vasomotorischer Symptome.

Zu den Gestagenen und zum Progesteron ist die Studienlage zu Depression und depressiver Symptomatik ähnlich unsicher. Die Studien berichten von einer Verschlechterung der Gemütslage bei Addition eines "Gestagens" zu Östrogenen (**218**, Zweifel. Evidenzklasse II). Längerfristige Studien ausreichender Qualität zum Einsatz von synthetischen Progesteronabkömmlingen oder von natürlichem Progesteron fehlen.

Nur wenige Studien haben die Wirkung von Testosteron auf die Stimmung bei Frauen untersucht (**41**). Testosteron wird vorwiegend mit Östrogenen zusammen gegeben. Es führt wohl zu besserem Wohlbefinden als Östrogenmonotherapie und hat einen stimmungsverbessernden Effekt, der höher als der von Östrogenen liegen dürfte (Evidenzklasse II, **218**). Die depressive Verstimmung soll in den angekündigten Cochrane Reviews mitanalysiert werden (**99, 111**). Die Möglichkeit, dass "Östrogene" die Wirkung von Fluoxetin augmentieren, wird untersucht (**115, 206**).

6.3.2 Liegen konträre Aussagen vor und wie kommen sie zu Stande?

Nein, eine Wirkung der HRT (auch mit Testosteron) auf Depressionen ist weder aus Beobachtungsstudien noch aus RCTs abzuleiten. Evidenz der Klasse I existiert nicht, da nicht genügend RCTs vorhanden sind. Dass die Aussagen den therapeutischen Effekt überschätzen (seltener unterschätzen), ist nicht auszuschließen. Unklar bleiben die klinische Auswirkung auf Depressionen (milde wie schwere) und die Effektgröße (wohl klein).

6.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Es gibt keine Evidenz der Klasse I, Depressionen (auch die postpartale) allein mit Hormonen zu behandeln. Bei Depressionen ist mit Antidepressiva oder Psycho-

therapie zu behandeln (Klasse I a). Es liegt theoretische Evidenz vor, dass Östrogene, Progesteron und auch Testosteron eine Rolle in der Regulation der Stimmung und des Wohlbefindens spielen. Bei depressiver Verstimmung liegt Evidenzklasse II für eine Wirkung der Substanzen, auch als Kombination vor (**218**).

7. Kognition

7.1 Definition/Problemdarstellung

Kognition meint "geistige Fitness", Gedächtnis, Merkfähigkeit und Erinnerungsvermögen, Lernfähigkeit und die Möglichkeit, sich über einen längeren Zeitraum zu konzentrieren. Demenz stört die Erinnerung, die Merkfähigkeit und das Denken, sodass die normalen Aktivitäten im Tagesablauf beeinträchtigt sind. Nachlassendes Gedächtnis oder eine Abnahme der Merkfähigkeit bedeuten noch lange nicht Demenz. Ca. 10% der über 65-Jährigen und die Hälfte der über 85-Jährigen haben eine Demenz in unterschiedlicher Ausprägung. Eine der häufigsten Formen der Demenz ist die Alzheimer Erkrankung. Die Bildung abnormaler Eiweißstrukturen führt zur Schädigung der Hirnzellen. Risikofaktoren aus dem Herzkreislaufbereich (Infarkt, "Schaufensterkrankheit", Thrombose....) erhöhen wie hoher Blutdruck das Risiko für Alzheimer.

Mit milder Kognitionsverminderung = mild cognitive impairment (MCI) wird ein Zustand bezeichnet, der als Durchgangsphase zwischen normalem Altern und Demenz gesehen wird. Eine Vielzahl von Menschen haben unterschiedlich ausgeprägte Schwächen der Kognition, die ihr Risiko erhöhen, später eine Demenz zu entwickeln. Das oberste Interesse muss die Vorbeugung (Prävention) sein; denn ist die Erkrankung "ausgebrochen", so gibt es bislang noch keine Heilung (**20**).

7.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie:

Experimentelle Befunde liefern überzeugende Evidenz für eine Beteiligung der Östrogene an der Stimmung und an kognitiven Funktionsabläufen. Die Estrogenrezeptorverteilung (ERalpha und ERbeta) im menschlichen Gehirn zeigen Präferenzstellen. ERalpha mRNA dominiert das Amygdale und den Hypothalamus, was für eine Östrogenmodulation autonomer, neuroendokriner und emotionaler Funktionen spricht. In einem Tiermodell der genetischen Depression sind gestörte 5-HT Rezeptor mRNA Spiegel, besonders im 5-HT(2A) Rezeptorsubtyp, durch Östrogengabe reversibel (**146**).

7.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

7.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Ungefähr 5 % der über 65 Jährigen und ca. 20 % der Menschen über 80 Jahre leiden unter Demenz (60 % M. Alzheimer). Vor 60 ist Demenz selten (**149**).

Beobachtungsstudien belegen einen erheblichen Effekt der HRT in der Primärprävention der Alzheimer Demenz (**81**). Die epidemiologischen Studien finden übereinstimmend, dass HRT signifikant vor der Entwicklung des M. Alzheimer schützt. Hogervorst (**181**): „Surprisingly, both healthy and demented women with low education seem to benefit most from HRT." Ende 2003 findet Gibbs (**53**) observationale Evidenz (aus nicht RCT Studien), dass der Hormonersatz im Hinblick auf Gehirnalterung und Kognition nach wie vor ein wichtiges Indikationsfeld darstellt. HRT hat einen klinisch relevanten Vorteil in der Prävention der altersbedingten Abnahme kognitiver Fähigkeiten, wenn es bald nach dem Eintritt der Menopause gegeben wird. Gibbs: "We predict, based on these data, that hormone replacement therapy will in fact provide substantial benefit with respect to age-related cognitive decline, provided that therapy is administered in an appropriate regimen and is initiated within a window of time following the loss of ovarian function …"

7.3.2 Liegen konträre Aussagen vor und wie kommen sie zustande?

Die kontrollierten Studien und die Übersichtsarbeiten sagen, dass die Evidenz für eine Wirkung der HRT auf Kognition und Entwicklung einer Demenz schwach ist. Hogervorst (**181**) findet in 3 kontrollierten Studien mit equinen Östrogenen keinen Einfluss auf den kognitiven Abbau bei bereits an M. Alzheimer Erkrankten. Übersichten aus 1997 und aus 1998 (CRD Reporte aus 1999) beschäftigen sich mit dem Einfluss der HRT auf Kognition und M. Alzheimer (**67, 214**). Die Literatur wird auf Medline begrenzt bis 1997 (1996 in der Arbeit von Haskell, **67**) erfasst.

Nur 8 RCTs mit knapp 300 Probanden für kognitive Funktionen und 4 CCTs für Alzheimer stehen zur Verfügung. Der Rest entfällt auf Beobachtungsstudien. Es

gibt keine Evidenz aus RCTs, dass Östrogene die Gedächtnisleistung bei asymptomatischen Frauen positiv beeinflussen. Eine Verbesserung einer Gedächtnisstörung scheint bei jungen postmenopausalen Frauen denkbar. Die Evidenz, dass Östrogene das Risiko für die Entwicklung einer Demenz senken, ist schwach (Primärprävention). Es gibt keine Evidenz für die Behandlung eines Morbus Alzheimer mit Östrogenen (Sekundärprävention).

Der Übersicht von LeBlanc et al (**108**) liegt eine breitere Literatursuche bis Mitte 2000 zugrunde (Medline, PsychInfo, CCTR von Cochrane). Die Klientel sind gesunde Frauen. Es werden erneut nicht nur RCTs ausgewertet. An der Evidenz ändert sich wenig. Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung im Kurzzeitbereich ist möglich. Die Autoren: "Women symptomatic from menopause had improvements in verbal memory, vigilance, reasoning, and motor speed, but no enhancement of other cognitive functions. Generally, no benefits were observed in asymptomatic women." Die USPSTF fasst in einer Zweitpublikation 2002 zusammen, dass nicht ausreichend Evidenz vorliegt um zu beurteilen, ob HRT das Risiko für Demenz oder Kognitionsstörungen bei sonst Gesunden reduziert. Eine sichere Aussage aus RCTs ist nicht möglich. Meistens werden konjugierte Östrogene gegeben.

Ein neues Cochrane Protokoll zu Kognition wurde 2001 registriert (**82**), die Übersicht ist Mitte 2002 erschienen. Es werden die bisherigen Ergebnisse bestätigt. Die Literatur ist bis Mai 2002 breit gesucht: 15 RCTs mit etwas über 500 Probanden erscheinen in der Primärauswertung. Für die equinen Östrogene findet sich kein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung etc. Die Resultate der Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS (**161,179**), bestätigen, dass es keine Evidenz für eine positive Wirkung equiner Östrogene bei über 65-Jährigen gibt. Wird das Kombi-Präparat 5 Jahre eingenommen, so erhöht sich das Risiko für Demenz von 1 auf 2 % bei den Frauen über 65 (**179**).

Die Women's Health Initiative Memory Study (**179**, WHIMS) hat im Mai 1996 begonnen, Patienten aus der WHI (Östrogen plus Progestin) aufzunehmen und ist

2004 vorzeitig abgeschlossen worden: Nach 4 Jahren werden die Ergebnisse von 4532 postmenopausalen Frauen über 65 (zum Zeitpunkt der Rekrutierung krankheitsfrei) vorgestellt (**179**). Es waren 2229 Patienten mit Verum (0,625 mg CEE plus 2,5 mg MPA) behandelt und 2303 mit Placebo, bei einer Studienlaufzeit von durchschnittlich 4 Jahren. 61 Frauen wurden als an Demenz erkrankt diagnostiziert, wobei 40 auf Verum entfielen (HR 2,05; 95% CI: 1,21 - 3,48). Dies ergibt eine Risikozunahme um 23 Fälle von Demenz per 10.000 Frauenjahre. Die Effekte auf milde Kognitionsstörung (MCI) waren zwischen Placebo und Verum nicht unterschiedlich. Die global kognitive Funktion wurde über die modifizierte Mini-Mental State Examination erfasst (**161**). Die meisten Frauen zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen. Nach Verum hatten aber mehr Frauen (6,7%) einen klinisch relevanten Rückgang des Kognition - Scores als unter Placebo (4,8%; P =0,008). In der Subgruppenanalyse der WHI (**12**) fand sich für HRT auch kein Effekt auf Kognition. In der Substudie von HERS (**59**) zur Kognition (4,2 Jahre Dauer. N = 517 Frauen mit Verum, 546 mit Placebo. Durchschnittsalter 71 J) ließ sich keine Verbesserung der Kognition finden. Im "Verbal Fluency test" schnitten Patienten mit Verum schlechter ab.

Neuere RCTs finden keinen Wirkunterschied von HRT gegenüber Placebo bei bereits etablierter Demenz (**8, 72, 131, 162, 163, 164, 186, 203**). Die Multicenterstudie über 1 Jahr von Mulnard (**131**, n = 120, 75 J, "mild to moderate AD") fand keinen Effekt von konjugierten equinen Östrogenen (Premarin 0,625 mg oder 1,25 mg) gegen Placebo. Ein kleiner RCT mit kurzer Laufzeit (**216**, n = 29, < 70% Studienbeender) findet positive Effekte von CEE auf Stimmung und Kognition. Möglich erscheint ein Einfluss von 17-ß-Östradiol (10 mg i.m. alle 4 Wochen) auf bestimmte Prozesse der Merkfähigkeit (vorübergehend). Die Evidenz ruht auf kleinen RCTs bei relativ jungen Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause und einem weiteren für transdermale E2 - Gabe kurz postmenopausal (**90, 148**). Eine Wirkung auf das cholinerge System mit kurzfristigen Auswirkungen auf die Kognition (verbal/non-verbal learning, attention/arousal, and psychomotor function) wird von 1 und 2 mg Östradiol pro Tag bei 37 gesunden postmenopausalen Frauen (3

Monate Therapie) gegen Placebo beschrieben (**138**). Nach Blockade des cholinergen Systems wurde Östradiol gegeben. Kurzfristige Endpunkte und Teilaspekte der Kognition wurden positiv gegen Placebo beeinflusst (**102, 172**). Methyltestosteron werden in einem kleinen RCT positive Effekte zugeschrieben, während reine Östrogene zu einer Reduktion der Gedächtnisleistung führten (**211**).

7.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Es gibt keine Evidenz aus RCTs, dass Östrogene die Gedächtnisleistung bei asymptomatischen Frauen positiv beeinflussen und keine, dass sie die Häufigkeit einer Demenz senken. Es gibt keine Evidenz für die Behandlung eines Morbus Alzheimer mit Östrogenen (Sekundärprävention). Equine Präparationen sind nach Evidenz-klasse I unwirksam und zumindest in Teilaspekten der kognitiven Fähigkeiten nachteilig. Für Östradiol, für niedrige Konzentrationen und auch für Präparate ohne "Gestagenzusatz" gibt es zurzeit keine Evidenz der Klasse I, dass sie auf die obigen klinischen Endpunkte wirksam sind. Es spricht nichts dafür, HRT Präparate im Hinblick auf Kognition und Demenz anzubieten.

8.Menopausale Symptome

8.1 Definition/Problemdarstellung

In der frühen Phase der Postmenopause haben 75 - 80 % der Frauen Östrogenmangelsymptome, nach 10 Jahren immer noch 40 % (u.a. **151, 197, 217**). Mehr als 30 Symptome sind beschrieben, die den 4 Kategorien Vasomotorik, Psyche, Haut - Muskulatur und Urogenitalsystem zugeordnet werden. Konjugierte equine Östrogene (CEE 0,625 mg/Tag oder 1,25 mg/Tag) sind am besten untersucht.

Die Wirkung der HRT auf psychische Beschwerden ist in Kapitel 6 abgehandelt. Haut und Muskulatur werden nicht gesondert besprochen, die klinisch wichtigsten Auswirkungen sind in Kapitel 13 unter Gewicht und Körperzusammensetzung erwähnt.

8.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Östrogene können an vielen Organsystemen wirken, Rezeptoren sind nachgewiesen (**76**). Der Ablauf ist immer ähnlich: Sowohl Koaktivatoren wie auch Korepressoren können an den Rezeptorkomplex binden, der wiederum an DNA Sequenzen von Regulationsstellen von östrogensensiblen Genen bindet.

8.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

8.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Beobachtungs- wie kontrollierte Studien finden, dass HRT bei störenden Menopausensymptomen die Methode der Wahl ist. Es ergibt sich beim Vergleich der Studientypen keine unterschiedlichen Aussage zum therapeutischen Goldstandard. Es wird Evidenzklasse I erreicht.

8.3.1.1 Vasomotorische Symptome (Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen)

Sowohl aus Beobachtungsstudien wie auch aus RCTs findet sich überzeugende Evidenz, dass Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen und Schlafprobleme am wirkungsvollsten durch Östrogenpräparate zu behandeln sind.

Die Arbeit von Cochrane (**119**) ist die erste systematische Übersicht, die sich der Thematik annimmt. Es wird eine Begrenzung auf RCTs von mindestens drei Monaten Dauer und auf orale Applikation durchgeführt. MEDLINE, EMBASE und CINAHL wurden durchsucht (August 2004 up date), eine Handsuche wurde angeschlossen. 24 Studien mit 3329 Probanden wurden analysiert, fünf weitere stehen an (Rücksprache mit den Autoren). Die umfangreichste Studie über einen längeren Zeitraum ist PEPI (n = 846, Dauer bis 3 Jahre). Konjugierte equine Östrogene (0,625 mg/d mit und ohne Gestagenzusatz) sind dominierend. Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel, Nomogestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Cyproteronacetat und mikronisiertes Progesteron wurden eingesetzt.

Die beste Evidenz (Klasse I a) sagt: Orale HRT ist hoch effektiv in der Behandlung von Hitzewallungen und Schwitzen. Die Anzahl und der Schweregrad der Hitzewallungen werden durch die HRT signifikant besser gesenkt als durch Placebo. Placebo erreicht eine Reduktion der Hitzewallungen um 57,7% (**119**). Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen sind gegen Placebo nur geringfügig erhöht, trotz der fixierten Dosierungen, die eine maßgeschneiderte Anwendung nicht erlaubten. Abbrüche wegen fehlender Wirkung sind in der Placebogruppe signifikant häufiger. Unterschiedliche Substanzklassen und Dosierungen konnten nicht ausgewertet werden. In einer Übersicht aus 2004 (**137**, breite Literatursuche bis einschl. 2003, 14 RCTs) erscheinen unterschiedliche Applikationsformen äquivalent wirksam. CEE und 17ß Östradiol unterschieden sich nicht signifikant in Nebenwirkung und Wirkung. Eine weitere Übersicht aus 2003 bestätigt die Ergebnisse (**88**, CRD Report in Vorbereitung).

Als ausreichende Dosis ergibt sich aus über 20 RCTs eine Freisetzung von 25 µg E2 pro die aus den HRT - Präparaten (Studienlaufzeit meist 3 Monate, **137**).
HERS (**77**; 2763 Frauen mit CAD = coronary artery disease, Durchschnittsalter 67 Jahre) wertet die Effekte der HRT (CEE & MPA) nach dem Vorhandensein von Hitzewallungen vor Studieneintritt (230 Frauen in der Gruppe mit HRT und 204 mit Placebo) aus. Eine gegen Placebo signifikante Verbesserung der Lebensqualität

konnte nur für die Gruppe mit praeexistenten Hitzewallungen belegt werden. Frauen ohne Hitzewallungen hatten unter Verum vermehrt Einschränkungen des körperlichen Befindens. In einer Subgruppe der WHI (**168**, n = 1511) wurden Fragebogen zur Lebensqualität ausgewertet: "Among women 50 to 54 years of age with moderate-to-severe vasomotor symptoms at base line, estrogen and progestin improved vasomotor symptoms and resulted in a small benefit in terms of sleep disturbance but no benefit in terms of the other quality-of-life outcomes." In einer vergleichbar großen Multicenter Studie (**189**, n = 1655) zeigt sich für den Endpunkt Lebensqualität: Vasomotorische Symptome, Schlaf, Sexualität sind gegen Placebo bei Verum signifikant verbessert. Ein Einfluss auf die Stimmung und Angst war nicht belegbar.

8.3.1.2 Urogenitale Symptome

Die Übersicht von Cardozo et a (**24**) hat eine Literatursuche bis 1995. Methodische Probleme sind die eingeschränkte Suchbreite und die mangelnde Studienqualität. Die Arbeit von Cardoso aus 2001 (**25**) durchsucht Medline & Excerpta Medica und findet 5 RCTs bis Dezember 1998. Östrogene schützen signifikant besser vor rezidivierenden Harnwegsinfekten als Placebo. Weitere Aussagen zu unterschiedlichen Präparaten und zur vaginalen Applikation sind nicht gesichert.

Ende 2003 ist der Cochrane Review (**110**) publiziert. Für die topische Applikation (als Creme, Tablette, Vaginalring, Pessar) sind 16 Studien mit 2129 Frauen ausgewertet. Als I b Evidenz finden die Übersichten (**24, 25, 110**) und die später publizierten RCTs, dass Östrogene urogenitale Symptome unabhängig vom Applikationsweg verbessern. Urogenitale Symptome (trockene Scheide, Dyspareunie) werden von Östrogenen signifikant mehr als von Placebo gebessert. Östrogene schützen vor rezidivierenden Harnwegsinfekten. Der Applikationsweg ist nicht entscheidend. 25 µg E2 pro die (auch kombiniert mit NETA) erscheinen ausreichend. Die Übersicht von Cochrane sieht Vorlieben der Patienten für den Vaginalring (**110**): "As a treatment choice women appeared to favour the estradiol

releasing vaginal ring for ease of use, comfort of product and overall satisfaction."

8.3.1.3 Harninkontinenz

2003 ist der Review von Cochrane zur Inkontinenz erschienen (**128**). Östrogenmonotherapie bessert die Inkontinenz erheblich (doppelt so viele Patienten werden geheilt oder gebessert wie unter Placebo): "About 50% of women treated with oestrogens in these trials were cured or improved compared with about 25% in the placebo groups.“ Der Effekt ist am ausgeprägtesten bei Frauen mit Urge - Inkontinenz. Kombinationen mit einem Progestagen verschlechtern die Inkontinenz. Höhere Östrogendosierung ist effektiver. Die Evidenzbasis bilden 28 Studien (n=2926) mit unterschiedlichen Präparaten, die Literatur wurde bis November 2002 gesucht.

Ein weiterer RCT mit 40 Probanden über ein halbes Jahr findet für 25 µg E2 pro die als Implant nicht mehr Wirkung als für Placebo, aber mehr Blutungskomplikationen und Hysterektomien (**166**). Zum Präparatetyp und zum Applikationsweg ist keine verlässliche Aussage möglich.

8.3.2 Liegen konträre Aussagen vor und wie kommen sie zustande?

Die Aussagen von Beobachtungsstudien sind denen von RCTs vergleichbar. Die neueren großen RCTs bestätigen das Wissen.

8.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Es wird Evidenzklasse I erreicht, der klinische Effekt ist erheblich (Muss - Empfehlung). Vasomotorische Symptome, Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen und Schlafprobleme sowie urogenitale Symptome (trockene Scheide, Dyspareunie, rezidivierende Harnwegsinfekte) werden von Östrogenen signifikant mehr als von Placebo gebessert. Der Applikationsweg ist nicht entscheidend. 25 µg E2 pro die erscheinen ausreichend. Frauen mit Urge - Inkontinenz profitieren von der Östrogengabe (mehr als 25 µg pro Tag) ohne Gestagenzusatz (Klasse I b / II).

9. Frakturen

9.1 Definition/Problemdarstellung

Vertebrale Frakturen und Osteoporose sind klinische Probleme, die Frauen bereits im Alter um 50 Jahre betreffen. Nicht nur die Höhenminderung, sondern die allgemein gesteigerte Anfälligkeit für Krankheiten jeglicher Art ist die Folge. Die perimenopausale Frakturgefährdung und deren Prävention ist wenig beachtet.

Frakturen im Hüftgelenksbereich nehmen altersabhängig zu und haben einen deutlichen Anstieg über 75 und erneut über 85 Lebensjahren. Bei 90% aller Frakturen im Hüftbereich ist Osteoporose beteiligt. Bei 75% der Frakturen im Bereich des Handgelenks ist Osteoporose beteiligt. Das lebenslange Risiko für Frakturen beträgt bei der Frau im Hüftbereich 18%, am Unterarm 15% und an der Wirbelsäule 18%. Osteoporose ist ein wichtiger, aber nicht der einzig bestimmende Risikofaktor für Frakturen. Erhalt der Knochendichte (BMD = bone mineral density) und Frakturprävention sind Ansätze, die nicht unbedingt übereinstimmen müssen. Der klinische Endpunkt ist die Fraktur (**193, 194**).

9.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Die theoretische wie die klinische Evidenz sagen aus, dass Östrogene, auch in Kombination mit „Gestagenen“, einen positiven Einfluss auf Frakturen und BMD haben (**63, 193, 194**).

9.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

9.3.1 Wie ist die Wirkung?

Die Evidenz aus Beobachtungsstudien sagt (**63**): HRT ist wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von vertebralen und nicht vertebralen Frakturen. HRT bewahrt die Knochenmasse unter Behandlung; nach Therapieende verschwindet der Effekt wohl. HRT reduziert die Zahl der Frakturen um 50 % bei relativ jungen Frauen, solange behandelt wird. Eine verlässliche Aussage, wie lange der protektive Effekt nach Absetzen der Medikation anhält, kann die Übersicht nicht geben.

Die Evidenz aus RCTs (Klasse I) wird in zwei Übersichten dargestellt: HRT senkt gegen Placebo signifikant die Zahl vertebraler und nicht vertebraler Frakturen (193, 194). HRT ist in der Primär- und Sekundärprävention von Frakturen (vertebral und nicht vertebral) wirksam. Der Effekt ist aber begrenzt und unterschiedlich in den Altersgruppen. Die NNTs für verschiedene Patientengruppen liegen immer über 30. Der aus nicht RCT Studien veranschlagte erhebliche Effekt wird nicht erreicht. Eine Erweiterung der Evidenz ist von der Cochrane Übersicht zu erwarten (**196**).

Für HRT und nicht vertebrale Frakturen existiert die systematische Übersicht aus 2001 (**194**). Estradiol (oral und transdermal), esterifizierte und konjugierte Östrogene, Mestranol und Östradiolvalerat sind ausgewertet. Durch die HRT lässt sich der Knochenmasseverlust in der Postmenopause verhindern und die Frakturhäufigkeit (nicht vertebral) bei einem Start vor dem 60. LJ senken. Der Effekt bei über 60 Jährigen ist noch zu erhärten. Auf der Basis von 22 RCTs (n = 8.776) fand sich für die HRT eine relative Risikoreduktion um 27%:
RR 0,73; 95% CI 0,56-0,94; (P = 0,02).

Der Effekt ist ausgeprägter für Frauen unter 60 Jahren: RR 0,67; 95% CI 0,46-0,98; P = 0,03. Frauen über 60 J: RR 0,88; 95% CI 0,71-1,08; P = 0,22. Ein CRD Report ist zu diesem Artikel erschienen. Die Methodik und die Aussagen werden als valide bezeichnet.

Auch der 2002 im April vorzeitig beendete Kombinationsarm (CEE & MPA) der WHI bestätigt die Fraktur senkende Eigenschaft in der Primärprävention (**213**). Pro 10.000 Frauen, die über 1 Jahr behandelt werden, treten 5 Frakturen im Hüftbereich weniger auf (RR 0,66; 95% CI: 0,45-0,98).

Für HRT und vertebrale Frakturen werden zwei systematische Übersichten gefunden (**193, 205**). Auf der Basis von 13 RCTs (n=6.726) fand sich für die HRT eine relative Risikoreduktion für Wirbelbrüche von 38 % (95% CI 42% - 90%). Die Wirkung ist ausgeprägt bei Frauen mit Osteoporose über 60 Jahre (**193**). Die

Übersicht von Wells et al (**205**) bekräftigt die Evidenz.

Der Erhalt der "Knochendichte" postmenopausal unter HRT ist durch Evidenzklasse I b gesichert. Die Basis der Aussagen stellen die RCTs der Übersichten (**193, 194, 205**). Bei der Literatursuche bis August 2004 werden mehr als 20 zusätzliche RCTs gefunden (nicht dargestellt, da keine Evidenzänderung) mit weiteren ca. 8.000 Teilnehmern. Ab einer Freisetzungsdosis von 25 microg/d an 17-beta-Estradiol wird der Verlust an "Knochendichte" verhindert (Primärprävention). Dieser Stop des Knochenumbaus kann in jeder Phase der Postmenopause erreicht werden (unabhängig von den Jahren, die seit dem Eintritt in die Wechseljahre vergangen sind). Nach Beendigung der HRT ist der Knochenumsatz nicht beschleunigt.

9.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?

Die Aussagen von Beobachtungsstudien und von RCTs sind nicht konträr, das Ausmaß der Wirkung wird unterschiedlich angegeben. Auch die Aussagen zur Knochenmasse, „Knochendichte“ stimmen qualitativ zwischen RCTs und OS überein.

9.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

HRT ist wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von vertebralen und nicht vertebralen Frakturen. Der klinische Effekt ist aber begrenzt (NNT um 30). Es resuliert eine Kann Empfehlung; bei guter Evidenz aus RCTs für die Wirkung (Klasse I) ist der klinische Effekt begrenzt.

Ab einer täglichen Freisetzungsdosis von 25 microg/d 17 beta-Estradiol wird der Verlust an "Knochendichte" verhindert (Primärprävention). Der Stopp des Knochenumbaus kann in jeder Phase der Postmenopause erreicht werden. Nach Beendigung der HRT ist der Knochenumsatz nicht beschleunigt.

10. Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom

10.1 Definition/Problemdarstellung

Endometriumkarzinom und Ovarialkarzinom sind seltene Ereignisse. Irgendeine Form der Endometriumhyperplasie tritt zeitabhängig in mehr als 50% der Fälle einer Östrogenmonotherapie auf, besonders dann wenn hohe Dosen verabreicht werden. Wie sich die heute üblichen niedrigen Östrogengaben auf die Karzinomhäufigkeit auswirken, ist spekulativ (**109**).

10.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Östrogene können auf mehreren Wegen eine direkte oder indirekte Förderung der Karzinomentstehung bewirken (**76, 109**). Klinisch am wichtigsten wird der proliferationsfördernde Effekt gesehen, der dosisabhängig ist.

10.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

10. 3.1 Wie ist die Wirkung?

Es liegt aktuelle Evidenz der Klasse I vor (**109**). Die systematische Übersicht untersucht mit sehr breiter Quellenrecherche (Mai 2004 aktualisiert) die Beeinflussung von irregulären Blutungen, Hyperplasie des Endometriums und Therapieaussteigern durch Östrogenmonotherapie in verschiedener Dosis im Vergleich zu Placebo und Östrogenmonotherapie im Vergleich zu Östrogen/ Progestagen (zyklisch oder kontinuierlich). Die Basis sind 30 RCTs mit 36 bis über 1700 Teilnehmern pro Studie. Die meisten Probanden waren weniger als 5 Jahre postmenopausal. Ausgewertet wurde nach 1, 2 und 3 Jahren. Östrogene in mittlerer oder höherer Dosis beeinflussen signifikant die Risiken der Endometriumhyperplasie, von irregulären Blutungen und des Therapieabbruchs. In der PEPI Studie (umfangreichster RCT in dieser Übersicht) hatten 62% der Frauen unter Östrogenmonotherapie nach 3 Jahren eine Form der Endometrium-hyperplasie und 2% unter Placebo. Diese Risiken werden mit der Dauer der Einnahme verstärkt.

Zusätzlich gegebene Progestagene (zyklisch oder kontinuierlich) sind mit einer reduzierten Rate von Hyperplasien und mit weniger Therapieabbrechern assoziiert. Irreguläre Blutungen sind unter kontinuierlicher E/P - Gabe häufiger als unter sequenzieller. Kontinuierliche E/P - Gabe schützt wirksamer gegen Endometriumhyperplasie als sequenzielle. 12 Tage oder mehr an "Gestagenphase" sind am günstigsten. Bei Gestagengaben alle 3 Monate in sequenziellem Regime ist eine Hyperplasie wahrscheinlicher als bei monatlich sequenzieller Gabe. Unter dem Aspekt der Verhinderung der Hyperplasie ist die kontinuierliche Kombination am günstigsten.

Es gibt keine Evidenz einer erhöhten Hyperplasierate unter niedrigdosiertem Östrogen bis 36 Monate. Im Update aus 2004 findet sich eine Häufigkeit der Hyperplasie von 3% (Basis 2 RCTs) gegen 0% unter Placebo. Signifikanz wird nicht erreicht. Über 90% der durch Östrogene induzierten endometrialen Hyperplasien lassen sich erfolgreich medikamentös behandeln (**49**). Es ist wirksam, die Östrogene abzusetzen und Medroxyprogesteronacetat 10 mg/d über 6 Wochen kontinuierlich oder zyklisch über 3 Monate (je 2 Wochen pro Monat) zu geben.

10.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?

Bei der systematischen Durchsicht der Literatur wurden keine qualitativ differierenden Aussagen zwischen RCTs und Beobachtungsstudien gefunden.

10. 3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

Östrogene in Monotherapie in mittlerer oder höherer Dosis erhöhen im Vergleich zu Placebo signifikant die Risiken der Endometriumhyperplasie, von irregulären Blutungen und des Therapieabbruchs. Zusätzliche „Gestagengabe“ reduziert die Hyperplasierate auf die von Placebo (Evidenzklasse I). Über 90% der Fälle von östrogeninduzierter Hyperplasie lassen sich durch „Gestagene“ wirksam behandeln.

Frauen mit Uterus, die Östrogene in mittlerer oder höherer Dosis ohne Gestagen erhalten, haben klinisch relevante Nachteile zu erwarten (Muss Nicht Empfehlung). Es gibt keine Evidenz einer erhöhten Hyperplasierate unter niedrigdosierten Östrogenmonopräparaten bis 36 Monate. Bei der derzeitigen Evidenzlage scheint ein großer klinischer Effekt nicht gegeben; es resuliert eine Kann Nicht Empfehlung. Aus den wenigen gefundenen RCTs ist nicht zuverlässig zu klären, ob HRT die Inzidenz des Uteruskarzinoms oder des Eierstockkrebs erhöht. In den 5,6 Jahren Beobachtung der großen Studie WHI (**213**) finden sich nur 32 invasive Ovariarialkarzinome und 58 endometriale Karzinome. Ein großer klinischer Effekt ist nicht zu erwarten.

11. Kolorektale Karzinome

11.1 Definition/Problemdarstellung

Seit mehr als 30 Jahren wird konstant von einer Risikoreduktion für kolorektale Karzinome unter HRT gesprochen. Die Größe des Effekts wurde nie exakt bezeichnet und ist auch heute nicht endgültig zu bewerten (**69**).

11.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Eine überzeugende Evidenz aus der Forschung wurde nicht gefunden.

11.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

11. 3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Bis ins Jahr 2002 sind nur wenige RCTs zu finden. Die Übersicht von MacLennan (**118**) sucht Medline und Current Contents bis 1993. 14 Studien, ein RCT und 13 Kohortstudien wurden ausgewertet (fast 150.000 Frauen unter HRT). In der Übersicht von Hebert-Croteau (**69**) wurden Medline und Cancerlit bis Dezember 1996 befragt. Nur englischsprachige und französische Arbeiten sind berücksichtigt. 19 Studien, überwiegend Kohorten wurden ausgewertet, neue RCTs waren nicht dazu gekommen. Medline, Current Contents, CancerLit wurden bei Nanda et al (**133**) bis April 1998 gesucht. 25 Studien, davon ein RCT mit 168 Frauen, 12 Fall-Kontrollstudien mit fast 15.000 Frauen und 11 Kohortstudien mit mehr als 1 Million Beobachtungsjahren wurden analysiert.

Die Übersicht epidemiologischer Studien von Grodstein et al (**61**) kommt zu vergleichbaren Ergebnissen (Medline Suche bis September 1998. 18 epidemiologische Studien). Die beste Evidenz besagt, dass ein geringer protektiver Effekt der HRT auf die Inzidenz von Kolonkarzinomen gegeben sein mag, der sich vorwiegend auf die gegenwärtigen Anwender erstreckt. Der Schutz ist, wenn überhaupt vorhanden, für das Rektumkarzinom geringer.

Die Evidenz aus RCTs ist konkreter. Die WHI (**213**) weist einen gegen Placebo signifikanten Schutz für das kolorektale Karzinom durch equine Östrogene und

Medroxyprogesteronacetat aus (HR 0,63. 95% CI: 0,43 - 0,92). In Absolutzahlen: Pro 10.000 Frauen, die über 1 Jahr mit equinen Östrogenen und MPA behandelt werden, treten 6 kolorektale Karzinome weniger auf als bei Placebo. Die bislang vorliegenden 4 neuen RCTs mit längerer Laufzeit (**58, 83, 200, 213**) bestätigen die Reduktion des Risikos.

11.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zu Stande?

Bei der systemastischen Literatursuche wurden keine qualitativ differierenden Aussagen zwischen RCTs und Beobachtungsstudien gefunden: HRT schützt vor Kolonkarzinom.

11. 3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation", Härte der Evidenz)

Kolonkarzinom ist numerisch ein seltenes Ereignis. Die Risikoreduktion für ein Kolonkarzinom durch HRT ist aus RCTs wie auch aus großen Kohort- und Fallkontroll - Studien belegt, aber gering und für die Klinik nicht bedeutend (Evidenzklasse I b).

In der Primär- wie Sekundärprävention des Kolonkarzinoms hat HRT als alleinige Maßnahme keinen Stellenwert.

12. Brustkrebs

12.1 Definition/Problemdarstellung

Ein Großteil des „negativen Image der HRT“ (extrem schädlich) entstammt der Diskussion um die Einflüsse auf die Brustkrebshäufigkeit. Die Öffentlichkeit hat völlig falsche Vorstellungen, um einen Faktor 100 zu hoch (u.a. **121**). Fragliche Prozentangaben (60% Zunahme...) führen zu massiver Überschätzung der absoluten Altersrisiken.

Für die Diskussion mit dem Patienten ist die absolute Risikozahl zu verwenden; sie muss im Patientengespräch verständlich erklärt werden.

12.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Östrogene können auf mehreren Wegen eine direkte oder indirekte Förderung der Karzinomentstehung an der Brust bewirken (**167**). Dies gilt auch für „Gestagene“ und Kombinationspräparate. Klinisch am wichtigsten wird der proliferationsfördernde Effekt bezeichnet. Führende klinische Evidenz ist aus einem großen RCT abzuleiten: MORE (**39**, Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) mit insgesamt 7290 Teilnehmern belegt, dass bei Frauen mit erhöhten postmenopausalen Östrogenwerten (17ß-Östradiol) die Inzidenz des Mammakarzinoms durch den selektiven Östrogenrezeptormodulator Raloxifen signifikant gegen Placebo zu senken ist: Unter Raloxifen hatten Frauen mit E2 Spiegeln über 10 pmol/L (2,7 pg/mL) gegenüber der Placebogruppe mit vergleichbaren E2 Werten ein 76% (95% CI: 53% - 88%) niedrigeres Risiko für Brustkrebs. Die Reduktion der Absolutrate beträgt 2,2% (95% CI: 1,0%-3,5%; number needed to treat = 45). Bei Frauen mit hohen E2 Spiegeln sind mit Raloxifen (4 Jahre) 47 % der Brustkrebsfälle vermeidbar.

Nicht RCT Studien (187, Reanalyse von 9 Studien) finden für erhöhte endogene Werte von Estron, Estronsulfat, Androstendion, Dehydroepiandrosteron, DHEA-S und Testosteron eine Risikozunahme für die Entstehung eines Mammakarzinoms (RR 1,4 - 2,5).

12.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

12.3.1 Wie ist die Wirkung, aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

HRT erhöht das Risiko für Mammakarzinom. Vor 1998 wurde die Evidenz aus Beobachtungsstudien gewonnen und entsprach nicht Klasse I. Es fehlte an großen RCTs und anderen gut konzipierten Studien. Die Übersichtsarbeit von De Campos (**43**) bringt dies zum Ausdruck: Die Sicherheit der Information ist reduziert, da die zuverlässigen Studien (RCTs) fehlen. Im Wesentlichen beziehen sich alle Autoren auf die Auswertung von 51 Beobachtungsstudien (**32**).

Das Modell wurde mehrfach durchgerechnet und mit anderen großen Kohorten verglichen: In der "Kohorte" mit HRT kam Brustkrebs signifikant häufiger vor. Das Risiko für Brustkrebs steigt unter HRT um 2,3 % pro Jahr der Einnahme. Die am häufigsten untersuchten Präparate sind konjugierte Östrogene und 19 Nortestosteron - Derivate. Die Inzidenz ist nicht vermehrt, wenn die HRT mehr als 5 Jahre zurückliegt. Kombinierte HRT hat ein höheres Risiko als Östrogene allein.

Für Frauen über 20 J. wird das allgemeine Risiko für Brustkrebs auf 1:22 veranschlagt, nach 5 Jahren HRT mit 1:21 und nach 10 Jahren mit 1:19. Für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren sind 45 Fälle von Brustkrebs pro 1000 Frauen zu erwarten (Nichtanwender). Fünf Jahre HRT scheinen für 2 Extrafälle (**47**) verantwortlich, 10 Jahre HRT für 6 (51 Fälle gesamt) und 15 Jahre HRT für 12 (**57**). Mitte des Jahres 2003 wurde die Million Women Studie (**127**) veröffentlicht. Die Ergebnisse früherer Beobachtungsstudien werden bestätigt: Es ergibt sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Brustkrebses durch alle Darreichungsformen der Östrogene und eine zusätzliche Risikoerhöhung bei Gestagenzusatz. Die Dauer der Einnahme erhöht das Risiko; keine Risikoerhöhung ist bei ehemaligen Anwendern zu finden: „Wenn 1000 Frauen 10 Jahre lang Kombinationspräparate einnehmen, sind 19 (18-20) zusätzliche Fälle von Brustkrebs zu erwarten. Bei alleiniger Östrogeneinnahme sind dies 5. Bei 1000 Frauen, die 5 Jahre lang Kombinationspräparate einnehmen, sind 6 (5-7) zusätzliche Fälle von Brustkrebs zu erwarten.“

Die Evidenz aus kontrollierten Studien bestätigt die Aussagen. Der Arm der WHI Studie (**213**, 8506 Frauen mit Verum, 8102 mit Placebo. Durchschnittsalter: 63,3 Jahre) mit equinen Östrogenen in Kombination mit MPA (CEE, 0,625 mg/d plus MPA 2,5 mg/d) ist 2002 nach durchschnittlich 5,2 Jahren Therapie abgebrochen worden, da die gesundheitlichen Schäden den Nutzen überstiegen. Die Evidenz für die negative Auswirkung auf Brustkrebs und die Ungleichverteilung von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Lungenembolie überstieg die positiven Evidenzen für Frakturen und die möglichen positiven Auswirkungen auf das Kolonkarzinom. Der globale Index für ungünstige Veränderungen durch Verum wurde bei 1,15 (95% CI, 1,03 - 1,28) berechnet.

Insgesamt werden bei der systematischen Literatursuche 4 RCTs mit längerer Laufzeit (**58, 83, 200, 213**) gefunden, die zum Brustkrebs berichten: Ca. 20.000 Patienten werden erfasst, die entweder Placebo oder konjugierte equine Östrogene (0,625 mg plus MPA 2,5 mg) oder Estradiol (1 oder 2 mg, ev. plus NETA) erhalten hatten. Beral (**17**) hat aus diesem Patientenpool berechnet, dass 6 zusätzliche Fälle von Brustkrebs, Schlaganfall oder Lungenembolie pro 1000 Frauen auftreten, die obige Präparate 5 Jahre lang einnehmen. Dies gilt für die Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren. 1,7 Fälle von Kolonkarzinom und Frakturen lassen sich vermeiden. In der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren werden 12 zusätzliche Erkrankungen bei Verum auftreten. Lowe (**213**) hat ein andere Darstellung derselben Berechnung gewählt: Pro 100 Frauen, die 5 Jahre lang behandelt werden, wird eine Frau zusätzlich an einer der obigen Krankheiten leiden. Im Februar 2004 ist der Arm der WHI mit "Östrogenmonotherapie" (**191**, mit über 10.000 Frauen unter Verum oder Placebo) beendet worden, da eine Risikozunahme für Schlaganfall gegeben ist und der aus Beobachtungsstudien formulierte 30% Nettobenefit für Herz - Kreislauferkrankungen sicher nicht mehr erreicht werden kann:

In Absolutzahlen ergeben sich pro 10. 000 Anwender, die CEE (0,625 mg pro Tag) einnehmen, jährlich 8 zusätzliche Fälle an Schlaganfall gegenüber der Einnahme von Placebo. Über 7 Jahre Untersuchungszeitraum findet sich für konjugierte

equine Östrogene (CEE 0,625 mg/d) eine geringere Inzidenz an Brustkrebsfällen als unter Placebo. Signifikanz wird nicht erreicht.

Der Anwender erhält auf der Basis dieses großen RCTs die Sicherheit, dass sich sein Risiko für Herzerkrankung und Brustkrebs durch die Einnahme von täglich 0,625 mg CEE (bis zu 7 Jahre) nicht erhöht.

12.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?

Bei der systematischen Literatursuche wurden keine qualitativ differierenden Aussagen zwischen RCTs und Beobachtungsstudien gefunden.

12.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation", Härte der Evidenz)

HRT (Präparate mit 1 und 2 mg Östradiol und mit 0,625 mg equinen Östrogenen mit Gestagenzusatz) erhöht in allen ethnischen Subgruppen und bei Frauen mit hohem und niedrigem Risiko gegen Placebo signifikant die Häufigkeit von Brustkrebs (Evidenzklasse I). Die Erhöhung des absoluten Risikos ist bei Kurzzeiteinnahme jährlich maximal 0,1 %. Konjugierte equine Östrogene (0,625 mg täglich) als Monotherapie (ohne „Gestagengabe") erhöhen bis zu 7 Jahren das Risiko für ein Mammakarzinom nicht (Evidenzklasse I b).

13.Gewicht und Fettverteilung

13.1 Definition/Problemdarstellung

Der Einfluss der HRT auf das Gewicht wird fehl eingeschätzt. Gewichtszunahme über die Jahre wird nicht isoliert betrachtet. Der Anwender schreibt jede Gewichtsveränderung „den Hormonen“ zu. Viele Frauen befürchten unter HRT eine Gewichtszunahme (**140**).

13.2 Darstellung der Evidenz aus der Theorie

Veränderungen der Körperzusammensetzung (Body Composition, Fettmasse, fettfreie Masse) sind bei der Frau und beim Mann altersabhängig. Eine Vielzahl von Kovariablen nimmt Einfluss (Abnahme der Masse, der Kraft und Funktion der Muskeln, niedrigerer Eiweißstoffwechsel). Der Menopausenstatus per se ist mit einer Gewichtszunahme und einer Fettumverteilung verbunden. Die Differenzierung isolierter Effekte der HRT fehlt (**140**).

13.3 Darstellung der Evidenzlage für die klinische Wirkung der HRT

13.3.1 Wie ist die Wirkung aus welcher Evidenzquelle wird sie abgeleitet?

Es liegt Evidenz der Klasse I vor (**140**). Die breite Literaturrecherche nach RCTs erfasst auch Medline, EMBASE, Current Contents, Biological Abstracts und CINAHL bis August 1998 (**140**, 22 RCTs gefunden, 21 ausgewertet). Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gewichtsverhalten zwischen Anwendern von Östrogenen (auch in Kombination mit Gestagenen) und Nichtanwendern. Auch der BMI verändert sich unter HRT nicht. Es besteht keine Evidenz für einen protektiven Effekt der HRT auf das Gewicht. Für waist-hip ratio, Fettmasse und Hautfaltendicke liegen zu wenig Daten vor.

13.3.2 Liegen konträre Aussagen vor? Wie kommen sie zustande?

Es liegen keine konträren Aussagen vor.

13.3.3 Darstellung der aktuellen Evidenz mit Empfehlungsgrad („grade of recommendation“, Härte der Evidenz)

HRT beeinflusst nach Evidenz der Klasse I das Gewicht und den BMI nicht. Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gewichtsverhalten zwischen Anwendern von Östrogenen (auch in Kombination mit Gestagenen) und Nichtanwendern. Auch der BMI verändert sich unter HRT nicht.

Es besteht keine Evidenz für einen protektiven Effekt der HRT auf das Gewicht. Der Menopausenstatus per se ist laut RCTs mit einer Gewichtszunahme von 2-3 Kilogramm verbunden.

14. Diskussion:

14.1 Für und Wider der HRT bei kardiovaskulären Erkrankungen

Es ist heute sicher belegt, dass es keine hochrangige Evidenz für eine Wirkung der postmenopausalen Hormongabe in der Primär- wie Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen gibt. Evidenz der Klasse I für einen protektiven Wert der HRT hat es auch nie gegeben. Ein großer klinischer Effekt ist auch für die Zukunft und für Subgruppen wie perimenopausale oder früh postmenopausale Frauen auszuschließen. Auf der Basis von RCTs (Evidenzklasse I b, Empfehlungsgrad A) ist ein Nettobenefit von 20% oder mehr für die Primärprävention der koronaren Herzerkrankung bei postmenopausalen Frauen aller Altersstufen auszuschließen. Auch in der Sekundärprävention ist eine Wirkung, wie sie Beobachtungsstudien darlegten, sicher auszuschließen.

Eine systematische Literatursuche und Bewertung nach den Kriterien von Cochrane hat in den Übersichten zum Thema Postmenopause, Hormonersatz und kardiovaskuläre Erkrankung oder Herz - Kreislauf Erkrankung bis 1995 wohl nicht stattgefunden, zumindest finden sich keine Publikationen. Die beste Evidenz zum Thema bildeten Beobachtungsstudien aus den 70er Jahren.

Im Jahre 1997 und bereits davor sagt die beste Evidenz, dass aufgrund der Datenlage (kontrollierte Studien, zum Teil RCTs) ein Schutzeffekt der HRT in der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen nicht erwiesen ist (**70, 71**, Evidenzklasse I b). McPherson und Hemminki (**122**) haben den Effekt des Hormonersatzes in der Primärprävention der kardiovaskulären Erkrankungen 1997 zuverlässiger erfasst als dies Beobachtungsstudien getan haben: "Systematic synthesis of all data from well conducted small clinical (efficacy) trials would have revealed the effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk much earlier, even than 1997." Die Ergebnisse wurden als unwissenschaftlich analysiert und angezweifelt. Es wurde ein Publication Bias diskutiert (**135**), die Autoren nach deren Angaben ausgelacht (**122**). Die von McPherson und Hemminki gefundenen Studien (RCTs und „quasi RCTs“) tauchen in den Übersichten der "experts in the field"

und den Lehrbüchern nicht auf. Die Evidenz kommt bis 2000 aus Beobachtungsstudien (OS) und stellt Evidenzklasse II dar. Die Interpretation dieser observationalen Evidenz ist in Übersichten für offizielle Organisationen aber zurückhaltend: Barrett-Connor (**15**) weist in der Übersicht aus 1998 darauf hin, dass man sich bei Fehlen von RCTs nicht komplett sicher sein kann... "We cannot, in the absence of randomised controlled clinical trials, be completely confident that long term prophylactic oestrogen is effective. Consistent but circumstantial data point to a decreased risk of heart disease and an increased risk of breast cancer. Individualised counselling should be based on each woman's risk status and concerns." Die britischen Empfehlungen zur Prävention der CHD (**21**, Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice) fallen 1998 sehr ähnlich wie die Angaben von McPherson und Hemminki (**70, 71**) aus: Es fehlt die Evidenz aus RCTs für einen Einsatz der HRT in der Primärprävention, deshalb wird die HRT mit der Indikation Primärprävention von CHD bei postmenopausalen Frauen und auch in der Sekundärprävention nicht empfohlen: "While there is some observational evidence to suggest that hormone replacement therapy (HRT) administered to asymptomatic postmenopausal women reduces the risk of CHD, there is as yet no evidence from randomised controlled trials. HRT is therefore not recommended routinely in postmenopausal asymptomatic women solely for the prevention of CHD, or for secondary prevention in women with CHD. It is best avoided when there is a family history of breast cancer."

Die RCTs ab 1998 haben eindeutig belegt, dass die untersuchten HRT-Präparate die klinische oder anatomische Progression der etablierten Koronarerkrankung weder verzögern, noch kardiovaskulären Ereignissen bei gesunden Frauen vorbeugen. Es wird Evidenzklasse I erreicht.

Die epidemiologische Forschung war zumindest in den 80er-Jahren so weit, dass klar war, dass die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien Evidenzklasse II darstellen und dass zur weiteren Klärung und zur Erreichung einer sichereren Evidenzbasis mindest ein hoch qualitativer RCT mit ausreichender Laufzeit und Fallzahl

erforderlich ist. Die Widerstände gegen geplante RCTs wie HERS oder WHI in den frühen 90er-Jahren sind wissenschaftlich unverständlich.

Die unsichere Datenlage hat nie eine Interpretation erlaubt, dass Hormonersatzpräparate zur Primär- oder Sekundärprävention von Herzerkrankungen oder gar Herz–Kreislauf Erkrankungen sicher geeignet sind. Der Nettobenefit von mindestens 20% für Verum aus nicht RCT Studien hätte der Erklärung bedurft, dass dies nicht sicher ist. Bis zumindest 1998 hätte die Aussage so formuliert werden müssen, wie dies Barrett-Connor in einer Übersicht tat (**15**) und wie die britischen Empfehlungen zur Prävention der CHD (**21**) im Jahre 1998 formuliert waren: Es fehlt die Evidenz aus RCTs für einen Einsatz der HRT in der Prävention, deshalb wird die HRT mit der Indikation Primärprävention von CHD bei postmenopausalen Frauen und auch in der Sekundärprävention nicht empfohlen. Es ist unerklärlich, warum der Zusatz der unsicheren Datenlage in einer Publikation derselben Autorin fehlt (**14**, 1998) und in der anderen klar ersichtlich ist (**15**, 1998).

1997 wurde von McPherson und Hemminki (**70, 71**) der Beweis geliefert, dass der 30% Nettobenefit aus OS (Beobachtungsstudien) nicht stimmen kann. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle der kleinen RCTs, der kurzen Laufzeit und auch der schlechten Datendokumentation in den RCTs war das exakte Ausmaß der Wirkung nicht zu eruieren. Schaden oder Nulleffekt war die Frage – großer klinisch relevanter Benefit war sicher auszuschließen. Die Aussage der britischen Kommission bleibt gültig, aber auch dieser Kommission ist ein systematischer Fehler unterlaufen. Sie erwähnten die Evidenz aus RCTs nicht und bezogen ihre Erkenntnis aus den älteren Beobachtungsstudien.

Weitere problematische Punkte bei der Evidenzgewinnung und bei der Etablierung von Qualität werden ebenfalls von McPherson und Hemminki (**71**) aufgezeigt: Nur in Ausnahmefällen werden bis dato Zulassungsstudien für systematische Übersichten zugängig gemacht. Viele Studien der Pharmaindustrie werden nie publiziert. Unerwünschte Wirkungen werden selten reportiert: Nur 4% der 200 Zulassungs-

studien berichteten überhaupt kardiovaskuläre Ereignisse; in der Regel mussten die Daten aus den Karteikarten oder Krankenblättern extrahiert werden (**71**). Die Industrieinteressen können auch im Behindern und Verhindern der umfassenden Evidenzsuche liegen (**199**). Die Pläne, dass Therapiestudien in den großen Journalen (Lancet, New England, JAMA...) ab 2005 nur noch veröffentlicht werden sollen, falls die Studien vorher in einer Datenbank öffentlich angekündigt waren, ist ein Schritt in die richtige Richtung.

Die epidemiologische Forschung hat es zum Standard erhoben: Die Wirksamkeit neuer Medikamente ist in RCTs zu untersuchen. Alle RCTs sind zugänglich zu machen. Nebenwirkungen sind aus allen Studientypen und aus der klinischen Anwendung zentral zu registrieren und öffentlich zu machen.

Ein weiteres Problem ist, dass Veränderungen von Risikofaktoren für Herz – Kreislauferkrankung (so genannte „Surrogatparameter“) auf einen Gesundheitsbenefit extrapoliert und interpretiert wurden. HRT senkt generell die Serumspiegel der low-density lipoprotein (LDL) Cholesterolfraktion und erhöht die der HDL (high-density lipoprotein) Cholesterolfraktion. Der Einfluss der HRT auf die Lipide ist belegt, aber die günstige Beeinflussung der Entwicklung oder Progression von Veränderungen der Herzkranzgefäße ist keineswegs dadurch garantiert (**76**): Es ist nicht gesichert, dass "positive Lipidveränderungen" der HRT auch "positive Gesundheitsveränderungen" bedingen; ein Nulleffekt oder ein Schaden für die Gesundheit sind genauso wahrscheinlich. Die Verbindung eines Faktors mit dem speziellen Krankheitsrisiko garantiert nicht, dass medikamenteninduzierte Veränderungen des Faktors auch zu einer (positiven) Risikoveränderung führen. Die Extrapolation von Surrogatparametern auf klinische Endpunkte führt zu Fehleinschätzungen.

Die beispielsweise von Göretzlehner und Lauritzen (**56**) formulierten Schlussfolgerungen sind Resultat der Extrapolierung von Surrogatparametern auf klinische Endpunkte. Das einfache und intuitiv erscheinende Konzept, dass der Ersatz der mit der Menopause defizitären Hormone zu einem generellen Plus an Gesundheit

führt, war für Patient und Arzt einleuchtend. Kommt dann noch indirekte Evidenz eines kardioprotektiven Effekts hinzu (oder Evidenz aus Beobachtungsstudien), so scheint das präventive Konzept für (alle) postmenopausale Frauen überzeugend.

Eine zusätzliche Fehlinterpretationen entstand dadurch, dass Mortalitätsunterschiede auf den Geschlechtsunterschied und den Hormonausfall in der Postmenopause zurückgeführt wurden. Die Mortalität an Herz - Kreislauferkrankungen ist in den meisten industrialisierten Ländern bei Männern höher als bei Frauen. Als gängige Erklärung wurde angenommen, dass Frauen einen durch Östrogene vermittelten Schutzeffekt aufweisen (u.a. **56**, S. 374). Diese Schlussfolgerung konnten Lawlor et al (**106**) nicht bestätigen. Es wurden für England und Wales die Daten des "Office for National Statistics" (1921 - 1998) ausgewertet und zusätzlich die WHO Daten für Australien, Frankreich, Japan, Schweden und die Vereinigten Staaten von 1947 bis 1997. Die Autoren können die Differenz zwischen den Geschlechtern nicht durch den „Östrogenspiegel“ erklären: "The sex difference in mortality from coronary heart disease varies over time and between countries in a way that cannot be explained by endogenous oestrogen. These trends indicate that sex differences in mortality from coronary heart disease are driven primarily by environmental factors." Diese Aussagen stellen maximal Evidenz der Klasse II für die Kausalität (Östrogenabfall begünstigt CVD, Östrogene schützen vor CVD...) dar. Der korrekte Umgang mit Surrogatparametern ist für die Etablierung einer Evidenzbasierten Medizin wichtig: Bei hypertensiven und/oder übergewichtigen Frauen (n = 35, Zeit: 2 Monate) bewirkt CEE plus MPA oder natürliches Progesteron (100 mg/d) eine Zunahme des brachialen flows gegen Placebo und eine Senkung der inflammatorischen Parameter (**101**). Die positiven Effekte der Hormone auf den brachialen Flow müssen Endpunkt bezogen untersucht werden (**42, 123, 144**). Ähnlich verhält es sich mit "remnant lipoprotein particles (RLPs) und Progression der Arteriosklerose und deren Beeinflussung durch Estrogene (**145**) oder mit C-reaktivem Protein (**44**) und auch den positiven Einflüssen auf den kardiovaskulären Risikofaktor asymmetrisches Methylarginin, ADMA (**154**). Es sind keine klinischen Schlussfolgerungen erlaubt, bevor nicht eindeutig belegt ist, dass

die hormoninduzierte Veränderung der Surrogatparameter auch zu einem Gesundheitsvorteil bei kardiovaskulären Veränderungen führt, wie weniger tödliche Herzinfarkte, generell weniger Infarkte etc. Ein sehr wichtiger Surrogatparameter ist Diabetes mellitus Typ II. Der klinische Endpunkte ist die makrovaskuläre Komplikation der Herz - Kreislauferkrankung. In HERS (**95**) erhielten 2763 postmenopausale Frauen (durchschnittlich 67 Jahre) mit koronarer Herzerkrankung über 4,1 Jahre konjugierte equine Östrogene (0,625 mg plus MPA 2,5 mg; n = 1380) oder Placebo (n = 1383). Am Studienbeginn hatten 734 Frauen einen Diabetes und 218 eine gestörte Glukosetoleranz, 1811 waren normoglykämisch; die 2029 Frauen ohne Diabetes sind analysiert worden auf das Verhalten des Nüchternblutzuckers. Unter Placebo steigt postmenopausal der Blutzucker, nicht aber unter CEE (HERS). Die Progression zum Typ II Diabetes ist unter CEE signifikant geringer als unter Placebo (35 % RRR): In der Verumgruppe entwickelten 6,2 % der Frauen in den 4 Jahren einen Diabetes Typ II. In der Placebogruppe entwickelten 9,5 % einen Diabetes (RR 0,65 [95% CI: 0,48 - 0,89]; P = 0,006). Die NNT (number needed to treat) ist 30 (CI: 18 - 103). Der Effekt ist unabhängig von Gewichtsveränderungen. Auf Surrogatparameter, wie die Insulinsensitivität, wirkt HRT positiv (113, n = 120, 17 beta-Estradiol und Norethisteronacetat, NETA). Auch in PEPI (94) wird dies bestätigt. Eine nicht RCT - Studie (**165**) findet für transdermales Östrogen ein erniedrigtes Diabetesrisiko in der postmenopausalen Population.

Der letze zu diskutierende Punkt ist, dass eine Veränderung in der Evidenz der HRT einen Einfluss auf die Diagnostik hat (**31**). Man konnte 1997 annehmen, dass die HRT kardioprotektiv ist. In Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study (NHS) wurde nicht nach stummen Myokardinfarkten gefahndet. Zusätzlich wirkte sich der Effekt der Nichtverblindung bei Anwender und Arzt aus. Beim Anwender führt dies zur Bagatellisierung ischämischer Zeichen ("ich habe perfekten Schutz") und beim Arzt zu einer "Unterdiagnose" an Herzinfarkten und Todesfällen auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse (reporting bias).

Fasst man alle Punkte zusammen, so hat es für die Empfehlung, Hormonersatz-

präparate als Mittel der Wahl zur Prävention oder Therapie von CHD einzusetzen, nie Evidenz aus gut angelegten Studien gegeben.

Es gibt bewiesen wirksame Maßnahmen der Evidenzklasse I wie Statine. Zumindest durch das Vorenthalten von Statinen bei Frauen mit etablierter kardiovaskulärer Krankheit erleiden Hochrisikopatienten für Infarkt und Herztod einen Gesundheitsnachteil (**201**, Zusammenfassung bei **208**).

Der Wegbereiter der neuzeitlichen Evidenzbasierten Medizin David Sackett beklagt die Versäumnisse von Protagonisten eines unreflektierten "Hormonersatzes für alle Frauen zum gesundheitlichen Nutzen" in der Postmenopause (**171**): ..."Without evidence from positive randomized trials (and, better still, systematic reviews of randomized trials) we cannot justify soliciting the well to accept any personal health intervention. There are simply too many examples of the disastrous inadequacy of lesser evidence as a basis for individual interventions among the well…" Er listet dann Gesundheitsschäden auf, die durch nicht ausreichend bewiesene Therapiemaßnahmen verursacht wurden: "… supplemental oxygen for healthy premies (causing retrolental fibroplasia), healthy babies sleeping face down (causing SIDS), thymic irradiation in healthy children, and the list goes on. To this sad list we must now add estrogen plus progestin when given to healthy postmenopausal women under the presumption that they will be protected against cardiovascular disease…" Er berechnet für die WHI (**213**): „... In human terms, the 8506 women treated with estrogen plus progestin had about 40 more coronary events, 40 more strokes, 80 more episodes of venous thromboembolism and 40 more invasive breast cancers than the 8102 women assigned to placebo."

Die direkt folgende, unreflektierte Bewertung von Sackett wurde u.a. von der Presse widergegeben und hat zum Urteil „gefährlich wie Thalidomid" beigetragen: "Given the frequency with which this treatment is prescribed to postmenopausal women worldwide, hundreds of thousands of healthy women have been harmed." Warum Surrogatparametern anstatt eines gesundheitsrelevanten Endpunktes in

älteren Übersichten verwendet wurden und warum „extrapoliertes Wissen“ Einzug in Lehrbücher fand (günstige Lipidveränderung = günstig für CVD), bleibt im konkreten Fall der HRT unklar (u.a. **14, 55, 56**). Aber für andere Bereiche (wie Herzinfarkt) konnte gezeigt werden, dass die Aussagen von nicht systematischen Übersichten u.a. dazu verzerrt (Bias) werden, um die Meinung des Reviewers zu stützen (**5, 132, 147, 177**).

Niedrigere Dosierungen der Hormonpräparate, andere Präparate und Applikationsformen müssen erst in ihrer positiven oder negativen Wirkung auf die Endpunkte CHD und CVD untersucht sein. Vorher darf kein Urteil gefällt werden.

Die Women's HOPE (**114**, Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen) Studie untersucht bei 2600 postmenopausalen Frauen als niedrigste Dosierung 0,3 mg CEE und MPA 1,5 mg. Damit lassen sich Hitzewallungen beherrschen. Ein Schaden hinsichtlich CVD scheint nach 2 Jahren nicht gegeben, der eventuelle Nutzen steht aus. Aussagen zur Sicherheit sind mit aller Zurückhaltung zu werten (Industriesponsoring, **152**). In der Papworth - Studie (**28**) waren 255 postmenopausale Frauen mit angiographisch verifizierter ischämischer Herzerkrankung auf transdermale HRT (n = 134) und 121 auf Placebo randomisiert (mittlere Laufzeit 30 Monate). Die Abbruchrate lag bei Verum mit 40% deutlich über der bei Placebo. 53 Ereignisse in der HRT Gruppe standen 37 in der Kontrollgruppe gegenüber. Bei einer intention-to-treat Analyse finden sich 15 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für HRT und 12 für die Kontrolle (event rate ratio 1,29 (95% CI 0,84-1,95, P = 0,24)). Das spricht nicht für transdermale Applikation (**100**). Eine auf eine Medline Suche begrenzte Übersicht aus 2003 (**37**) weist darauf hin, dass für niedrig dosierte Regime keine Evidenz der Verbesserung gesundheitsrelevanter Endpunkte im Bereich Fraktur, CVD und auch Sicherheit vorliegt.

Der Hormonersatz in der frühen Postmenopause und die Auswirkungen auf Herz - Kreislauferkrankungen scheinen nicht so sicher untersucht, da die Studienteilnehmer zur Primärprävention ein Durchschnittsalter über 60 haben und die Gruppe

der Jüngeren in der größten Studie, der WHI, unterrepräsentiert erscheint. Die Opal Studie (**19**) wird zusätzliche Informationen zur Arterioskleroseentwicklung in der frühen Postmenopause bringen.

Bis dato gilt die Metaanalyse der bis 2002 vorliegenden RCTs von Valerie Beral (**17**). Es findet auch für die 50 - 60 Jährigen kein Benefit von CEE oder Estradiol auf Herz - Kreislauferkrankungen und kardiovaskuläre Ereignisse. Im Tierversuch (Affe) erreichte die Gabe von Estradiol direkt postmenopausal einen kardio-vaskulären Schutz (**125**).

14.2 Für und Wider der HRT bei Thrombose und Lungenembolie

Thrombose und Lungenembolie sind Erkrankungen, die in erster Linie mit dem Alter zunehmen. Thrombose und Embolie sind insgesamt aber seltene Ereignisse. Im Durchschnitt ist jährlich eine von 1000 Personen im Alter von 60-70 Jahren betroffen. Unter 40 Jahren ist von 10.000 Menschen einer pro Jahr von Thrombo-se betroffen. Bestimmte veränderbare und nicht zu beeinflussende Faktoren er-höhen das individuelle Risiko (Tabelle 9, **158, 103,195**). Bestimmte Medikamente, wie die "Pille", Hormone in den Wechseljahren oder Raloxifen erhöhen das Risiko für Thrombose. Was muss man wissen, wenn man Medikamente einnehmen will, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen? Eine (aufwändige Labor-) Untersuchung breiter Bevölkerungsgruppen ist wissenschaftlich nicht berechtigt und auch nicht kostenorientiert. Zur Orientierung vor Medikamenteneinnahme mit erhöhtem Risiko (z.B. Pille, Hormone in den Wechseljahren, Raloxifen) kann die folgende Tabelle 9 dienen.

Aus der Tabelle und der ärztlichen Veranschlagung (keinesfalls Berechnung) des individuellen Risikos muss der Patient entscheiden, ob er das Hormonersatz-präparat einnimmt. Laboruntersuchungen kann er zusätzlich in Anspruch nehmen. Ob zusätzliche Laboruntersuchungen letztendlich die Inzidenz der Thrombose senken können, ist nicht nach bester Evidenz geklärt. Die Evidenz, dass niedrigere Hormondosierungen, transdermale Applikation oder der Verzicht auf den

Gestagenzusatz ein niedrigeres Risiko für Thrombose und/oder Embolie haben, entspringt zurzeit nicht Klasse I. Für folgendes Lehrbuchwissen (zitiert aus **56**, S. 374) findet sich keine Evidenz: "Angina Pectoris und ein überstandener Herzinfarkt stellen ebenso wie der Zustand nach Herzklappenersatz, Bypass Operation oder Sinusvenenthrombose keine Kontraindikation sondern eine Indikation für natürliche Östrogene dar.“

Die neueren RCTs bestätigen, was aus Beobachtungsstudien bereits ersichtlich war: Das Thromboserisiko steigt mit dem unveränderbaren Faktor Alter. HRT erhöht generell das Thromboserisiko. Vorbelastete Patienten im Z.n. Thrombose erhöhen durch HRT signifikant das Risiko der Rethrombose gegen Placebo. Für die „gesunde Frau“ in der Postmenopause lässt sich durch keine prospektive Untersuchung festlegen, dass ihr Risiko für Thrombose unter HRT höher ist als das der Vergleichspatientin. Evidenzklasse I b wird erreicht.

Tabelle 9: Thromboserisiko (158, 103,195)

Basisrisiko, altersabhängig	unter 40 Jahre: 1 Fall auf 10.000 Menschen in einem Jahr 60-69: 1 Fall auf 1000 in einem Jahr über 80 : 1 Fall auf 100 in einem Jahr
Übergewicht / Obesitas (BMI über 30 kg/m 2)	drei Mal so hohes Risiko wie Normalgewichtige (Body Mass Index unter 25)
Krampfadern / Varicosis	eineinhalbmal höheres Risiko nach Operationen. Nach der Operation der Krampfadern ist das Risiko nicht mehr erhöht.
Bereits eine Thrombose gehabt	**5%** Risiko pro Jahr für ein Wiederauftreten. Risikoerhöhung durch größere Operationen.
Bekannte Auffälligkeiten der Gerinnung / Thrombophilie	Wenig Antithrombin, Protein C oder S im Blut Activated protein C (APC) Resistenz (z.B. Factor V Leiden) Erhöhte Gerinnungsfaktoren (I, II, VIII, IX, XI) im Blut Antiphospholipid Syndrom Hohes Homocystein
Andere Faktoren, die Blutgerinnsel begünstigen	Krebs erhöht das Risiko bis zum Faktor 7 gegenüber der Durchschnittsbevölkerung Schwäche des Herzmuskels (Herzinsuffizienz) Herzinfarkt oder Schlaganfall kurz zurückliegend Infektionskrankheiten Entzündliche Darmerkrankung, Nierenkrankheit (nephrotisches Syndrom) Seltene Krankheiten wie Polyzythaemie, Paraproteinaemie
Hormone	Ca. drei Mal erhöhtes Risiko durch Pille, Hormonersatzbehandlung in den Wechseljahren, Raloxifen, Tamoxifen. Bis zu 6 fach höheres Risiko bei Pillen der 3. Generation und bei hochdosierter Gabe von Gelbkörperhormon (Progestagene).
Schwangerschaft, Wochenbett	10 fach erhöhtes Risiko
Immobilisation	10 fach erhöhtes Risiko durch Bettruhe über 3 Tage, Lähmungszustände, Rollstuhl etc... Zunahme mit der Dauer. Krankenhausaufenthalt, Operationen, Unfälle. Allgemeinnarkose hat ein doppelt so hohes Thromboserisiko wie Epiduralanästhesie etc. Reisen mit viel Sitzen

14.3 Für und Wider der HRT bei depressiven Erkrankungen

Die Evidenz der Wirkung auf Depressionen ist für Kombinationsprärarate (Östrogen und Gestagene) begrenzt. Es sind bis November 2004 keine qualitativ hochwertigen RCTs vorhanden, die den Einfluss der HRT auf etablierte Depressionen belegen (**3, 22, 52, 54, 77, 129, 175, 192, 215**). Die RCTs (kleine Fallzahlen, kurze Beobachtungszeit) sehen keine signifikant positiven Veränderungen, die Evidenz für eine Wirkung der HRT auf Depressionen wird nicht gestärkt. In der Arbeit von Girdler et al (**54**) findet sich ein erheblicher Placeboeffekt. Die Autoren der einzigen nach systematischen Gesichtspunkten erstellten Übersicht (**218**) weisen auf die methodischen Probleme hin und schlagen eine vorsichtigen Umgang mit den Schlussfolgerungen vor. Die Übersicht leistet das, was sie auf Grund der Studienlage leisten kann. Die Beurteilung von CRD aus 1999 sieht in der Übersicht von Zweifel die Quelle der besten Evidenz (Klasse II). Es wird angemerkt, dass die Metaanalyse nicht nur RCTs berücksichtigt. Die Datenerfassung reicht nur bis ins Jahr 1996. Es mangelt an RCTs, speziell zum Einfluss der HRT auf Depressionen, die Randomisierung muss hinterfragt werden. Ein Test auf Heterogenität ist nicht erfolgt. All das führt dazu, dass die Aussagen wenig sicher sind. Die großen RCTs nach 1998 verbessern die Evidenz wenig. Das ist zum größten Teil methodisch bedingt. Depression zählte nicht zu den primären Studienendpunkten. Aussagen aus sekundären Endpunkte oder gar „post hoc Analysen“ sind nicht so zuverlässig wie Originalergebnisse (**207**). In HERS (**77**) erhielten 2763 postmenopausale Frauen (durchschnittlich 67 Jahre) mit koronarer Herzerkrankung über 4,1 Jahre konjugierte equine Östrogene (CEE 0,625 mg plus Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg; n = 1380) oder Placebo (n = 1383). Hysterektomie und belastete Anamnese für Thrombose waren Ausschlusskriterien. Der primäre Endpunkt war die kardiovaskuläre Erkrankung und nicht Stimmung oder Depression. Die Effekte der HRT (CEE & MPA) wurden nach dem Vorhandensein von Hitzewallungen vor dem Beginn der Studie (230 Frauen in der Gruppe mit HRT und 204 mit Placebo) ausgewertet. Eine gegen Placebo signifikante Verbesserung der Lebensqualität (und der depressiven Symptome) konnte nur für die Gruppe mit vasomotorischen Zeichen und praeexistenten Hitzewallungen belegt werden. Bei Frauen ohne

Hitzewallungen war der Effekt dem von Placebo gleich. Frauen ohne Hitzewallungen hatten unter Verum vermehrt Einschränkungen des körperlichen Befindens; eine Verbesserung der Kognition konnte nicht gezeigt werden. Ähnliches berichtet ein RCT aus China (**64, 65**, n = 152). In einer Subgruppe der Women's Health Initiative, der WHI (**68**, n = 1511) fand sich für HRT kein zu Placebo differierender Effekt auf den Depressionsscore und auch nicht auf depressive Symptome. Es wurden Fragebogen zur Lebensqualität ausgewertet: "Among women 50 to 54 years of age with moderate-to-severe vasomotor symptoms at base line, estrogen and progestin improved vasomotor symptoms and resulted in a small benefit in terms of sleep disturbance but no benefit in terms of the other quality-of-life outcomes." Im Februar 2004 ist nun auch der Arm der Studie beendet worden, der Östrogen als Monopräparat untersucht. Wir warten auf die Ergebnisse zu „mood“. In einer vergleichbar großen Multicenter Studie (**189**, n = 1655) zeigt sich für den Endpunkt Lebensqualität: Vasomotorische Symptome, Schlaf, Sexualität sind gegen Placebo bei Verum signifikant verbessert. Ein Einfluss auf die Stimmung und Angst war nicht belegbar. Vergleichbare Ergebnisse ergibt ein RCT (**65**, n=152, Laufzeit 12 Monate) bei Frauen aus China.

Zur Wirkung der Hormone (auch des Hormonersatzes) bei postpartaler Depression gibt es kaum fundierte Studien. Eine systematische Übersicht (aktualisiert 1999) zum Einfluss exogener Hormone auf postpartal auftretende Depressionen liegt vor (**107**): Da nur ein RCT voll auswertbar war, blieben viele Fragen unbeantwortet. Dalton (1996 zitiert aus Review **107**) stellt in seiner Studie fest, dass nur natürliches Progesteron die Stimmung hebt und dass alle synthetischen Gestagene in Ovulationshemmern Depressionen fördern, in dem sie das endogene Progesteron supprimieren. Es ist kein RCT zu finden, der diese Feststellung kontrolliert. Zu diesem Schluss kommt auch die Übersicht von Granger und Underwood (**60**, Suche in MEDLINE und PSYCHLIT bis 1999). Die beste verfügbare Evidenz (keine Klasse I) sagt: Depot Norethisteronenanthat verschlechtert signifikant den Depressionsscore. Zurückhaltung ist postpartal bei Frauen mit bekannten depressiven Episoden geboten, auch mit Ovulationshemmern, die diese

Komponenten enthalten. Östrogengaben nutzen bedingt, ihr Einfluss auf den Depressionsscore ist höher als der von Placebo. Die Domäne der Therapie bleiben Psychopharmaka und Psychotherapie. Dazu ist eine aktuelle Übersicht erschienen (**80**) mit sehr breiter Literatursuche (inklusive. Kontakte zur pharmazeutischen Industrie wegen unpublizierter Studien). Nur eine Studie konnte ausgewertet werden. Mehr Wirkung als Placebo scheint für Fluoxetin und Verhaltenstherapie gegeben, wobei Langzeiterfolge nicht ausgewertet sind. Kostenfrei ist eine weitere Übersicht als PDF Datei in 2 Teilen zugänglich (**155**). In einem Editorial Ende 2003 wird nochmals betont, wie wenige zuverlässige Studien auf diesem Gebiet vorhanden sind (**74**). Ähnlich sind die Aussagen von Clinical Evidence im Januar 2004 (**86**) und anderer aktueller Übersichten (**185**).

Bei Depressionen ist mit Antidepressiva oder Psychotherapie zu behandeln, hierfür gibt es Evidenz der Klasse I (u.a. **208**). Die Abgrenzung gegen depressive Verstimmung erfordert den Fachmann und das strukturierte Interview. Stimmungsverbesserung und Angst lösende Wirkung erscheinen durch HRT möglich. Wie hoch der Effekt ist, ob er klinische Relevanz erreicht, ist nicht sicher. Aussagen zur Potenz von Hormonen, zu unterschiedlichen Stoffklassen oder Darreichungsformen sind spekulativ und nicht durch Evidenz gedeckt. Es ist möglich, dass nur Frauen mit Hitzewallungen profitieren. Nach der vorliegenden Evidenz aus RCTs (Ib / II) ist der klinische Effekt keinesfalls groß (**68, 77**). Bei depressiven Symptomen können nach derzeitiger Datenlage Östrogene und Androgene versucht werden (Evidenzklasse II). In einem RCT (**202**, n = 1008, Dauer 6 Monate) erschien Raloxifen wirksamer gegen depressive Symptome und von höherem Einfluss auf die Lebensqualität als HRT.

14.4 Für und Wider der HRT bei kognitiven Störungen

Die epidemiologischen Studien finden übereinstimmend, dass HRT signifikant vor der Entwicklung des M. Alzheimer schützt. Evidenz aus der Hirnforschung scheint dies zu stützen. Sehr früh tritt mit Hogervorst ein kritischer Wissenschaftler auf, der die Entwicklung verfolgt. Die unsichere Datenlage und die methodischen Probleme

aller vorliegenden Reviews werden in der Übersicht von Hogervorst et al. (**81**) deutlich herausgearbeitet. Seine eigene Übersicht ist in der Literatursuche auf eine Datenbank begrenzt. Er wertet nicht nur RCTs aus, sondern auch Beobachtungsstudien. Er verweist aber deutlich darauf, dass OS (observational studies) eben keine Klasse I Evidenz für eine klinische Fragestellung erbringen können. Dieser Studientyp beschreibt unisono den protektiven Wert der Östrogene auf Kognition, den Schutz vor Demenz durch zeitliche Verzögerung des Eintritts um Jahrzehnte und den besseren Verlauf der Demenz unter HRT. Hogervorst (**81**) verweist darauf, dass in 3 kontrollierten Studien (CCTs) kein Einfluss equiner Östrogene auf den etablierten M. Alzheimer Erkrankten zu finden war. Ein anderer Studientyp (CCT, vorher OS) bringt differierende Ergebnisse, aber nicht mehr Aussagesicherheit und keine bessere Evidenzklasse. In zwei Übersichten erscheinen 1997 und 1998 die Ergebnisse von RCTs zum Einfluss der HRT auf Kognition und M. Alzheimer (**67, 214**). Die Literatur wird nur auf Medline begrenzt erfasst. Acht RCTs mit knapp 300 Probanden für kognitive Funktionen und 4 CCTs für Alzheimer werden ausgewertet. Es gibt keine Evidenz aus RCTs, dass Östrogene die Gedächtnisleistung bei asymptomatischen Frauen positiv beeinflussen und keine, dass sie die Häufigkeit einer Demenz senken (**98**). Es gibt keine Evidenz für die Behandlung eines Morbus Alzheimer mit Östrogenen (Sekundärprävention). Die Übersicht (Cochrane Review) von Hogervorst (**82**) aus 2002 wertet 15 RCTs mit etwas über 500 Probanden aus. Für die equinen Östrogene findet sich erneut kein positiver Effekt auf Gedächtnisleistung und die Entwicklung der Demenz. Bei der Behandlung eines Morbus Alzheimer mit equinen Östrogenen belegen die RCTs keinen Unterschied zu Placebo. Hogervorst (**82**) berechnet aus der Aussagesicherheit der Metaanalyse, dass niemand erwarten soll, dass bei längerer Laufzeit etc. doch noch ein vielleicht schwächerer Effekt auf Alzheimer resultieren könnte. Es gibt keine Evidenz, dass HRT noch einen deutlichen, klinisch wichtigen Einfluss auf Kognition erreichen kann (Hogervorst, **82**). Die Ergebnisse werden gestützt durch große RCTs, wie HERS (**59**), die WHI (**68**), die Women's Health Initiative Memory Study (**179**). Separat sollen in absehbarer Zeit die Ergebnisse des Monoarms (nur equine Östrogene, ohne "Gestagenzusatz") der WHI publiziert werden.

Man kann davon ausgehen, dass 17 ß Östradiol Einflüsse auf den beta-Amyloid-metabolismus hat (**11**) und die Plasmakonzentration des Surrogatparameters beta-Amyloid 1-40 steuert. Die Bedeutung des Surrogatparameters auf den Endpunkt Demenz ist zu etablieren. Kognition/Demenz sollte auch in WISDOM und im Alzheimer's disease prevention trial (Übersicht in "The National Research Register", **190**) ausgewertet werden. Im Oktober 2002 wurde WISDOM wegen der veränderten Evidenzlage (gemutmaßte Kardioprotektion entfällt) vorzeitig beendet. Mehr Klarheit zum Einfluss von Testosteron kann der Cochrane Review (**99**) bringen. Untersuchungswürdig ist nach Hogervorst (**82**) nur noch, ob Östrogen-präparate die Manifestation der Erkrankung verzögern können, des Weiteren ob natürliches Östradiol wirksamer ist, auch bei bereits etabliertem Alzheimer.

14.5 Für und Wider der HRT bei menopausalen Symtomen

Die Therapie der Wahl bei vasomotorischen Symptomen, von Hitzewallungen, nächtlichem Schwitzen bis zu Schlafproblemen ist die Östrogengabe mit einer Freisetzung von 25 μg E2 pro Tag. Auch urogenitale Symptome werden von Östrogenen signifikant mehr als von Placebo gebessert. Der Applikationsweg bei trockener Scheide, Dyspareunie und rezidivierenden Harnwegsinfekten ist nicht entscheidend. Besonders Frauen mit Urge - Inkontinenz profitieren von der Östrogengabe (mehr als 25 μg pro Tag) ohne Gestagenzusatz.

Die post hoc Analyse der WHI (**213**, Hendrix) findet auch bei Urge – Inkontinenz eine Verschlechterung durch Östrogenpräparate ohne Gestagenzusatz. Diese Evidenz ist nicht besser als die der Übersicht von Cochrane (**128**), da Inkontinenz kein primärer Studienendpunkt der WHI war. Die Frage Verschlechterung oder Verbesserung der Urge - Komponente ist nicht nach Evidenz der Klasse Ia zu beantworten. Vielleicht bringt der Einbau der Originaldaten aus der WHI in die Übersicht von Cochrane mehr Klarheit. Einigkeit herrscht aber, dass Kombinationspräparate alle Formen der Inkontinenz verschlechtern (**128, 213**).

Evidenzklasse Ia belegt die Wirksamkeit bei vasomotorischen Symptomen; orale Präparate und hier die hoch und fixiert dosierten konjugierten Östrogene als Monotherapie bei Frauen ohne Uterus und in Kombination mit diversen "synthetischen Gestagenen" sind am zuverlässigsten untersucht. Die Wirkung von CEE (0,625 mg/d) und die von Präparaten mit 17-ß-Östradiol unterscheidet sich nicht wesentlich (Evidenzklasse Ib/II, **88, 137**). Die Dosierung von 25 µg E2 pro die (auch kombiniert mit NETA) erscheint ausreichend (Evidenzklasse Ib).

Zu einer erheblichen Fehleinschätzung führten und führen Beobachtungsstudien und andere Studien mit nachrangigem Evidenzgrad. Menopausensymptome sind mit der Zeit rückläufig. Im Cochrane Review (**119**) erreicht Placebo eine Reduktion der Hitzewallungen um 57%. Der Verzicht auf eine Placebogruppe oder auf die Testung gegen Standard (= CEE) täuscht therapeutische Wirksamkeit vor. Dies gilt besonders für Phytoöstrogene. Der hohe Placeboeffekt und die signifikante Wirkungssteigerung durch HRT muss beim Lesen von nicht Placebo kontrollierten Studien (z.B. Kohortanalysen mit 50 % Wirkung für Phytoöstrogene...) bedacht werden. RCTs können keine von Placebo differierende Wirkung der Phytoöstrogene belegen. Auch für alle weiteren Interventionen, pflanzliche Stoffe, Homöopathie, Chiropraktik, Massage, Sport, Akupunktur, Relaxationstechniken, Nahrungsergänzungsstoffe, Vitamin E fehlt Klasse I Evidenz der Wirksamkeit. Eine Zusammenfassung bietet BMJ (**168**) und mit update Clinical Evidence. NAMS (**139**, North American Menopause Society) hat 2004 in der Übersicht keine neue und somit keine hochklassige Evidenz für Alternativtherapien gefunden. Bewiesene Alternativen auf Teilaspekte der Menopausensymptome (**168**) werden aufgelistet in Clinical Evidence (www.clinicalevidence.com) und bei NAMS (**139**). Tibolon hat eine gute Wirkung (Evidenzklasse I b) bei bestimmten Menopausensymptomen (Vasomotorik, urogenital). Es zeigt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, die Östrogenspiegel werden nicht relevant erhöht. Positive Einflüsse auf das Sexualleben sind nahe liegend. Als nicht hormoneller Ansatz, z.B. beim Prostatakarzinom oder beim Mammakarzinom, ist Venlafaxin (75 mg/d) effektiv (Evidenzklasse II). Für Paroxetin CR 12,5 oder 25,0 mg/d war in einem RCT signifikant mehr Wirkung auf

Hitzewallungen gegeben als für Placebo. Clonidin ist in kleinen RCTs effektiver als Placebo (Evidenzklasse II), wird aber nur bis zu 8 Wochen untersucht.

Für Clonidin, Venlafaxin, Paroxetin, Fluoxetin und Gabapentin wird zusätzlich in kleinen unkontrollierten Studien Wirksamkeit auf Hitzewallungen gefunden, wobei der Effekt schwer abschätzbar ist. Zu Cimifuga racemosa kann keine zuverlässige Aussage getroffen werden, was an der Studienzahl und der Qualität liegt. Für Melatonin alleine oder in Kombination mit Isoflavonen steht der Nachweis der Wirkung aus. Duoloxetin ist auf den Teilaspekt Stressinkontinenz in ersten größeren RCTs wirksam, wird hier aber nicht näher besprochen.

14.6 Für und Wider der HRT bei Frakturen

NORA (**16**), eine Beobachtungsstudie mit über 100.000 ausgewerteten Teilnehmern zeigt, dass kurz postmenopausal bereits 39,6% der Frauen eine nicht bekannte Osteopenie (T Score –1 bis –2,49) hatten und 7,2% eine Osteoporose (T Score mehr als -2,5). Eine niedrige BMD ist über eine kurze Beobachtungszeit (1 Jahr) prädiktiv für ein erhöhtes Risiko klinisch apparenter Frakturen. Bei T Scores unter 2,5 war die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur im ersten Jahr 4 mal höher (4,03; 95% CI: 3,59-4,53) als bei normaler BMD, bei T Scores von -1 bis -2,49 um den Faktor 1,8 (95% CI: 1,49-2,18) erhöht. Bei der Basiserhebung hatten 11% der Frauen nach dem Alter von 45 über eine bereits stattgehabte Fraktur berichtet. Die Gefährdung für vertebrale Frakturen steigt im Alter von 45 bis 50 Jahren signifikant. Falls eine HRT erfolgt ist, so treten Frakturen nach deren Beendigung rasch in erhöhter Anzahl auf (**16**). Aus Beobachtungsstudien wird des Weiteren berichtet, dass Frauen trotz HRT (seit Beginn der Menopause) in hohem Alter häufig Frakturen erfahren (**136**). Die Gefährdung der Frauen um die 50 für vertebrale Frakturen liegt zusammengefasst im zweistelligen Prozentbereich. HRT hat eine fraktursenkende Wirkung, die nach Klasse I Evidenz belegt ist. Dies gilt sowohl für die relativ früh (um das 50. Lebensjahr) auftretenden Wirbelbrüche als auch auf die ab 75 häufigen Frakturen im Oberschenkel- und Hüftbereich und die

am Radius. Die Wirkung ist klinisch nicht erheblich (NNT um 30); das bedeutet, es müssen ca 30 Menschen über einen Zeitraum von 1 Jahr behandelt werden, um eine Fraktur zu vermeiden. Eine klinisch relevante NNT ist z.B. 7 oder weniger, wie wir sie von Biphosphonaten kennen (Quelle mehrere qualitativ gute systematische Übersichten bei Cochrane).

Bislang gibt es nur wenige „head to head" RCTs zum Wirkungsvergleich der Substanzen auf Frakturen. Bei einer Datenbankabfrage (Medline, CENTRAL, EMBASE; siehe Kapitel Methodik) wurden weniger als 10 RCTs gefunden, die Substanzen wie HRT, Biphosphonate, Raloxifen, Strontium... in der Frakturprävention direkt vergleichen (keine Aussage der Evidenzklasse I).

Der Erhalt der Knochenmineralisierung („Knochendichte", BMD = bone mineral density) ist kein klinischer Endpunkt. Es sind einige systematische Reviews zu erwarten, die Frakturprävention und Mineralisierung der Knochen untersuchen (**7, 18, 38, 93, 97, 99, 150, 156, 178**). Die Übersicht zu Sport (**18**) fand nur wenige qualitativ hochwertige Studien ohne sichere Aussagen zur Fraktur, sondern nur zur BMD (Nichtsportler verlieren 1% pro Jahr oder mehr, Sportler bewahren).
Zur HRT ist das letzte Wort nicht gesprochen, gerade unter dem Aspekt des Management der Osteoporose in der frühen Postmenopause. Aus vier RCTs wurden die Patientinnen, die früh postmenopausal HRT (2-3 Jahre lang) erhalten hatten, bis zu 15 Jahre später erneut untersucht (**9**, n=347). Die Frauen, die Verum erhalten hatten (oder immer noch erhielten), hatten gegenüber der Placebogruppe konstant höhere Werte der BMD und über alle Jahre hinweg weniger Frakturen.

Die FDA hat 2004 Menostar (Estradiol transdermal) zur Osteoporoseprävention zugelassen (**142**). 14 Mikrogramm/d für Frauen mit oder ohne Uterus ohne obligate Gestagengabe: Grundlage ist ein RCT (Multicenter, n=417, Alter 60-80 Jahre, 2 Jahre Laufzeit). Frakturdaten sind nicht publiziert, aber Daten zur BMD nach 2 Jahren mit signifikantem Vorteil für Verum. Die lumbale BMD liegt 3% über

dem Ausgangswert (p <0,001) und 2,6 Prozent über Placebo (p <0,001). Die periphere BMD nahm unter Menostar im Oberschenkelbereich um 84 % über den Ausgangswert zu (p= <0,001) und 1,6% gegen Placebo (p <0,001). Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant von Placebo. Die Bewertung der FDA zur Endometriumhyperplasie unter diesem Präparat (ohne Gestagenzusatz): „Results of the study indicate that Menostar does not cause clinically significant endometrial hyperplasia." Gegenteilige Äußerungen, wie „nur mit Gestagen", entsprechen zurzeit Evidenz aus Expertenrat.

Zusammenfasend lässt sich aus aktuell bester Evidenz formulieren: Vertebrale Frakturen und Osteoporose sind häufige klinische Probleme für Frauen bereits im Alter um 50. Der Erhalt der BMD und die Frakturprävention sind Ansätze, die nicht unbedingt zusammenhängen müssen. Denn nur 20-30% der Fraktur mindernden Medikamentenwirkung der Biphosphonate und von Raloxifen sind über die Zunahme der BMD zu erklären. Bewiesene Interventionen (nach Evidenzklasse I Fraktur mindernd) sind Biphosphonate und Raloxifen (**208**). Der Therapiebeginn und die Dauer der Behandlung in der Risikogruppe der Frauen ab 50 ist nicht nach bester Evidenz belegt. HRT zusätzlich zu Lebensstilveränderungen (Sport, Ernährung mit Calcium und Vitamin D Supplementation) ist ein Weg. Der Patient muss wissen, dass die BMD erhalten wird, auch mit der niedrigsten Dosierung von täglich 14 Mikrogramm an Östradiol, aber die Fraktursenkung nicht belegt ist. Bei Hochrisikopatienten für Frakturen (z.B. unter längerer Cortisonmedikation) sind nach Klasse I Evidenz bewiesene Maßnahmen (Biphosphonate) zu verordnen; HRT erscheint wegen des begrenzten klinischen Effekts (NNT um 30) keine Alternative zu sein.

14.7 HRT und Endometriumhyperplasie und Karzinome von Uterus und Ovar

Östrogene in hoher Dosierung ohne gleichzeitige oder sequenzielle „Gestagengabe" erhöhen zeitabhängig die Hyperplasierate des Endometriums. Für die heute üblichen viel niedrigeren Dosierungen ist dies theoretisch möglich. Ob sich dies aber klinisch auswirkt und mehr Hyperplasien entstehen (nicht signifikante

Zunahme, **109**) oder gar mehr Endometriumkarzinome, ist nicht sicher. Das bedeutet, ein gering erhöhtes Risiko scheint möglich, immer unter dem Hintergrund des seltenen Ereignisses. Niedrig dosierte Östrogenmonotherapie kann bei Frauen mit Uterus nicht als Behandlungsfehler bezeichnet werden, wie dies für hohe Dosierungen der Fall ist (z.B. **56**). Dazu fehlt die Evidenz, ein großer klinischer Effekt (Induktion eines Endometriumkarzinoms) ist bei der derzeitigen Evidenz auszuschließen (**109**, Klasse I b/II).

Ob HRT die Inzidenz des Endometriumkarzinoms gegen Placebo oder keine Behandlung überhaupt beeinflusst, ist aus RCTs nicht sicher zu beantworten. Unter der kontinuierlichen Gabe von 2 mg Östradiol und 1 mg Norethindronacetat finden sich bis zu 5 Jahren Einnahme keine Hyperplasien. Archer (**6**) folgert für die Klinik, dass die Überwachung unter dieser Therapie reduziert sein kann, solange keine Blutung auftritt. Selbst bei Blutung ist das Risiko auf ein endometriales Karzinom zu stoßen, gering bis nicht vorhanden. In der WHI (**213**) sind gynäkologische Malignome außer dem Mammakarzinom selten: In 5,6 Jahren Follow-up finden sich 32 invasive Ovariarialkarzinome und 58 endometriale Karzinome. Es errechnet sich für das Endometriumkarzinom bei Verum kein erhöhtes Risiko gegenüber Placebo (HR 0,81: 95% CI = 0,48-1,36). Für das Ovariarialkarzinom ergibt sich eine Risikoerhöhung durch Verum mit breitem Konfidenzintervall und ohne Signifikanz: HR 1,58 (95% CI: 0,77-3,24). Für die HRT im Zustand nach Ovarialkarzinom wird Evidenzklasse I nicht erreicht. Überlebensnachteile sind keine beschrieben (**85**).

Generell muss die Frau, die Hormonersatzpräparate nimmt, mit einer gegen Placebo erhöhten Rate an diagnostischen Eingriffen rechnen (**109**). In der WHI (**213**) ist die Zahl der endometrialen Gewebsentnahmen bei Verum 33% gegen 6% unter Placebo ($p< 0,001$).

Für die heutige Beratungssituation können folgende Eckpunkte gelten: Östrogene ohne „Gestagene“, die in niedriger Dosierung bis zu 3 Jahre gegeben werden,

erhöhen das Risiko für Endometriumhyperplasie nicht signifikant (Evidenzklasse I b/II). Eine Inzidenzzunahme auf 3% ist aufgrund der Evidenz denkbar. 90% der Hyperplasien sind mit Gestagenen behandelbar. Es gibt keine Belege, dass das seltene Ereignis Endometriumkarzinom durch niedrig dosierte Östrogene in der Fallzahl erhöht wird. Wer Östrogene alleine einnimmt oder auch kombiniert mit „Gestagenen", hat ein signifikant erhöhtes Risiko eine Blutung zu bekommen, die eine operative Abklärung (z.B. Abrasio) nach sich zieht. Die Inzidenz des seltenen Ereignisses Ovarialkarzinom wird durch HRT nicht wesentlich verändert. Allenfalls scheint eine geringe Zunahme möglich.

14.8 HRT und kolorektale Karzinome

Vier neuere RCTs mit längerer Laufzeit (**58, 83, 200, 213**) finden für die Anwender der Östrogenersatztherapie, auch für die Kombination mit „Gestagenen", eine Reduktion des Risikos kolorektaler Karzinome um etwa 30%. Aufgrund des breiten Konfidenzintervalls ist die absolute Größe des Effekts wenig sicher: Die klinische Auswirkung liegt zwischen 8% und maximal 55% Reduktion des eigenen Risikos, wobei die Wirkung der Östrogenmonotherapie eher am unteren Ende anzusiedeln ist. Zusätzliche Evidenz dafür, dass der klinische Effekt nicht erheblich ist, kommt vom Polyp Prevention Trial (**212**), einer randomisierten diätetischen Interventionsstudie. Über logistische Regression wurde der Einfluss der HRT auf die Wiederkehr von Adenomen berechnet: Ein genereller Schutz war nicht belegbar, höchstens in Subgruppen ist ein geringer Effekt nicht auszuschließen (Evidenzklasse II). Es gibt folglich keine Evidenz, die HRT nur unter dem Aspekt der Beeinflussung der Häufigkeit kolorektaler Karzinome zu empfehlen. Hinzu kommt, dass für Kombinationspräparate die zusätzlichen Fälle an Brustkrebs, Schlaganfall und Lungenembolie höher zu veranschlagen sind als die Reduktion an Fällen von kolorektalen Karzinomen (**17**). Der potenzielle Nutzen ist gegen den möglichen Schaden zu bilanzieren.

14.9 HRT und Mammakarzinom

Konjugierte equine Östrogene (0,625 mg täglich) ohne Gestagenkomponente

erhöhen bis zu 7 Jahren das Risiko für ein Mammakarzinom nicht (**191**). Die Einnahme von 0,625 mg/d CEE plus MPA 2,5 erhöht signifikant das Risiko für Brustkrebs (RR 1,26; 95% CI: 1,00 - 1,59). Dies gilt für alle ethnischen Subgruppen und für Frauen mit hohem und niedrigem Risiko und auch für 1 und 2 mg Östradiol täglich. Aussagen zur Beeinflussung des Endpunktes Tod in Folge Mammakarzinom sind bei den 5,2 Jahren durchschnittlicher Laufzeit nicht möglich (**213, 17**). Die Risikozunahme für Brustkrebs liegt in dem Bereich, den die Beobachtungsstudien (**32, 127**) für HRT allgemein mit 1,35 vorgeben. In Absolutzahlen bedeutet dies: Pro 10.000 Frauen, die über 1 Jahr behandelt werden, treten 8 zusätzliche Fälle von invasivem Brustkrebs auf. Oder: Die Erhöhung des absoluten Risikos ist bei Kurzzeiteinnahme gering und wird von Lowe (**213**) auf jährlich maximal 0,1 % berechnet: Aber die absolute Risikozunahme gilt gleichermaßen für Herz-Kreislauf-Erkrankung und Schlaganfall. Lowe: "On average, the risk is < 0.1% for either of the main outcomes." Der Unterschied im Brustkrebsrisiko zu Placebo trat erst nach 3 Jahren ein, was aber nicht bedeutet, dass eine kürzere Behandlung frei von diesen und anderen Risiken ist. Rechnet man all die negativen Effekte auf die 5 Jahre Studienlaufzeit auf, so ergeben sich pro 10.000 Frauen 100 Ereignisse oder 1 negatives zusätzliches Ereignis pro 100 Frauen, die das Präparat 5 Jahre nehmen. Das sind Mindestangaben. "Lost to follow-up" sind 3,5 % der Starter. Während der Studie (**213**) haben 42% der Frauen mit Verum und 38% der Patienten mit Placebo irgendwann ihre zugedachte Medikation gestoppt. Da die Auswertung aber nach Intention to treat erfolgt ist, kann der negative Effekt durchaus stärker zum Tragen kommen: Der wahre Effekt von Verum auf das Brustkrebsrisiko (und die anderen Risiken, aber auch die positiven Effekte) kann zumindest in der WHI unterschätzt sein. Hier wird nicht näher darauf eingegangen, ob die Karzinom bedingten Todesfälle ansteigen oder nicht, ob die Karzinome eine bessere Prognose haben oder ob Karzinome unter HRT früher entdeckt werden. Solche Argumentationen, interpretierte Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, sind im Lehrbuch (**56**, S. 274 ff) zu finden. In diesen Argumenten stecken zusätzliche Möglichkeiten des Bias, die Aussagen können zurzeit nicht Evidenz der Klasse I erreichen. Das ist bei der Studienlage schlichtweg nicht möglich. Polarisierungen

wie die folgenden haben weder in der positiven noch in der negativen Ausrichtung eine Berechtigung. Die Befürworter, die ihre Evidenz aus den Studien vor 1998 beziehen: „HRT hat so viel sonstigen Nutzen. Dieser überwiegt den möglichen Schaden (Zunahme der Fälle an Brustkrebs, wohl aber nicht der Todesfälle an Mammakarzinom).“ Die Gegner, die ihre Formulierungen aus den Studien nach 1998 herleiten: „Die meisten in Beobachtungsstudien gefundenen Wirkungen der HRT (auf CVD, Kognition, Depression) sind in RCTs als maximal Nulleffekt erkannt worden. HRT ist wegen des Überwiegens des Schadens (Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms, der Schlaganfälle) kaum noch zu empfehlen...“

Bei der Diskussion um die HRT mit dem Patienten könnten sich neue Wichtungen ergeben: Der Unterschied im Brustkrebsrisiko zwischen Kombinationspräparaten und Östrogenmonotherapie könnte zum Weglassen der "Gestagenkomponente“ bei Frauen mit Uterus führen (siehe Kapitel Endometriumhyperplasie). Ein weiterer Punkt ist, dass die million women Studie (**127**, Beoachtungsstudie) eine bislang nicht erklärbare Zunahme für Brustkrebs unter Tibolon gefunden hat: Das relative Risiko war für Tibolon gegen Nichteinnahme 1,45 (95% CI: 1,25-1,68, $p<0,0001$). Das Ausweichen auf andere Substanzklassen, Dosierungen oder Darreichungsformen erscheint für Kombinationspräparate nicht unproblematisch. RCTs fehlen für die entscheidenden Endpunkte, die bisherige Evidenz aus Studien mit niedrigerer Evidenz verspricht keine Vorteile. In kleinen RCTs mit begrenzter Laufzeit ergibt sich beispielsweise für Tibolon kein Hinweis einer Zunahme der Inzidenz an Mammakarzinomen. Pro und Contra stammen aus Studien, die höchstens Evidenzklasse II erreichen. Bevor man ärztlicherseits solche Diskussionen beginnt, muss man dem Patienten einen realistischen Zugang zum altersabhängigen Risiko für Brustkrebs in Absolutzahlen geben. Die Beeinflussbarkeit durch HRT oder die Nichteinnahme ist nur so begreifbar, ebenso die Risikoveränderung durch Vorsorgemaßnahmen. Denn die Patienten haben völlig falsche Vorstellungen, um einen Faktor 100 zu hoch.

Prozentangaben (10%) der Erkrankungswahrscheinlichkeit "überzeichnen" (u.a. **121**). Jede 10. Frau bekommt Brustkrebs oder 10% ist das Risiko jeder Frau für Brustkrebs. 10,2% ist das Risiko auf 80 Jahre, falls man nicht vorher stirbt. Wenn man bereits 55 ist, so ist das Restrisiko 6,4%. Die absoluten Altersrisiken werden massiv überschätzt. Absolut: Die 55 Jährige hat 0,2% Risiko, im nächsten Jahr zu erkranken: Von 1000 Frauen erkranken 2 im nächsten Jahr.

Auch ein Vergleich der Risikoerhöhung kann für die Diskussion mit dem Patienten nützlich sein (Tab 10). Frauen, die einen der folgenden Punkte erfüllen, haben ein mindestens 3-fach höheres Risiko für Brustkrebs als der Durchschnitt der Bevölkerung:

1. Ein Verwandter Grad I mit beidseitigem Brustkrebs oder Brust- und Eierstockkrebs
2. Ein Verwandter Grad I mit Brustkrebs vor dem 40. Lebensjahr oder ein männlicher Verwandter Grad I mit Brustkrebs
3. Zwei Verwandte Grad I oder II in der gleichen Linie mit Brustkrebs vor 60. L. J. oder Ovarialkarzinom in jedem Alter.
4. Drei Verwandte Grad I oder II in der gleichen Linie mit Brustkrebs oder Ovarialkarzinom

Ein Verwandter Grad I ist dabei die Mutter, Schwester, Tochter, Grad II bedeutet, dass Großmutter, Enkelin, Tante, Nichte erkrankt sind.

Tabelle 10 : Verschiedene veränderbare und nicht änderbare Faktoren und ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko (121)

Allgemeine Risiken	relatives Risiko	Allgemeine Risiken	relatives Risiko
Alter	> 10	Menarche vor 11	3
Lebensraum	5	Menopause nach 54	2
Krebs der anderen Brust	> 4	Erstgeburt nach 40	3
Benigne Brusterkrankung	4 - 5	Alkohol	1,3
BMI > 35 postmenopausal	2		
Pille	1,24	HRT	1,35

Mit der Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bei einem oder mehr Verwandten 1. Grades beschäftigt sich die Reanalyse der 52 epidemiologischen Studien: 8 von 9 Brustkrebspatientinnen haben keine betroffenen Verwandten 1. Grades. Die meisten Menschen mit Verwandten 1. Grades und Brustkrebs werden kein Mammakarzinom entwickeln (**33**): Die Autoren: „In Ländern mit hohem Brustkrebsaufkommen ist die lebenslange Risikozunahme 5,5% für Frauen mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades und 13,3% für frauen mit zwei Betroffenen ersten Grades."

Die Patienten, die sich für ein Mammographiescreening entschlossen haben, benötigen eine Zusatzinformation: HRT hat in Beobachtungsstudien Einflüsse auf die Sensitivität und Spezifität des Screening (**12, 96, 127**). Ein Multicenter RCT (5 Jahre Dauer, n = 168, Z.n. Hysterektomie) findet, dass aufgrund niedrigerer Dichte Aufnahmen unter Placebo und Raloxifen besser zu beurteilen sind als solche unter Östrogenersatz (**51**, signifikante Zunahme der Dichte). Das trifft auch für Aufnahmen unter Tibolon oder Placebo zu (**117**, n = 166), HRT (E2/NETA) erhöht signifikant die Brustdichte. Eine große Kohortstudie aus USA (329 495 Frauen zwischen 40 und 89 aus 7 Bezirken der USA mit 463 372 Basismammographien zwischen 1996 und 1998) zeigt, dass die Faktoren Brustdichte und Alter die wichtigsten "Störfaktoren" der Sensitivität der Mammographie sind (**26**). Die million women Studie (**13**) belegt auf Evidenzklasse II, dass der gegenwärtige Anwender

der HRT ein erhöhtes Risiko der Kontrolle der Mammographie ("recall") und der Biopsie hat. Dies persistiert auch noch einige Jahre nach Absetzen.

Zur Frage der HRT nach Brustkrebs (**157**) ist die Datenlage unbefriedigend, es fehlen RCTs. Klasse I Evidenz liegt nicht vor. Die Beobachtungsstudien hatten für HRT gesagt: "In Ausnahmefällen vertretbar". Statistisch ist unter HRT kein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten des Krebses oder für ein zweites Mammakarzinom zu finden (RR 0,72; 95% CI: 0,47-1,10). Todesfälle sind mit 3% in der HRT Gruppe signifikant niedriger als die 11% bei Nichtanwendern (RR 0,18; 95% CI: 0,10-0,31)." Die systematische Übersicht von Pritchard (**157**, nur die englischsprachige Literatur ist bis 7/2001 gesucht, begrenzt auf Medline und Cancerlit) hat neben der Breite der Literatursuche Probleme bei den niedrigen Evidenzklassen der Alternativtherapien. Es werden die Erfahrungen der HRT nach Brustkrebs aus 1 Kohortstudie, 4 Fallstudien und 3 Fallkontrollstudien beschrieben. Die Indikation waren Menopausensymptome. Bei kurzer Anwendung (kleine Fallzahlen) war in diesen Studien kein erhöhtes Risiko eines Rezidivs auszumachen. Eine neue Beobachtungsstudie (**134**) mit 123 Frauen (65,4 J ± 8,85), von denen 69 einen Östrogenersatz erhielten, fand nach mehr als 10 Jahren Nachbeobachtung keine erhöhten Rezidivraten oder Todesfälle durch Brustkrebs. Vergleichbar sind die Resultate einer ähnlich großen Fallkontrollstudie (**198**). Eine weitere retrospektive Analyse von 1122 Frauen, die durchschnittlich 6 Jahre nachbeobachtet wurden, bestätigt die Aussagen (**48**): Kontinuierliche HRT war mit einem reduzierten Risiko des Todes an Brustkrebs (RR 0,32. 95% CI 0,12–0,88) und der generellen Mortalität verbunden (RR 0,27. 95% CI 0,10–0,73). Vergleichbare Zahlen liefert eine Übersicht aus 2002 (**124**): Zusätzlich zu den Beobachtungsstudien sind die inizialen Ergebnisse eines RCTs erfasst. Auf ähnlicher Evidenzbasis kommt die Übersicht aus 2004 (**112**) zu vergleichbaren Resultaten.

Es laufen 3 Studien, die Patienten nach therapiertem Mammakarzinom auf HRT oder keine randomisieren (HABITS aus 1996, eine britische und eine schwedische Studie). Ende Dezember 2003 ist HABITS (**84**, hormonal replacement therapy after

breast cancer -- is it safe?) wegen zu hohem Risiko vorzeitig beendet worden: Bis September 2003, hatten von 434 randomisierten Frauen 345 eine Beobachtungszeit von mindestens 1 Jahr. Zum Zeitpunkt einer medianen Nachbeobachtung von 2,1 Jahren hatten 26 Frauen der HRT Gruppe ein erneutes Mammakarzinom und 7 bei Placebo. Das Risiko, Frauen nach Brustkrebs diesem Risiko auszusetzen, erschien zu hoch. Gleichzeitig wurde auch die Stockholmstudie beendet, obwohl hier die Daten nicht eindeutig für eine Erhöhung der Brustkrebsrate sprachen. Eine Verbesserung der Evidenz und eine Beantwortung offener Fragen sind nur in kleinem Umfang zu erwarten. Dies ist Folge der Publikation der großen RCTs („Negativstudien“). Im Metaregister von Controlled Trials (http://controlled-trials.com) sind zur Thematik nur noch wenige Studien registriert: Die WHI Studie (**4**), die 1992 begonnen wurde, sollte Aussagen für die Östrogenmonotherapie bei hysterektomierten Frauen ermöglichen (2005). Seit März 2004 sind die Teilnehmer aufgefordert, die Medikation zu beenden und in die Nachbeobachtungsphase einzusteigen. Die Wisdom Studie (**160**) sollte über 20.000 postmenopausale Frauen erfassen; Endpunkte waren neben Brustkrebsprävalenz, CVD und osteoporotische Frakturen. Wegen der veränderten Evidenzbasis läuft die Studie seit 2002 nicht mehr. Die Cochrane HRT Study Group will Stellung beziehen zu den Langzeitwirkungen der HRT (**29**).

14.10 HRT und Gewicht, Fettverteilung

Veränderungen der Körperzusammensetzung, der Fettmasse und der fettfreien Masse sind altersabhängig. Bis 55 Jahre ist mit einer jährlichen Zunahme zu rechnen. Der Menopausenstatus per se ist mit einer Gewichtszunahme und einer Fettumverteilung verbunden. Unter Berücksichtigung dieses Effekts belegt die Übersicht von Cochrane (**140**), dass HRT das Gewicht nicht beeinflusst. Die Frage, ob die HRT die postmenopausal auftretende Fettumverteilung (Stamm) günstig beeinflussen kann, lässt sich nicht beantworten. Kleine RCTs weisen darauf hin. Die Autoren erwähnen, dass noch über 20 weitere RCTs aus der primären Datenerfassung analysiert werden (Rücksprache mit den Autoren bezüglich der Qualitätsmerkmale der Studien). In der Metaanalyse sind überwiegend orale Präparate,

konjugierte equine Östrogene, analysiert. Es existieren Hinweise, dass der transdermale Applikationsweg (und eine niedrigere Dosierung) günstig für die Erhaltung der fettfreien Masse (Muskeln und Knochen) ist. Unter transdermaler HRT, unter Tibolon und auch unter niedrig dosierter HRT scheint die Menopausen typische Fettverteilung weniger ausgeprägt. Die Studien von Hanggi et al. 1998 und von O'Sullivan et al. 1998 sind den Autoren der Cochrane Metaanalyse (Norman, Flight, Rees) bekannt, werden in der Diskussion erwähnt und wohl im nächsten Update berücksichtigt. "Women's Healthy Lifestyle Project Clinical Trial" untersuchte in einem RCT (**104**, n = 535), ob durch verminderte Kalorien- und Fettzufuhr, sowie gesteigerte physikalische Aktivität die Menopausen bedingte Gewichtszunahme und der Anstieg in der LDL - Fraktion zu verhindern ist. 35% der Frauen waren bei der Auswertung nach 54 Monaten postmenopausal: Es fand sich ein 3,5 mg/dL Anstieg von LDL Cholesterol in der Interventionsgruppe und ein 8,9 mg/dL Anstieg in der Placebogruppe (P =0,009). Das Gewicht fiel in der Interventionsgruppe um durchschnittlich 0,2 Pfund und stieg um 5 Pfund in der Placebogruppe. Triglyzeride und Glukose stiegen signifikant stärker in der Beobachtungsgruppe.

15. Vergleichende Bewertung der Evidenz für HRT bei verschiedenen Beschwerden und Erkrankungen in der Postmenopause

Wie kam die Aussage, HRT ist für jede Frau „in der Menopause extrem nützlich“ zustande?

Große Beobachtungsstudien wurden als Quelle der Evidenz herangezogen. Daraus leitete sich ein 30% Nettobenefit für CVD für Anwender versus Nichtanwender ab. Die Verbesserung der Kognition, die Prävention des Morbus Alzheimer und die generell positiven Einflüsse auf die Stimmung ergab, zusammen mit der exzellenten Wirksamkeit bei Menopausensymptomen, ein deutliches Plus an Lebensqualität unter HRT. Andere Wirkungen, wie der Schutz vor Osteoporose oder Frakturen, kommen noch hinzu.

Risiken erschienen vor diesem hohen Nutzen tolerabel. Gerade in der deutschsprachigen Literatur wurde das erhöhte Risiko für Thrombose und Thromboembolie unter HRT oft nicht erwähnt (**130**). Die Risikoerhöhung für Mammakarzinom wurde durch die aus denselben Studien als besser apostrophierte Prognose unter HRT relativiert. Folgende Faktoren sind für die Überinterpretation des Nutzens der HRT hauptsächlich verantwortlich: Das Fehlen einer systematischen Literatursuche in den „alten Übersichten“ wurde nicht erwähnt und in den Folgen nicht bewertet. Dies führt zu einer Überschätzung des klinischen Effekts der HRT (u.a. **5, 177**).

Zusätzlich fehlte die Bewertung, dass Beobachtungsstudien für therapeutische Interventionen nicht Evidenzklasse I sind und eine Sicherheitseinschränkung der Aussage bedingen (**169, 170, 209**).

Zum Dritten wurden Surrogatparameter (Lipide, Knochendichte, Blutdruck...) auf eine Stufe mit den klinisch wichtigen Endpunkten (z.B. Herz - Kreislauferkrankung und Mortalität an CVD) gestellt.
Als weiterer Punkt hatte die hohe Bewertung der HRT (30% Nettobenefit für CVD)

Konsequenzen auf nicht gynäkologische Behandlungsansätze. Der gemutmaßte Schutz vor Herzinfarkt unter HRT hat dazu geführt, dass „Herzinfarkt unter HRT“ als unwahrscheinlich galt und zu einer „Unterdiagnostik“ geführt hat (**31**, „healthy helper effect“).

Es muss ebenfalls erwähnt werden, dass zum damaligen Zeitpunkt und bis ins Jahr 2000 die Erkenntnisse der epidemiologischen Forschung zur Evidenz nicht zum medizinischen Alltag und Routinebetrieb gehörten. Obwohl die Anwendung der Evidenzbasierten Medizin bereits seit 1998 gesetzlich verankert und im Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG 2003, 2004) erneut für alle Ärzte als verbindlich fest geschrieben ist, sieht die Realität im praktischen Alltag anders aus: Es gibt heute (2005) noch zahlreiche Probleme, EbM in die klinische Praxis zu integrieren (**171, 207**).

Wie kam im Jahre 2003 die Aussage, HRT ist für jede Frau „in der Menopause extrem schädlich“ zustande? Sie beruht, zumindest in Deutschland, auf einer Überbewertung der Publikation zur HRT durch die „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ (**66**).

Durch große verfügbare RCTs und deren Auswertung nach den Vorgaben der Evidenzbasierten Medizin und gleichzeitig eine Beachtung der Evidenzhierarchie der „alten“ Studien („Beobachtungsstudie = Evidenzklasse II“) entfällt ein Großteil des Nutzens (Nulleffekt auf CVD).

Die negativen Auswirkungen der HRT (mehr Schlaganfälle, mehr Thrombosen, mehr Fälle an Brustkrebs...) rücken in den Vordergrund der Bewertung.

Durch die Darstellung als relative Risikozunahme ohne Angaben zum Absolutrisiko wird ein überzeichnetes Szenario bewirkt: 30% mehr Risiko... Verdopplung des Risikos.... Dies wird mit „framing data“ bezeichnet (**105, 207**) und bedeutet am Beispiel der HRT die Vortäuschung großer Effekte durch Verwendung der relativen

Risikoreduktion. Damit wird eine wesentliche Forderung der Evidenzbasierten Medizin nicht berücksichtigt, nämlich die Absolutzahlen zu verwenden und keine relativen Risiken.

Letztendlich wird auch im Falle der überzeichneten Negativdarstellung der HRT („extrem schädlich, vergleichbar Thalidomid)“ die Aussage bestätigt, wie schwierig es ist, EbM in die klinische Praxis umzusetzen. Es gibt noch zahlreiche Probleme (**171, 207**). Bias aus RCTs wird verwendet, um die Meinung des Autors zu stärken. Wo stehen wir heute? Die Evidenz zum Hormonersatz in der Postmenopause: Die aus RCTs und systematischen Übersichten mit Metaanalyse der Daten verfügbare Evidenz bewertet vorwiegend equine Östrogene in hoher Dosierung (0,625mg CEE täglich) und Östradiol (1-2 mg pro Tag) in der Kombination mit einem Gestagen (MPA). Diese Daten sind für die Beratung zu nutzen. Zurzeit weiß man nicht zuverlässig, ob andere Medikamente, eine niedrigere Dosierung, eine transdermale Applikation oder Kombinationen aus diesen 3 Varianten „besser“ sind: Das kann sein, kann aber auch nicht sein; beide Möglichkeiten sind gleich wahrscheinlich. Es fehlen die Belege aus hochwertigen Studien.

HRT hat sicher keine Wirkung in der Primär-und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen, die klinisch relevant ist. Man muss von einem „Nulleffekt“ auf Herzerkrankungen ausgehen. Für CVD hat der postmenopausale Hormonersatz keine Evidenzbasierte positive Wirkung. Eine geringe Zunahme von Schlaganfällen ist zu erwarten. Dies gilt auch für Östrogenmonotherapie. Von der HRT darf auch in Zukunft keine protektive Wirkung auf CVD erwartet werden. Bewiesen wirksame Maßnahmen der Evidenzklasse I wie Statine, Blutdrucksenker etc. müssen in der Primär- und Sekundärprävention von CVD eingesetzt werden. HRT erhöht das Thromboserisiko. Patienten im Z.n. Thrombose erhöhen durch HRT signifikant ihr Risiko der Rethrombose. Es gibt keine Evidenz der Klasse I, etablierte Depressionen (auch die postpartale) mit Hormonen zu behandeln. Antidepressiva und/oder Psychotherapie sind zu bevorzugen, da ihre Wirkung nach Evidenzklasse I belegt ist. Bei depressiver Verstimmung liegt Evidenz-

klasse II für eine Wirkung der Substanzen, auch als Kombinationspräparate vor. Aber auch hierfür gibt es Alternativen, die geringere oder keine schwerwiegenden Nebenwirkungen haben (Psychotherapie, Raloxifen, Tibolon usw). Vergleichende RCTs sind nicht ausreichend publiziert (Tibolon gegen HRT...).

Es gibt keine Evidenz aus RCTs, dass Östrogene die Gedächtnisleistung bei asymptomatischen Frauen positiv beeinflussen und keine, dass sie die Häufigkeit einer Demenz senken. Es gibt keine Evidenz für die Behandlung eines Morbus Alzheimer mit Östrogenen (Sekundärprävention). Equine Präparationen sind nach Evidenzklasse I unwirksam und zumindest in Teilaspekten der kognitiven Fähigkeiten nachteilig. Für Östradiol, für niedrige Konzentrationen und auch für Präparate ohne "Gestagenzusatz" gibt es zurzeit keine Evidenz der Klasse I, dass sie auf die obigen klinischen Endpunkte wirksam sind. Es spricht nichts dafür, HRT Präparate im Hinblick auf Kognition und Demenz anzubieten. HRT (Präparate mit für 1 und 2 mg Östradiol und equine Östrogene mit Gestagenzusatz) erhöht in allen ethnischen Subgruppen und für Frauen mit hohem und niedrigem Risiko gegen Placebo signifikant die Häufigkeit von Brustkrebs (Evidenzklasse I). Die Erhöhung des absoluten Risikos ist bei Kurzzeiteinnahme jährlich maximal 0,1 %. Konjugierte equine Östrogene (0,625 mg täglich) als Monotherapie (ohne „Gestagengabe“) erhöhen bis zu 7 Jahren das Risiko für ein Mammakarzinom nicht (Evidenzklasse I b). HRT beeinflusst nach Evidenz der Klasse I das Gewicht und den BMI nicht. Auch der BMI verändert sich unter HRT nicht. Es besteht keine Evidenz für einen protektiven Effekt der HRT auf das Gewicht. Unter HRT ist das Risiko für eine Abrasio erhöht, auch die Zahl der Wiederholungsmammographien steigt. Ebenfalls erhöht ist das Risiko für eine Gallenblasenoperation (**181**, Evidenzklasse I b/II). In einer neuen Publikation aus 2005 wird das Risiko aus 2 RCTs (22 579 Frauen, 50 - 79 J) klarer: Unter CEE (0,625 mg/d) treten 78 Ereignisse pro 10 000 Personenjahre ein (vs 47/10 000 Personenjahre bei Placebo). Bei CEE + MPA sind dies 55 gegen 35 Ereignisse für Placebo. Verum hat auch mehr Operationen zur Folge als Placebo. Östrogene in Monotherapie in mittlerer oder höherer Dosis erhöhen im Vergleich zu Placebo signifikant die Risiken der Endometriumhyperplasie, von

irregulären Blutungen und des Therapieabbruchs. Zusätzliche „Gestagengabe“ reduziert die Hyperplasierate auf die von Placebo. Über 90% der Fälle von östrogeninduzierter Hyperplasie lassen sich durch „Gestagene“ wirksam behandeln. Es gibt keine Evidenz einer erhöhten Hyperplasierate unter niedrigdosierten Östrogenmonopräparaten bis 36 Monate. Bei der derzeitigen Evidenzlage scheint ein großer klinischer Effekt nicht gegeben. Die Härte der Evidenz ist reduziert - Kann bzw. Kann Nicht Empfehlung.

Aus RCTs ist nicht zuverlässig zu klären, ob HRT die Inzidenz des Uteruskarzinoms oder des Eierstockkrebs erhöht. Ein großer klinischer Effekt ist nicht zu erwarten. Kolonkarzinom ist numerisch ein seltenes Ereignis. Die Risikoreduktion für ein Kolonkarzinom durch HRT ist gering und für die Klinik nicht bedeutend. HRT ist wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von vertebralen und nicht vertebralen Frakturen. Der klinische Effekt ist aber begrenzt (NNT um 30). Ab einer täglichen Freisetzungsdosis von 25 microg/d 17 beta-Estradiol wird der Verlust an "Knochendichte" verhindert (Primärprävention). Der Stopp des Knochenumbaus kann in jeder Phase der Postmenopause erreicht werden. Nach Beendigung der HRT ist der Knochenumsatz nicht beschleunigt. Vasomotorische Symptome, Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen und Schlafprobleme sowie urogenitale Symptome (trockene Scheide, Dyspareunie, rezidivierende Harnwegsinfekte) werden von Östrogenen signifikant mehr als von Placebo gebessert. Der Applikationsweg ist nicht entscheidend. 25 μg E2 pro die erscheinen ausreichend. Es wird Evidenzklasse I erreicht, der klinische Effekt ist erheblich (Muss - Empfehlung). Frauen mit Urge - Inkontinenz profitieren von der Östrogengabe (mehr als 25 μg pro Tag) ohne Gestagenzusatz (Evidenzklasse I b/II).

In Tabelle 11 wird die Evidenz aus RCTs und aus Beobachtungsstudien vergleichend zusammengefasst. Die klinische Wichtigkeit (Größe des Effekts) wird über Muss- und Kann-Empfehlung bewertet (**46, 62**, Erklärung, siehe Punkt 2 dieser Arbeit: „Was ist Evidenzbasierte Medizin?“). Ein Großteil der früher als sicher geglaubten Indikationsbereiche für HRT ist spätestens in der Ära der RCTs zuver-

lässig widerlegt. Aber es verbleiben die Beeinträchtigung der Lebensqualität nach den Wechseljahren durch die bei vielen Frauen stark störenden Menopausensymptome und die negativen Auswirkungen der postmenopausalen Osteoporose. Das erste nach wie vor wichtige Thema ist die Lebensqualität von Frauen um 45-60 und deren Beeinträchtigung durch Menopausensymptome. Dazu zählen vorwiegend Schwitzen, Hitzewallungen, Schlafstörung, rezidivierende Scheiden- und Harnwegsinfekte und mit Abstrichen Inkontinenz, Dyspareunie und Veränderungen im Bereich der Sexualität.

HRT ist nach Evidenzklasse I der Goldstandard für die Therapie, der dadurch erzielte klinische Effekt ist groß. Eine derart sichere Evidenzbasis weist keine der möglichen Therapiealternativen auf. Nicht nur anhand der Verkaufszahlen, sondern auch aus der Tätigkeit der Hausärzte und Gynäkologen lässt sich belegen, dass HRT von deutlich weniger Frauen genutzt wird als vor 2000. Unbewiesene Therapien (Kräuter, Akupunktur, Isoflavone...) haben ebenso zugenommenn wie der Verzicht auf jegliche Behandlung. Unbewiesene Therapien können eventuell den 50% Placeboeffekt erreichen (**119**), keine Behandlung erreicht diese Wirkung nicht.

Tabelle 11: Bewertung der HRT nach den Evidenzkriterien (46, 62)

	Evidenz aus Beobachtungsstudien und Übersichten	Muss / Kann Empfehlung	aktuelle Evidenz aus RCTs und systematischen Übersichten	Muss / Kann Empfehlung
KHK CVD	großer klinischer Effekt	M	kein Nutzen (Nulleffekt) 8 Schlaganfälle mehr	KN
Diabetes	keine validen Angaben		Schutz	
Thrombose	erhöhtes Risiko	KN	erhöhtes Risiko	KN
Embolie	erhöhtes Risiko	KN	erhöhtes Risiko	KN
Kognition	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	kein Nutzen, in Subgruppen nachteilig	KN
Alzheimer	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	kein Nutzen	KN/MN
Depression	keine validen Angaben		kein Nutzen	KN/MN
Stimmung	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	nur Nutzen, falls gleichzeitig Hitzewallungen	K
Fraktur	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	begrenzter klinischer Effekt (Nutzen)	K
Osteoporose	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	begrenzter bis mittlerer klinischer Effekt (Nutzen)	K
Brustkrebs	erhöhtes Risiko	KN	erhöhtes Risiko	KN
Z.n. Brustkrebs	Kein negativer Einfluss	K	erhöhtes Risiko	KN/MN
Screening	Keine Angaben		negative Auswirkung	KN
Endometriumhyperplasie	Kein Einfluss		Kein Einfluss	
Endometriumkarzinom	Kein Einfluss		Kein Einfluss	
Ovarialkarzinom	Kein Einfluss		Kein Einfluss	
Z.n. Ovarialkarzinom	Kein Einfluss		Kein Einfluss	
Gewicht/BMI	Kein Einfluss		Kein Einfluss	
Lebensqualität	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M *
Menopausenkomplex	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M	großer klinischer Effekt (Nutzen)	M

Legende: M = Muss ; K = Kann; MN = Muss Nicht; KN = Kann Nicht

*** Gewinn an Lebensqualität bezieht sich auf das Behandeln von störenden Menopausensymtomen**

Man kann nicht abschätzen, ob durch dieses veränderte Anwenderprofil gesundheitliche Nachteile (durch Nichtbehandlung oder unzureichende Behandlung von Menopausensymtomen) induziert werden. Die wissenschaftlich abgesicherte Aussage ist die, dass bei störenden Menopausensymtomen am zuverlässigsten mit HRT behandelt werden kann. Zur Therapie der Menopausensymptome benötigt man relativ niedrige Dosierungen; die Freisetzung von 25 µg E2 oder äquivalenter Dosen anderer Wirkstoffe erscheint ausreichend. Individuelle Dosisanpassung ist möglich, der Applikationsweg des HRT - Präparats ist nicht entscheidend. Die Risiken der HRT sind in Absolutzahlen darzustellen und zwar für den „schlimmsten Fall“ (hochdosierte CEE oder 2 mg Östradiol plus „Gestagen“). Mutmaßungen, dass die heutigen viel niedrigeren Dosierungen weniger Nebenwirkungen haben, sind nicht belegt und deshalb zu unterlassen. Dann entscheidet der Patient. 6 zusätzliche Fälle von Brustkrebs, Schlaganfall oder Lungenembolie werden pro 1000 Frauen auftreten, die HRT 5 Jahre lang einnehmen. Dies gilt für die Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren. In der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren werden 12 zusätzliche Erkrankungen auftreten (**17**). Lowe (**213**) sagt für dieselbe Berechnung: Pro 100 Frauen, die 5 Jahre lang behandelt werden, wird eine Frau zusätzlich an einer der obigen Krankheiten leiden. Bath und Gray (**213**) berechnen in ihrer Übersicht das Schlaganfallrisiko ebenfalls vorwiegend aus den beiden Armen der WHI: Für eine Erhöhung der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) findet sich keine Signifikanz. Evidenz (Klasse I b) ergibt sich für die Zunahme der ischämischen Schlaganfälle unter Verum (RR 1,29; 95% CI: 1,13 - 1,47) und auch für eine schwerere Ausprägung. Die Number Needed to Harm ist 147, der Effekt also klinisch nicht sehr groß. Der Zustand nach Infarkt wiegt wesentlich stärker. Sowohl nach Placebo als auch nach HRT ist das Re-Infarktrisiko wesentlich höher, mit einer NNH von unter 50. In der Beratung bei „HRT und Hirninfarkt“ müssen also neben dem Alter“ allgemeine Risiken (Hypertonus etc.) eingehen, eben so heute übliche Therapieansätze (Statine, Blutdrucksenker...).

Ein weiteres Thema ist die Östrogenmonotherapie. Der Anwender erhält auf der Basis eines großen RCTs (**191**) die Sicherheit, dass sich sein Risiko für

Herzerkrankung und Brustkrebs durch CEE bis zu 7 Jahren Einnahme nicht erhöht. Schlaganfall und Thrombose, nicht aber Embolie, sind dann noch erhöht, in ähnlichem Maße wie bei Kombinationspräparaten. Bei Einnahme hochdosierter equiner Östrogene (0,625 mg pro Tag) ohne Gesta-genzusatz ist nach 3 Jahren in über 50% der Fälle eine Form der Endometriumhyperplasie zu erwarten (2% unter Placebo, Quelle PEPI Studie aus (**109**). Für niedrig dosierte Östrogene (ohne Gestagen) ist in der Übersicht (**109**) keine signifikante Zunahme der Hyperplasierate bis zu 3 Jahren Einnahme gegeben. Es ist eine denkbare Möglichkeit für nicht hysterektomierte Frauen: niedrige Dosierung eines Östrogenpräparats bis 3 Jahre, keine oder gelegentliche Gestagengabe (über 10 - 12 Tage).

Zur Beratung gehört heute auch die Information zum individuellen Basisrisiko des ratsuchenden Patienten für Thrombose, Schlaganfall und Brustkrebs, für vermeidbare prädisponierende Faktoren (Tabelle 9, 10) und die Identifikation und Evidenzbasierte Behandlung von Risikopatienten für CVD und soweit möglich Brustkrebs. Ein zuverlässiger Risikokalkulator für Herz Kreislauf Erkrankungen ist bei Frauen ab 45 Jahren immer indiziert (Zusammenfassung bei www.clinicalevidence.com, „CVD“). Das Basisrisiko für Thrombose im Alter um 40 Jahre sind 2 Thrombosen jährlich pro 10.000 Frauen. Der Postmenopausenstatus bedingt pro Jahr zwei zusätzliche thromboembolische Erscheinungen, bezogen auf 10.000 Frauen.

Das zweite wichtige Thema bei Frauen um 45-60 ist Osteoporose und die Prävention vertebraler Frakturen. Die Wirbelfrakturen bedingen eine Zunahme der generellen Erkrankungsanfälligkeit und eine Einbuße an Lebensqualität. HRT ist nicht der Goldstandard der Behandlung, der ist nicht formuliert, da Frakturen um 50 nicht ausreichend Beachtung finden. Aber durch den Rückgang der Anwenderinnen ist eine Zunahme der meist unbemerkten vertebralen Frakturen möglich und zu befürchten. Ein Screening aller Frauen ab 50 für Frakturgefährdung ist nach Klasse I Evidenz belegt (Clinical Evidence). Eine wirksame Behandlungsstrategie ist zu etablieren. Die Wirksamkeit der HRT in der Frakturvermeidung (NNT ca. 20-30) scheint klinisch deutlich geringer als die der Biphosphonate (NNT unter 10).

Direkte Vergleichstudien fehlen. Für Menostar (Estradiol transdermal 14 μg pro Tag ohne obligaten Gestagenzusatz) liegen keine Frakturdaten vor, nur Evidenz der Klasse I b/II, dass die BMD erhalten wird.

16. Zusammenfassung

Durch die in dieser Arbeit erfolgte systematische Literatursuche und die Qualitätsbeurteilung entstand eine zuverlässige Evidenzhierarchie für die postmenopausale Hormonersatzbehandlung. Der Empfehlungsgrad oder die klinische Effektgröße für HRT (Hormonal Replacement Therapy) wurde für unterschiedliche Indikationen festgelegt. Es hat sich folgender Evidenzbasierter Wissensstand finden lassen: Konjugierte equine Östrogene (0,625mg täglich) und Östradiol (1-2 mg pro Tag), auch in der Kombination mit einem Gestagen (Medroxyprogesteronacetat), sind am besten untersucht. Die Daten aus diesen Studien sind für die generelle Beratung über HRT zu nutzen. Denn es gibt keine zuverlässige Evidenz, dass andere Medikamente, eine niedrigere Dosierung oder eine transdermale Applikation eine andere Wirkung haben. Es fehlen die Belege aus hochwertigen Studien. HRT erreicht keine Wirkung in der Primär-und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen, die klinisch relevant ist. Eine gegen Placebo signifikante Zunahme von Schlaganfällen ist belegt. Dies gilt auch für die Östrogenmonotherapie. Von der HRT darf auch in Zukunft keine protektive Wirkung auf CVD (**C**ardio **V**ascular **D**iseases) erwartet werden.

HRT erhöht gegen Placebo das Thromboserisiko. Im Z.n. Thrombose erhöht HRT signifikant das Risiko der Rethrombose. HRT beeinflusst nach Evidenz der Klasse I das Gewicht und den BMI (Body Mass Index) nicht. HRT wirkt nicht bei etablierten Depressionen, auch nicht bei postpartalen. Die Gedächtnisleistung ist durch „Hormongaben“ nicht positiv zu beeinflussen. Equine Präparationen sind unwirksam und für Teilaspekte der Kognition nachteilig. Es gibt keine Evidenz für die Behandlung eines Morbus Alzheimer mit Östrogenen oder HRT. Vasomotorische Symptome und urogenitale Symptome werden durch jegliche HRT gebessert, der klinische Effekt ist erheblich (Muss - Empfehlung, Goldstandard). HRT ist wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von vertebralen und nicht vertebralen Frakturen. Der klinische Effekt ist begrenzt. Östrogene in Monotherapie in höherer Dosis erhöhen die Risiken der Endometriumhyperplasie, von irregulären Blutungen und des Therapieabbruchs. Es gibt keine Evidenz einer erhöhten Hyperplasierate

unter niedrigdosierten Östrogenmonopräparaten bis 36 Monate. Es ist nicht zuverlässig zu klären, ob HRT die Inzidenz des Uteruskarzinoms oder des Eierstockkrebs erhöht. Ein großer klinischer Effekt ist nicht zu erwarten. Die Risikoreduktion für ein Kolonkarzinom durch HRT ist gering und für die Klinik nicht bedeutend. HRT erhöht bei Frauen mit hohem und niedrigem Risiko die Häufigkeit von Brustkrebs (Evidenzklasse I). Konjugierte equine Östrogene als Monotherapie erhöhen bis zu 7 Jahren das Risiko für ein Mammakarzinom nicht (Evidenzklasse I b). Unter HRT ist das Risiko für eine Abrasio gegen Placebo signifikant erhöht, auch die Zahl der Wiederholungsmammografien steigt. Ebenfalls erhöht ist das Risiko für eine Gallenblasenoperation. Die „Furcht vor Hormonen“ und der Rückgang der Verordnungen können negative Gesundheitsfolgen bewirken, die heute noch gar nicht bedacht werden. Dazu zählt die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch unzureichend behandelte Menopausensymptome und die Gefahr der Zunahme vertebraler Frakturen (frühpostmenopausale Osteoporose) . Die fehlende Prävention dieser Symptome und die dadurch möglicherweise induzierten Gesundheitsnachteile werden von den Ärzten und den Patienten zurzeit kaum beachtet.

Literaturverzeichnis

1 Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JV, Szekacs B. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: a meta-analysis of 46 studies. Gynecol Endocrinol. 2002;16:335-346

2 Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. Brit Med J. 2001;323:224-228

3 Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. J Affect Disord. 1999;55:11-17

4 Anderson G, Cummings S, Freedman LS, Furberg C. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. Controlled Clinical Trials. 1998;19:61-109

5 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. J Am Med Assoc. 1992;268:240-248

6 Archer DF. (Editorial) Continuous combined hormone replacement therapy and endometrial hyperplasia. Risk of developing cancer is very low. Brit Med J. 2002;325:231-232

7 Ardila E, Echevery J. Phytoestrogens in the treatment of postmenopausal osteoporosis (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

8 Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, Plymate SR. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. Neurology. 2001;57:605-612

9 Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone. 2004;34:728-735

10 Bailar JC III. When research results are in conflict. N Engl J Med. 1985;313:1080-1081

11 Baker LD, Sambamurti K, Craft S, Cherrier M, Raskind MA, Stanczyk FZ, Plymate SR, Asthana S. 17beta-Estradiol Reduces Plasma Abeta40 for HRT-Naive Postmenopausal Women With Alzheimer Disease: A Preliminary Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2003;11:239-244

12 Banks E. Hormone replacement therapy and the sensitivity and specificity of breast cancer screening: a review. Journal of Medical Screening. 2001;8:29-35

13 Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the million women study. Brit Med J. 2004;328:1291-1292

14 Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health. 1998;19:55-72

15 Barrett-Connor E. Fortnightly review: Hormone replacement therapy. Brit Med J. 1998;317:457-461

16 Barrett-Connor E. Rapid Loss of Hip Antifracture Efficacy Following Estrogen Cessation: Evidence from NORA. American College of Obstetricians and Gynecologists 51st Annual Meeting. NEW ORLEANS, LA, April 29, 2003. (Vortrag)

17 Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet. 2002;360:942-944

18 Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

19 Bots ML, Evans GW, Riley W, Meijer R, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE, for the OPAL Investigators. The Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone (OPAL) study: design and baseline characteristics. Control Clin Trials. 2003;24:752-775

20 Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2003;138:927-937

21 British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society and endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart. 1998;80:15-29

22 Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2001;75:737-743

23 Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace SMH, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. Circulation. 1987;75:1102-1109

24 Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. Obstetrics and Gynecology. 1998;92:722-727

25 Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans AH. Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. International Urogynecology Journal. 2001;12:15-20

26 Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, Cutter G, Ballard-Barbash R. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. Ann Intern Med. 2003;138:168-175

27 Chakravorty SG, Halbreich U. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. Psychopharmacol Bull. 1997;33:229-233

28 Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofiel PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. Br J Obstet Gynaecol. 2002;109:1056-1062

29 Cochrane HRT Study Group. Hormone replacement therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

30 Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. Am J Psychiatry. 2003;160:1519-1522

31 Col NF, Pauker SG. The Discrepancy between Observational Studies and Randomized Trials of Menopausal Hormone Therapy: Did Expectations Shape Experience? Annals. Ann Intern Med. 2003;139:923-929

32 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996;347:1713-1727

33 Colloborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer:

58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. Lancet. 2001;358:1389-1399

34 Collins P. Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy(1). Am J Cardiol. 2002;90:30-34

35 Consort - Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials.
J Am Med Assoc. 2001;285:1987-1991

36 Cook JR, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. Brit Med J. 1995;310:452-454

37 Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. J Womens Health (Larchmt). 2003;12:723-747

38 Cranney A, Shea B, Wells B, Reginster JY, Adachi R, Tugwell P. Calcitonin for treating osteoporosis in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

39 Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum Estradiol Level and Risk of Breast Cancer During Treatment With Raloxifene.
J Am Med Assoc. 2002;287:216-220

40 Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R: Evidence-based medicine; a new journal to help doctors identify the information they need. Brit Med J. 1995;310:1085-1086

41 Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. Trends Endocrinol Metab. 2001;12:33-37

42 Davis SR, Goldstat R, Newman A, Berry K, Burger HG, Meredith I, Koch K. Differing effects of low-dose estrogen-progestin therapy and pravastatin in postmenopausal hypercholesterolemic women. Climacteric. 2002;5:341-350

43 De Campos DA, Barros H, De Oliveira JM. Hormone replacement therapy and cancer of the breast. 1. Does replacement therapy increase the risk of cancer of the breast? Terapeutica hormonal de substituicao e cancro da mama. 1. A terapeutica de substituicao aumenta o risco de cancro da mama? Acta Med Port. 1997;10:697-703

44 Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. Circulation. 2002;106:1224-1228

45 Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. Brit Med J. 2001;323:157-162

46 Donner-Banzhoff N, Legemann M. Ein neuer Maßstab. Aktuelle Studien verlangen veränderte Beurteilungskriterien. Z Ärztl Qualitätssich. 2003;97:301-306

47 Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. Arch Intern Med. 1997;157:1522-1530

48 Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden AJ. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. Med J Aust. 2002;177:347-351

49 Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, Javkin A, Vieder C. Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy. Menopause. 2001;8:420-423

50 Fordyce G. Dissertation in Inflammation. Med. Dissertation, Univers. of Edinburgh 1770
in: Tröhler U. "The Evidence of Medicine" - The 18th century British origins of a critical approach. Royal College of Physicians of Edinburgh, Publication Department, 9 Queen Street, Edinburgh EH2 1JQ.

51 Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, Walls EL, Zeng J. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. J Natl Cancer Inst. 2001;93:51-56

52 Friebely JS, Shifren JL, Schiff I, Regestein QR. Preliminary observations on differing psychological effects of conjugated and esterified estrogen treatments. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10:181-187

53 Gibbs RB, Gabor R. Estrogen and cognition: applying preclinical findings to clinical perspectives. J Neurosci Res. 2003;74:637-643

54 Girdler SS, O'Briant C, Steege J, Grewen K, Light KC. A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. J Womens Health Gend Based Med. 1999;8:637-646

55 Girdler SS, Wells EC, Sherwood A, Grewen KM, Light KC. Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects. Obstet Gynecol. 2004;103:169-180

56 Göretzlehner G, Lauritzen C. Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. 2. völlig überarbeitete Auflage. - Berlin; New York: de Gruyter, 1995: 274-275, 303, 373-374 ISBN 3-11-014637-1

57 Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1992;117:1016-1037

58 Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med. 2000;132:689-696

59 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;113:543-548

60 Granger ACP, Underwood MR . Review of the role of progesterone in the management of postnatal mood disorders. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2001;22:49-55

61 Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med. 1999;106:574-582

62 Guyatt G. From ‚Levels of Evidence' to ‚Grades of Recommendation' 4. Symposium Evidenzbasierte Medizin, Freiburg 14.3.2003 (Vortrag) http://www.cochrane.de/ebm2003/pdfs/Guyatt_Grade_Recommendations.pdf

63 Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review. Int J Technol Assess Health Care. 1998;14:237-254

64 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;44:207-214

65 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 bone mineral density in postmenopausal Chinese women. Maturitas. 2003;45:169-173

66 Handlungsleitlinie Hormontherapie aus Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft, 1. Auflage, August 2003

67 Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI. The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. J Clin Epidemiol. 1997;50:1249-1264

68 Hays J, Ockene KJ, Brunner LR, Kotchen MJ, Manson EJ, Patterson ER, Aragaki KA, Shumaker AS, Brzyski GR, LaCroix ZA, Granek AI, Valanis GB, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen plus Progestin on Health-Related Quality of Life. N Engl J Med. 2003;348:1839-1854 Epub 2003 Mar 17

69 Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7:653-659

70 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. Brit Med J. 1997;315:149-153

71 Hemminki R, McPherson K. Value of drug-licensing documents in studying the effect of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease. Lancet. 2000;355:566-569

72 Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, McCleary CA, Klein RA, Hake AM, Farlow MR. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2000;54:295-301

73 Henderson VW. Hormone Therapy and the Brain. The Parthenon Publishing Group. 2000:17-27

74 Hendrick V. (Editorial) Treatment of postnatal depression. Brit Med J. 2003;327:1003-1004

75 Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of Estrogen Replacement on the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;343:522-529

76 Herrington MD, Howard DT. From Presumed Benefit to Potential Harm - Hormone Therapy and Heart Disease. N Engl J Med. 2003:349:519-521

77 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;287:591-597

78 Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP, Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2001;135:939-953

79 Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH, Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2003;349:535-545

80 Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant drug treatment for postnatal depression (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

81 Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience. 2000;101:485-512

82 Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

83 Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased Risk of Recurrent Venous Thromboembolism during Hormone Replacement Therapy Results of the Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). J Thromb Haemost. 2000;84:961-967

84 Holmberg L, for the HABITS Steering Data Monitoring Committees. HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer - Is It Safe?): A Randomized Comparison Trial Stopped. Obstet Gynecol Surv. 2004;59:442-443

85 Hopkins ML, Fung MF, Le T, Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. Gynecol Oncol. 2004;92:827-832

86 Howard L. Postnatal Depression. Clinical Evidence. BMJ PG. 2004 www.clinicalevidence.com

87 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D, for the HERS Reearch 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;288:58-68

88 Iversen T, Berntsen GR, Evensen AR, Iversen OE, Kjaerran B, Slordal L, Wist E, Johne B. Ostrogenbehandling for klimakterielt besvaer - er det trygt etter brystkreft? 2003. 33. Oslo: Norwegian Centre for Health Technology Assessment.

89 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12

90 Joffe H. Estrogen Replacement Reduces Errors in Verbal Perseveration, but Does Not Enhance Other Cognitive Domains in Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Abstract P2-214. Endocrine Society's 85 th Annual Meeting. PHILADELPHIA, PA. June, 2003 (Vortrag)

91 Jonathan A, Sterne C, Egger M, Smith GD. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. Brit Med J. 2001;323:101-105

92 Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. Brit Med J. 2001;323:42-46

93 Kalantaridou SN, Calis KA, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

94 Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1646-1652

95 Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Glycemic Effects of Postmenopausal Hormone Therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2003;138:1-9

96 Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. Lancet. 2000;355:270-274

97 Kemper HCG, Bakker I, van Tulder MW, Kostense PJ, Courteix D. Exercise for preventing low bone mass in young males and females (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.

98 Kennedy MM. Dementia: How Well Do Drugs Treat Neuropsychiatric Symptoms?: Results of a review aren't encouraging. Am J Nurs. 2005;105:20.

99 Kennedy RG, Toomath R, Davis S. Testosterone for postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

100 Khan MA, Hlatky MA, Liu MW, Lin F, Rogers WJ, Shlipak MG, HERS Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol. 2003;91:989-991.

101 Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kim DS, Shin MS, Son JW, Choi IS, Shin EK. Effects of continuous combined hormone replacement therapy on inflammation in hypertensive and/or overweight postmenopausalwomen. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1459-1464

102 Krug R, Molle M, Dodt C, Fehm HL, Born J. Acute influences of estrogen and testosterone on divergent and convergent thinking in postmenopausal women. Neuropsychopharmacology. 2003;28:1538-1545

103 Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Buller HR. Diagnostic Strategies for Excluding Pulmonary Embolism in Clinical Outcome Studies. A Systematic Review. Ann Intern Med. 2003;138:941-951

104 Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR, Meilahn EN, Ives DG. Women's Healthy Lifestyle Project: A randomized clinical trial: results at 54 months. Circulation. 2001;103:32-37

105 Kunz R, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M, Lühmann D, Windeler J. Das deutsche Netzwerk EbM hat ein Glossar! Z. ärztlicher Fortbild. Qual. Gesundh.wes. 2004;98:429-435

106 Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. Brit Med J. 2001;323:541-545

107 Lawrie TA, Herxheimer A, Dalton K. Oestrogens and progestogens for preventing and treating postnatal depression (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.

108 LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone Replacement Therapy and Cognition. Systematic Review and Meta-analysis. J Am Med Assoc. 2001;285:1489-1499

109 Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.

110 Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

111 Lethaby AE, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for menopausal symptoms (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software 20028604

112 Levgur M. Hormone therapy for women after breast cancer: a review. J Reprod Med. 2004;49:510-526

113 Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Bendahl PO, Wilawan K, Aberg A. Low-dose hormone therapy and carbohydrate metabolism. Fertil Steril. 2003;79:550-555

114 Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in elderly postmenopausal women. J Am Med Assoc. 2002;287:2668-2676

115 Liu P, He FF, Bai WP, Yu Q, Shi W, Wu YY, He DJ, Xiao JH, Zheng Y, Liao QP. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. Chin Med J (Engl). 2004;117:189-194

116 Luine VN, Rhodes JC. Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. Neuroendocrinology. 1983;36:235-241

117 Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. Am J Obstet Gynecol. 2002;186:717-722

118 MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta- analysis of epidemiological studies. Med J Aust. 1995;162:491-493.

119 MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.: CD002978CD002978.

120 Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. Science. 1986;232:1004-1007

121 McPherson K, Steel MC, Dixon MJ. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. Brit Med J. 2000;321:624-628

122 McPherson K, Hemminki E. Synthesising licensing data to assess drug safety. Brit Med J. 2004;328:518-520

123 Mercuro G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GM. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. Int J Cardiol. 2003;89:257-265

124 Meurer LN, Lena S. Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy: meta-analysis. J Fam Pract. 2002;51:1056-1062

125 Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovasc Res. 2002;53:605-619

126 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;136:680-690

127 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362:419-427

128 Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

129 Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry. 2004;55:406-412

130 Müller VE. Hormone zur Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose und ihrer Folgen; Evaluation von Artikeln aus der gynäkologischen Fachpresse. Diplomarbeit an der HAW Hamburg 2002

131 Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. J Am Med Assoc. 2000;283:1007-1015

132 Mulrow CD. The medical review article: state of the science. Ann Intern Med. 1987;106:485-488

133 Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1999;93:880-888

134 Natrajan PK, Gambrell Jr RD. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. Transactions of the Sixty-fourth Annual Meeting of the South Atlantic Association of Obstetricians and Gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:289-295

135 Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. Brit Med J. 1997;315:617-619

136 Nelson HD, Rizzo J, Harris E, Cauley J, Ensrud K, Bauer DC, Orwoll E, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen. Arch Intern Med. 2002;162:2278-2284

137 Nelson HD. Commonly Used Types of Postmenopausal Estrogen for Treatment of Hot Flashes. Scientific Review. J Am Med Assoc. 2004;291:1610-1620

138 Newhouse P. Parametric Studies of Estrogen Effects on Cholinergic Sensitivity After Menopause. Poster 84.14. Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting. NEW ORLEANS, LA -- November 10, 2003

139 No authors listed. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2004;11:11-33

140 Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

141 Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. Drugs Aging. 1999;14:55-61

142 Ogilvy Public Relations Worldwide. FDA Approves Menostar (Estradiol Transdermal) for Osteoporosis Prevention. MONTVILLE, NJ -- June 9, 2004 (Pressemitteilung)

143 Os I, Hofstad AE, Brekke M, Abdelnoor M, Nesheim BI, Jacobsen AF, Birkeland K, Larsen A, Midtbo K, Westheim A. The EWA (estrogen in women with atherosclerosis) study: a randomized study of the use of hormone replacement therapy in women with angiographically verified coronary artery disease. Characteristics of the study population. Effects on lipids and lipoproteins. J Intern Med. 2000;247:433-441

144 Ossewaarde ME, Bots ML, van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Wilmink HW, Bak AA, Planellas J, Banga JD, Grobbee DE. Does the beneficial effect of HRT on endothelial function depend on lipid changes. Maturitas. 2003;45:47-54

145 Ossewaarde ME, Dallinga-Thie GM, Bots ML, van der Schouw YT, Rabelink TJ, Grobbee DE, Westerveld HT. Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women: results from a randomized trial. Eur J Clin Invest. 2003;33:376-382

146 Ostlund H, Keller E, Hurd YL. Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. Ann NY Acad Sci. 2003;1007:54-63

147 Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. Can Med Assoc J. 1988;138:697-703

148 Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, Huang KE. Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT or tibolone. A comparison. J Reprod Med. 2003;48:375-380

149 Panisset M, Stern Y, Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease, 1st ed. London: Dunitz, 1996:129–139

150 Papadimitropoulos E, Shea B, Wells G, Tugwell P, Cranney A, Gillespie W, Josse R, Coyte P, Greenwood. Vitamin D with or without calcium for treating osteoporosis in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

151 Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. Am J Obstet Gynecol. 1998;178:1087-1099

152 Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. Fertil Steril. 2003;80:1234-1240

153 Post MS, Rosing J, Van Der Mooren MJ, Zweegman S, Van Baal WM, Kenemans P, Stehouwer CD, Ageing Women' and the Institute for Cardiovascular Research-Vrije Universiteit (ICaR-VU). Increased resistance to activated protein C after short-term oral hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. Br J Haematol. 2002;119:1017-1023

154 Post MS, Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Kenemans P, Stehouwer CD, Teerlink T. Effect of Hormone Replacement Therapy on Plasma Levels of the Cardiovascular Risk Factor Asymmetric Dimethylarginine: A Randomized, Placebo- Controlled 12-Week Study in Healthy Early Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4221-4226

155 NHMRC (2000). Postnatal depression: A systematic review of published literature to 1999 - Part A http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/wh29_a.pdf
NHMRC (2000). Postnatal depression: A systematic review of published literature to 1999 - Part B http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/wh29_b.pdf

156 Prentice L, Abramson M, Cicuttini F, Wluka A. Hormone replacement therapy for osteoarthritis in peri-menopausal and post-menopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

157 Pritchard KI, Khan H, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. Can Med Assoc J. 2002;166:1017-1022

158 Prophylaxis of Venous Thromboembolism. SIGN Publication No. 62 ISBN 1899893 03 2, October 2002 http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html

159 QUOROM statement (www.cochrane.de)
mehrfach publiziert u.a.:
Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354:1896-1900

160 Randomised controlled trial of the long term effects of hormone replacement therapy - WISDOM study. RG/94006 http://controlledtrials.com/mrct/mrct_search.asp

161 Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D, WHIMS Investigators. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc. 2003;289:2663-2672

162 Relkin N, McRase T, Reuss V, Richardson S. Estrogen does not enhance the efficacy of donepezil in the treatment of women with Alzheimer's disease. Proceedings of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 2002 July 20-25, Stockholm, Sweden. Abstract No 2035

163 Rigaud AS, Andre G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ, French Study Group. No additional benefit of HRT on response to rivastigmine in menopausal women with AD. Neurology. 2003;60:148-149

164 Rigaud AS, Andre G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ, Loria-Kanza Y. Oestro-progestagen treatment combined with rivastigmine in menopausal women suffering from Alzheimer's disease. The results of a 28-weeks controlled study. Presse Med. 2003;32:1649-1654

165 Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-Estradiol and Risk of Developing Type 2 Diabetes in a Population of Healthy, Nonobese Postmenopausal Women. Diabetes Care. 2004;27:645-649

166 Rufford J, Hextall A, Cardozo L, Khullar V. A double-blind placebo-controlled trial on the effects of 25 mg estradiol implants on the urge syndrome in postmenopausal women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003;14:78-83 Epub 2003 Apr 23

167 Russo J, Hasan Lareef M, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;87:1-25

168 Rymer J, Morris EP. "Extracts from "Clinical evidence": Menopausal symptoms. Clinical Evidence. Brit Med J. 2000;321:1516-1519

169 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. (Editorials) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Brit Med J. 1996;312:71-72

170 Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (2nd Edition). London; Churchill Livingstone. 2000:35-57

171 Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. Can Med Assoc J. 2002;167:363-364

172 Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2 mg estradiol valerate, with and without 3 mg dienogest. Climacteric. 2003;11:37-45

173 Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet. 2003;362:428-432

174 Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:414-420

175 Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women.Am J Geriatr Psychiatry. 2001;9:393-399

176 Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P, Chandra NC, Schulman DS, Reis SE, Terrin M, Forman S, de Albuquerque CP, Bahr RD, Townsend SN, Cosgriff R, Gerstenblith G. Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. J Am Coll Cardiol. 2002;39:231-237

177 Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. J Am Med Assoc. 1994;272:125-128

178 Shea B, Cranney A, Tugwell P, Welch V, Ortiz Z, Adachi R, Peterson J, Wells G. Calcium for treating osteoporosis in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

179 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J, 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 Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc. 2003;289:2651-2662

180 Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). Circulation. 2001;103:638-642

181 Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary TractSurgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med. 2001;135:493-501

182 Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:529-534

183 Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med. 1985;313:1044-1049

184 Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med. 1991;20:47-63

185 Stuart S, O'Hara MW, Gorman LL. The prevention and psychotherapeutic treatment of postpartum depression. Arch Women Ment Health. 2003;2:57-69 Epub 2003 Aug 09

186 Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. Arch Neurol. 2003;60:209-212

187 The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. J Natl Cancer Inst. 2002;94:606-616

188 The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in potmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2002;360:2001-2008

189 The Impact of Conjugated Estrogens (CE)/Trimegestone (TMG) on Health-Related Quality of Life (QoL) in a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Abstract P123. Annual Meeting of the North American Menopause Society (NAMS) 2003, September 21 (Vorttrag)

190 The National Research Register http://www.update-software.com/national/search.htm

191 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;291:1701-1712

192 Thompson KN, Kulkarni J, Sergejew AA. Extrapyramidal symptoms and oestrogen. Acta Psychiatr Scand. 2000;101:130-134

193 Torgerson D, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: A meta-analysis of randomised trials. BMC Musculoskelet Disord. 2001a;2:7-11

194 Torgerson D, Bell-Syer S. Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures . A Meta-analysis of Randomized Trials. J Am Med Assoc. 2001b;285:2891-2897

195 Tovey C, Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. Brit Med J. 2003;326:1180-1184

196 Tugwell P, Wells G, Shea B, Peterson J, Cranney A, Henry D, O'Connell D, Robertson J, Gillespie WG. Hormone replacement therapy for osteoporosis in postmenopausal women (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

197 Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. Obstet Gynecol. 1995;86:306-316

198 Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Smith TL, Theriault RL. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma. Results of a 5-year, prospective study. Cancer. 2002;95:1817-1826

199 Villanueva P, Peiro S, Librero J, Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. Lancet. 2003;361:27-32

200 Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2001;345:1243-1249

201 Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, Furberg CD, Ireland CC, Khan SS, Blumenthal R, Barrett-Connor E, Hulley S, 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;138:81-89

202 Voss S, Quail D, Dawson A, Backstrom T, Aguas F, Erenus M, The HS, Bonnar J, De Geyter C, Hunter M, Nickelsen T, Euralox Investigators Group. A randomised, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life. Br J Obstet Gynaecol. 2002;109:874-885

203 Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, Yu HY, Wang SJ, Liu HC. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. Neurology. 2000;54:2061-2066

204 Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffes M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JI. Effects of Hormone Replacement Therapy and Antioxidant Vitamin Supplements on Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women. A Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc. 2002;288:2432-2440

205 Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002;23:529-539

206 Westlund Tam L, Parry LB. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? J Affect Disord. 2003;77:87-92

207 Wiedemann R, Börner PI. Hilfen bei der Evidenzgewinnung. 2001. Im Internet unter http://www.datapharm-webmotion.de/ebm.html und http://www.christian-lauritzen-institut.de

208 Wiedemann R, Börner PI. 2003-2005 www.beste-praevention.de

209 Wiedemann R, Börner PI, Ratzel R, Sänger S, Antes G, Englert G, Huth A, Kluge S, Müller H, Ollenschläger G, Panfil EM, Sauer J, Weidringer JW, Weingart O. Was ist EbM und wie kann man sie optimal nutzen - Informationen für Interessierte. Oktober 2002. FB Patienteninformation im DNEbM e.V. http://www.ebm-netzwerk.de/ebm_info_interessierte.pdf

210 Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham Study. N Engl J Med. 1985;313:1038-1043

211 Wisniewski AB, Nguyen TT, Dobs AS. Evaluation of High-Dose Estrogen and High-Dose Estrogen plus Methyltestosterone Treatment on Cognitive Task Performance in Postmenopausal Women. Horm Res. 2002;58:150-155

212 Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, Albert PS, Slattery M, Pinsky J, Caan B, Paskett E, Iber F, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Weissfeld J, Schatzkin A. For the Polyp Prevention Study Group. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Adenoma Recurrence Among Women in the Polyp Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:779-805

213 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc. 2002;288:321-333

214 Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. J Am Med Assoc. 1998;279:688-695

215 Yazici K, Pata O, Yazici A, Aktas A, Tot S, Kanik A. The effects of hormone replacement therapy in menopause on symptoms of anxiety and depression. Turk Psikiyatri Derg. 2003;14:101-105

216 Yoon BK, Kim DK, Kang Y, Kim JW, Shin MH, Na DL. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with Alzheimer's disease: a randomized, prospective study. Fertil Steril. 2003;79:274-280

217 Zullo MA, Oliva C, Falconi G, Paparella P, Mancuso S. Efficacia della terapia estrogenica sull'incontinenza urinaria: studio metanalitico. [Efficacy of estrogen therapy in urinary incontinence: a meta-analysis]. Minerva Ginecol.1998;50:199-205

218 Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinology. 1997;22:189-212

Zusatzliteratur

zu 58 Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger, 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

Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, Hulley SB, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Am Heart J. 2003;146:870-875

zu 77 Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med. 2002;287:591-597

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger, 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

Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, Hulley SB, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Am Heart J. 2003;146:870-875

zu 77 Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). Circulation. 2001;103:638-642

Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary Tract Surgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease. The Heart and Estrogen /progestin Replacement Study. Ann Intern Med. 2001;135:493-501

zu 213 Lowe J. (Commentary) Evidence-Based Medicine 2002;7:137

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ, WHI Investigators, for the WHIMS Investigators. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc. 2003;289:2673-2684

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. J Am Med Assoc. 2003;290:1729-1738

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM, Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's HealthInitiative Randomized Trial. J Am Med Assoc. 2003;290:1739-1748

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004;350:991-1004

Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis Brit Med J. doi:10.1136/bmj.38331.655347.8F (published 7 January 2005)

Hendrix SL, Cochrane BB, Nygard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, MCNeely SG. Effects of Estrogen With and Without Progestin on Urinary Incontinence. J Am Med Assoc. 2005;293:935-948.

Tabelle 6: Details der analysierten Studien (Zahl der Frauen in der HRT- und der Kontrollgruppe: 1818 und 1041)

Literaturstelle	Behandlung und Tagesdosis	Anzahl (n)	Herz –Kreislauf-Erkrankung *	Thrombo-embolie *	Thrombo-phlebitis	Brustkrebs	Gebär-mutter-krebs	Andere Krebs-formen
Speroff et al, 1996	Placebo	137	–	–	–	0	–	–
	Ethinyloestradiol 1-10 μg	562	–	–	–	3	–	–
	Ethinyloestradiol 1-10 μg+NETA 0.2-1 mg	566	–	–	–	3	–	–
Writing Group, 1995	Placebo	174	0	0	0	1	1	2
	CEE 0.625 mg	175	1	4	6	1	1	0
	CEE+MPA 10 mg/12 d	174	1	4	6	2	0	4
	CEE+MPA 2.5 mg	174	0	4	6	0	0	1
	CEE+ Progesteron 200 mg/12 d	178	3	4	6	4	0	1
Aloia et al, 1995a,b	Placebo, Calcium	~78	–	–	–	1	–	–
	CEE 0.625+MPA 10 mg/10 d	~39	–	–	–	0	–	–
Derman et al, 1995	Placebo	42	0§	–	–	–	–	–
	Oestradiol 2-1mg+NETA 1 mg/6 d	40	0	–	–	–	–	–
Tonstad et al, 1995	Placebo	32	–	–	–	–	–	–
	Oestradiol 2-1mg+NETA 1 mg/10 d	46	–	–	–	–	–	–
Wimalawansa, 1995	Calcium	14	1	–	–	–	–	1
	Transdermal Oestradiol 1.5 mg+Progesteron 200 mg/12 d	15	0	–	–	–	–	0
Munk-Jensen et al, 1988,1994; Obel et al, 1993	Placebo	51	–	–	–	0	0	–
	Oestradiol 2 mg+NETA 1 mg	50	–	–	–	1	0	–
	Oestradiol 2 mg/1 mg+NETA 1 mg/10 d	50	–	–	–	1	1	–
Lufkin et al, 1992	Placebo	39	–	–	–	1	–	1
	Transdermal Oestradiol 0.1 mg+MPA 10 mg/10 d	36	–	–	–	1	–	0
Svendsen et al, 1992	Placebo	25	0	0	–	–	–	0
	Oestradiol 2 mg+Cyproteron 1 mg	25	0	0	–	–	–	0
	Oestradiol 2 mg+Levonorgestrel 75 μg	25	0	0	–	–	–	1
Gallagher et al, 1991	Placebo	19	–	–	–	1	–	–
	CEE 0.6 mg	20	–	–	–	0	–	–
	CEE 0.3 mg+MPA 10 mg	21	–	–	–	0	–	–
Genant et al, 1990¶	Placebo	40	–	–	–	1	–	–
	Oestronsulphat 0.3, 0.625, 1.25 mg	116	–	–	–	1	–	–

Tabelle 6: Details der analysierten Studien – Fortsetzung

Literaturstelle	Behandlung und Tagesdosis	Anzahl (n)	Herz –Kreislauf-Erkrankung *	Thrombo-embolie *	Thrombo-phlebitis	Brustkrebs	Gebär-mutter-krebs	Andere Krebs-formen
Resch et al, 1990	Placebo	16	0	–	0	–	–	–
	Oestradiol 2 mg, NETA 1 mg	15	1	–	1	–	–	–
Molander et al, 1990	Placebo	19	–	0	–	–	–	–
	Oestriol 3 mg/2 mg	21	–	1	–	–	–	–
Christiansen et al, 1990	Placebo	20	1	–	–	–	–	–
	Oestradiol 2 mg+NETA 1 mg	20	1	–	–	–	–	–
Jensen et al, 1989*; Hassager et al, 1987	Placebo	39	–	–	–	–	–	–
	Oestradiol 2 mg+Cyproteron 1 mg/7 d	37	–	–	–	–	–	–
	Oestradiol 2 mg+NETA 1 mg	24	–	–	–	–	–	–
Riggs et al, 1982	Placebo, Calcium	54	–	–	–	–	–	–
	CEE 0.625-2.5 mg	32	–	0	–	–	0	–
	CEE 0.625-2.5 mg+Fluorid	28	–	0	–	–	0	–
Christiansen et al, 1982**	Placebo	24	–	–	–	–	–	0
	Oestradiol 4 mg, Oestriol 2 mg+NETA 1 mg/10 d	25	–	–	–	–	–	1
	Oestradiol 2 mg, Oestriol 1 mg+NETA 1 mg/10 d	24	–	–	–	–	–	0
	Oestradiol 1 mg, Oestriol 0.5 mg+NETA 1 mg/10 d	27	–	–	–	–	–	0
Christiansen et al, 1981**	Placebo (Vitamin D 3)	48	–	–	–	–	–	–
	Oestradiol 4 mg, Oestriol 2 mg+NETA 1 mg/6 d	23	–	–	–	–	–	1
	Oestradiol 4 mg+Vitamin D 3	21	–	–	–	–	–	0
Coope, 1981	Placebo	26	0	–	–	–	–	–
	Oestronsulphat	29	1	–	–	–	–	–
Christiansen et al, 1980**	Placebo	121	–	–	–	1	–	1
	Oestradiol 4 mg, Oestriol 2 mg+NETA 1 mg/6 d	29	–	–	–		–	0
	Oestradiol+Thiazid	27	–	–	–		–	0
Nachtigall et al, 1979	Placebo	84	3	1	17	4	1	2
	CEE 2.5 mg+MPA 10 mg/7 d	84	1	0	13	0	0	2

Tabelle 6: Details der analysierten Studien - Fortsetzung

Literaturstelle	Behandlung und Tagesdosis	Anzahl (n)	Herz –Kreislauf-Erkrankung *	Thrombo-embolie *	Thrombo-phlebitis	Brustkrebs	Gebär-mutter-krebs	Andere Krebs-formen
Lindsay et al, 1984	Placebo	30	0	–	–	–	–	1
	CEE 1.25, 0.625, 0.3, 0.15 mg	120	0	–	–	–	–	–
Aitken et al, 1973	Placebo	66	0	–	0	–	–	1
	Mestranol 40 μg	68	3	–	1	–	–	0

CEE = konjugierte equine Oestrogene, NETA = Norethisteronacetat, MPA = Medroxyprogesteronacetat, 0 = Daten erwähnt, aber keine Fälle gefunden, – = Daten nicht erwähnt. Die Studie von Jensen et al, 1989 und die Studien von Christiansen et al,1982, Christiansen et al, 1981 und Christiansen et al, 1980 untersuchen möglicherweise die gleiche Patientengruppe.

Beinhaltet Herzstillstand, ischämische Attacke, Herzinfakt, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Attacke.

***Beinhaltet Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose. ~ = genaue Zahl der Patienten nicht angegeben. § = Eine präexistente thromboembolische Erkrankung wurde entdeckt. Ergebnisse wurden für die Östrogengruppe nicht spezifiziert.**

Lebenslauf

Petra–Ilona Börner, geborene Ziemkendorf

geboren in Pasewalk (Mecklenburg) am 31.01.1958

Eine Schwester, Dr. Karin Wachter, geborene Ziemkendorf

1964 - 1972	Polytechnische Oberschule in Halle/Saale
1972 – 1976	Erweiterte Oberschule in Halle/Saale
1976	Abitur
1976 – 1977	Einjähriges Krankenpflegepraktikum Bezirkskrankenhaus Halle – Dölau
1977 – 1982	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittemberg
1980	Eheschließung mit Dr. Andreas Börner
1982	Geburt der gemeinsamen Tochter Ulrike
1982 – 1983	Ausbildungsunterbrechung wegen Kind
1983 – 1984	Pflichtassistenz am Bezirkskrankenhaus Halle – Dölau
1984	Abschluss des Studiums (Staatsexamen) und der Diplomarbeit (Dipl. Med.)
1984	Scheidung
1984 – 1985	Assistent am Pathologischen Institut, Bezirkskrankenhaus Halle – Dölau
1985 – 1986	Pulmologische Ausbildung, Bezirkskrankenhaus Halle – Dölau
1986 – 1989	Assistent an der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittemberg
1989 – 1991	Kardiologische Ausbildung an der Zentralpoliklinik in Halle – Neustadt
1991 - 2001	Assistenzärztin an der Psychosomatischen Klinik der Rhönkliniken in Bad Neustadt / Saale
seit 1999	Mitglied im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM): Publikationen und Aktivitäten im Bereich Evidenzvermittlung an Patienten und niedergelassene Ärzte.
2001	Facharzt für Psychotherapeutische Medizin
2001	Niederlassung in Stuttgart