



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 1. AUFLAGE 2003

HORMON- THERAPIE IM KLIMAKTERIUM



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »Kategorien zur Evidenz« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Meta-Analysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Meta-Analysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen- Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risikoabwägung –

1. Auflage

Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie –
Arbeitsgemeinschaft Hormontoxikologie, der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufrorschung und der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 30
Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen), August 2003

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathophysiologie 5

Definition und Klassifikation 6

Diagnostik 7

Therapie/Prävention 7

THERAPIE 10

Indikationen 10

Risiken 19

Spezielle Kontraindikationen 26

Nebenwirkungen der Östrogen- bzw. Gestagen-Therapie 26

Addendum Women's Health Initiative 26

LITERATUR 28

ANHANG 37

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik 37

»The best treatment must be learned from the trial of remedies. It cannot be deduced from the pathology of disease. And yet practical medicine has suffered as much, perhaps, from wrong notions on this point as it has from the misnamed and misunderstood experience of physicians in regard to the utility and action of remedies.« P.C.A. Louis, 1836 (1).

Man könnte meinen, dieses Zitat sei einem eben publizierten Kommentar zur WHI-Studie (2) entlehnt, dabei stammt diese frühzeitige Aufforderung zu einem evidenzbasierten Vorgehen in der Therapie bereits aus dem 19. Jahrhundert – ganz unverdächtig einer gegenwärtigen Parteinahme zum Für und Wider der »Hormonersatztherapie«. Während man sich in Deutschland staatlicherseits vermutlich auch in Zukunft mit der Kompilation des Wissens aus vorhandenen, oft unzureichenden Studien begnügen wird (Schaffung von »Stiftung und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit«), könnten große Studien, wie die vom amerikanischen National Institute of Health (NIH) finanzierte WHI-Studie, wichtige ungeklärte Fragen der Pharmakotherapie beantworten. Die WHI-Studie als das weltweit umfangreichste Forschungsprojekt zur postmenopausalen Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie hat beispielhaft gezeigt, dass insbesondere der Einsatz dieser Hormone zur kardiovaskulären Prävention nicht nur nicht zu begründen ist, sondern im Gegenteil sogar ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und auch für Brustkrebs birgt.

Die bisherige weitverbreitete Verordnung von Östrogenen und Gestagenen in den Wechseljahren beruhte im Wesentlichen auf einer gewissen pathophysiologischen Plausibilität für verschiedene Indikationen, auf durchaus günstigen Wirkungen bei menopausalen Beschwerden und nicht zuletzt auf den positiven Ergebnissen zahlreicher Beobachtungsstudien zur Prävention kardiovaskulärer und osteoporotischer Ereignisse, obwohl bekannt sein sollte, dass Beobachtungsstudien aufgrund der immer vorhandenen Möglichkeit einer systematischen Verzerrung durch unbekannte Störgrößen und damit einer geringeren internen Validität prinzipiell nicht zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels geeignet sind. Bei der Bewertung und der Propagierung der Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Therapie spielten neben dem unstreitigen Wunsch, Leiden zu mindern, durchaus auch Interessen eine Rolle, die wie auch auf vielen anderen Gebieten der Medizin (3) versuchen, »immer weitere Segmente der menschlichen Lebenswelt künstlich in neue Bedürfnisse, neuen Bedarf und neue Nachfrage« »umzudefinieren« (4). So wird schließlich aus einem physiologischen Lebensabschnitt eine behandlungsbedürftige Hormonmangelkrankheit (»Medikalisierung«).

Aus diesen vielen Gründen erschien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine Therapieempfehlung gemäß Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin besonders wichtig. Die vorliegende Leitlinie prüft daher, welche therapeutischen oder präventiven Indikationen für eine postmenopausale Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Gabe in Anbetracht der Ergebnisse klinischer Studien Bestand haben und welche nicht. Vor dem Hintergrund nachweislicher Risiken wird auch bei belegter Indikation immer eine individuelle Entscheidung gemeinsam mit der Frau zu treffen sein, der eine kompetente Beratung zusteht.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

- 1 Louis PCA: Researches on the effect of blood-letting in some inflammatory diseases, and on the influence of tartarized antimony and vesication in pneumonitis. Am J Med Sci 1836; 18: 102-111.
- 2 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. JAMA 2002; 288: 321-333.
- 3 Moynihan R, Heath I, Henry D: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002; 324: 886-891.
- 4 Dörner K: Der gute Arzt. Stuttgart, New York: Schattauer, 2001; 93

Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Altersabhängige Veränderungen

Die »Wechseljahre« sind eine natürliche Lebensphase, die bei etwa der Hälfte aller Frauen am Ende des 5. Lebensjahrzehnts eintritt. In diese Lebensphase fällt der Zeitpunkt der letzten Blutung, die **Menopause**. Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Amerikanerinnen europäischer Abstammung und Europäerinnen die Menopause im Alter zwischen 50 und 52 Jahren eintritt (weltweit meistens zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr^{1,2}; s. a. Tabelle 1). Die seit der Pubertät zyklischen Schwankungen unterliegenden Estradiolkonzentrationen treten jetzt nicht mehr auf und sinken auf einen Basalwert ab, der vorwiegend aus den extraovariellen Quellen Fettgewebe und Nebennierenrinde gespeist wird. In dieser Phase können sogenannte vasomotorische Symptome als Zeichen eines relativen Östrogenmangels auftreten, Beschwerden, die ganz überwiegend bei Frauen nordamerikanischer/europäischer Herkunft untersucht wurden und die wohl nicht in allen Kulturen auftreten. Es gibt keinen Konsens, welche biologischen und psychologischen Veränderungen in den Wechseljahren und danach dem Alterungsprozess und/oder der veränderten ovariellen Funktion zuzuordnen sind². Prospektive Längsschnittstudien mit adäquater Methodik zur Erfassung verschiedener Aspekte der körperlichen und psychischen Befindlichkeit bei Frauen und Männern im mittleren Lebensalter werden erst in den letzten Jahren durchgeführt. Viele der bisherigen Untersuchungen ausschließlich an Frauen einer Altersgruppe, die a priori durch das Vorliegen der »Wechseljahre« definiert wurden, förderten somit die Attribuierung von Beschwerden zu dieser Lebensphase^{3,4} und begründeten eine Kausalität, die allein aus methodischen Gründen angezweifelt werden kann.

Bewertungen des Klimakteriums – Verlust der Jugendlichkeit, persönlicher und sozialer Attraktivitätsverlust – unterliegen einem Wandel. So konnten in neueren, methodisch zunehmend

anspruchsvolleren Untersuchungen bisher häufig negative Bewertungen nicht bestätigt werden. Generell verlaufen die Wechseljahre nicht so krisenhaft, wie es die oft negativen Annahmen anderer, auch jüngerer Menschen, erwarten lassen. So fühlen sich etwa Dreiviertel aller Frauen in der Postmenopause (wieder) gesund und leistungsfähig, z. T. auch glücklicher und gesünder als zuvor^{2,5,6}.

Offensichtlich ist in der Vergangenheit eine Überbewertung des Klimakteriums dahingehend vorgenommen worden, dass zu dieser Zeit Frauen den Sinn ihrer Lebensführung, verwirklicht im Alltag des Familien- und Berufslebens, auf den Prüfstand stellen und Bilanzierungsprozesse ablaufen, die auch bei Männern in diesem Altersabschnitt hinlänglich als »Midlife-Crisis« beschrieben wurden. Negative Stimmungen, wenn der zukünftige Lebensabschnitt nur unter dem Aspekt reduzierter Möglichkeiten gesehen werden kann oder eine Unzufriedenheit über das bisherige Leben besteht, können die Bewältigung dieses Lebensabschnittes behindern. Zwischen Enttäuschung (»War das alles?«) und trotzigem Lebenswillen (»Jetzt geht es erst richtig los!«) schwanken (nicht nur) Frauen in diesem Lebensabschnitt. Insbesondere zeigt sich, dass die (oft über die Anschauung von Familienmitgliedern gewonnenen) Vorstellungen von Menopause und Alter auch die Häufigkeit von »klimakterischen« Beschwerden beeinflussen und sich individuelle Bewältigungsmuster herausbilden. Hier gehen die Erfahrungen mit dem eigenen Körper und z. B. Attraktivität und Sexualität mit ein³.

Die Bedeutung des »leeren Nestes« bei Frauen in den Wechseljahren erscheint aus heutiger Sicht als ein überstrapazierter Begriff. Die zunehmende Selbstständigkeit von Kindern, sofern vorhanden, sowie die damit verbundene Möglichkeit, sich von gewohnten »Routinen« zu verabschieden, kann auch Emanzipationsmöglichkeiten für Frauen, nicht selten geschieden, verwitwet oder in neuer Partnerschaft lebend, bedeuten. In diesem Sinn könnte auch das Sistieren der Menstruation als eine Befreiung von Symptomen wie

Dysmenorrhö und prämenstruellen Beschwerden verstanden werden².

Lebensstilfaktoren wie Rauchen, aber auch eine Chemotherapie, sind Faktoren, die mit einer **Vorverlegung der natürlichen Menopause** einhergehen können. Im Einzelfall ist bei Auftreten von klimakterischen Beschwerden daran zu denken, dass eine Hysterektomie, die zur Veränderung der ovariellen Gefäßversorgung führt, mitursächlich für die Einstellung der Ovarialfunktion und damit für eine zeitliche Vorverlegung der Menopause sein kann. Das so genannte prämatüre Ovarialversagen ist ein Ereignis, das immerhin etwa 1 % aller Frauen vor dem 40. Lebensjahr betrifft. Autoimmunerkrankungen und genetische Ursachen sind hier ätiologisch bedeutsam (weiterführende Literatur^{2,7}).

Zyklusveränderungen

Die ganz allmähliche Veränderung der Ovarialfunktion kann aufgefasst werden als Funktion des steigenden Lebensalters, die sich in einer Verkürzung der Zykluslänge ausdrückt. Etwa 1-2 Jahre vor der Menopause nimmt die Zykluslänge z. T. erheblich zu, bedingt durch eine starke Verlängerung der Follikelphase, die mehrere Monate betragen kann. Die Variation der Zykluslänge und Veränderungen des bisherigen Menstruationscharakters sind typisch für den menopausalen Übergang (Tabelle 1). Das mittlere Menopausealter in Nordamerika und Europa liegt bei 50-52 Jahren, die Spannweite von 40-60 Jahren ist erheblich, alle diese Menopauseeintrittsalter werden als normal angesehen^{8,9} (Übersicht²).

Hormonelle Veränderungen

Bis zu 40 % aller Frauen haben auch etwa ein Jahr nach der letzten Menstruation noch frühfollikuläre Estradiolkonzentrationen bis zu etwa 80 pmol/l. Charakteristisch für die Prämenopause sind schwankende **Estradiolspiegel**, die manchmal extrem hohe Werte annehmen können – Östrogendominanz –, kombiniert mit einer unterschiedlich ausgeprägten Gelbkörperinsuffizienz – Progesteronmangel –; beides resultiert in Abweichungen des bisher weitgehend kalkulierbaren Menstruationszyklus.

Die vorübergehende relative Östrogen-dominanz in der Prämenopause beruht vorwiegend auf der **nachlassenden Progesteronbildung** des Corpus luteum auf dem Boden einer zunehmend insuffizienten Follikelreifung. Dysfunktionelle Blutungen und Wiedereintreten uteriner Blutungen nach sekundärer Amenorrhö können die klinischen Zeichen der relativen Östrogendominanz sein; sonographisch findet sich ein hochaufgebautes Endometrium. Gleichzeitig können Hitzewallungen bestehen. Im Gegensatz zur reproduktiven Phase wird in der Postmenopause *Estron*, nicht Estradiol, das bedeutsamste Östrogen.

Das **Verhältnis von Androgenen zu Östrogenen** ist nach der Menopause zugunsten der Androgene verschoben. Dadurch wird das mitunter erstmalige Auftreten hirsuter Veränderungen (Oberlippen- und seitliche Gesichtsbehaarung) erklärbar. Die unterschiedlich ausgeprägte Östrogenbildung in der Postmenopause ist offenbar dafür verantwortlich, dass klimakterische Symptome (in der medizinischen Terminologie oft als Ausfallserscheinungen bezeichnet) bei manchen – adipösen – Frauen diskret auftreten. Aber nicht immer findet man bei – schlanken – Frauen mit starken klimakterischen Ausfallserscheinungen auch niedrige Estronspiegel¹⁰.

Schon im 4. Lebensjahrzehnt steigen selektiv die **FSH-Konzentrationen** bei Konstanz der **LH-Sekretion** an. Etwa 1-3 Jahre nach der Menopause sind die FSH-Konzentrationen etwa 10- bis 20-mal höher als im Vergleich zur Follikelphase junger Frauen, die Erhöhung der LH-Spiegel ist vergleichsweise weniger ausgeprägt. Mit zunehmendem Lebensalter sind beide Gonadotropinkonzentrationen wieder rückläufig; die Pulsamplitude des FSH und sowohl Amplitude als auch Frequenz des LH nehmen ab¹¹. Trotz dieser Veränderungen sind Gonadotropine sowie die ebenfalls mit zunehmendem Alter sich in der Konzentration zueinander verändernden ovariellen Peptide Inhibin und Activin nicht als biologische »Marker« für den Eintritt der Menopause geeignet¹².

Die Testosteronspiegel vermindern sich nur allmählich mit zunehmendem Lebensalter. Damit besteht keine Parallelität zu den Veränderungen der

ovariellen Östrogensynthese. Testosteron kann auch in hohem Lebensalter von den Ovarien synthetisiert werden⁹ (Übersicht²).

Definition und Klassifikation

In diesen Empfehlungen erfolgt die Verwendung des Begriffs **Menopause** und weiterer Termini, die zum Verständnis der altersabhängigen Veränderungen der Ovarialfunktion allgemein üblich sind, im Sinne der WHO-Definitionen¹ (Tabelle 1). Auf hysterektomierte Frauen trifft die WHO-Definition nicht zu. Eine Schwangerschaft ist nach Eintritt der Menopause nicht mehr möglich.

Als Hormonsubstitutionstherapie (syn.: Hormonersatztherapie; engl.: hormone replacement therapy, HRT) wird die postmenopausale Gabe von Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur

Therapie oder zur Prävention von Beschwerden oder Erkrankungen angesehen, für die ein Mangel körpereigener Östrogene angenommen wird. Die Bezeichnung Hormonsubstitutionstherapie suggeriert einen behandlungsbedürftigen Hormonmangel. Ein physiologischer Vorgang wird dadurch potenziell medikalisiert, und es werden Frauen nach der Menopause als »defizitär« und »substitutionsbedürftig« bezeichnet. Dies fällt zusammen mit den gleichzeitig verbreiteten gesellschaftlichen Defizitstereotypen des Alterns und dessen Verlauf bei Frauen und muss deshalb kritisch hinterfragt werden^{3, 13} (siehe Abschnitt »Altersabhängige Veränderungen«). Aus der Physiologie der ovariellen Funktionsveränderungen einschließlich der Menopause (Definition s. Tabelle 1) ergibt sich keine regelhafte Notwendigkeit einer Pharmakotherapie. Daher und aufgrund der Tatsache, dass therapeutisch auch beim Menschen

Tabelle 1: Definitionen

| | |
|---|---|
| Menopause | Zeitpunkt der letzten vom Ovar gesteuerten Menstruation Mittelwert etwa 51. Lebensjahr Feststellbar nur retrospektiv nach 12 aufeinanderfolgenden Monaten mit Amenorrhö |
| Perimenopause | Zeitraum unmittelbar vor der Menopause und 1 Jahr nach der Menopause |
| Menopausaler Übergang | Zeitraum vor der Menopause mit vermehrten unregelmäßigen Zyklen |
| Prämenopause | Zeitraum von 1-2 Jahren vor der Menopause <i>oder</i> Zeitraum der gesamten reproduktiven Phase vor der Menopause |
| Postmenopause | Zeitraum nach der Menopause |
| Vorzeitige (prämatüre) Menopause | Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr |
| Induzierte Menopause | Eintritt der Menopause durch bilaterale Ovarektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Chemotherapie oder Radiatio |

physiologisch nicht vorhandene Substanzen wie equine Östrogene und synthetische Gestagene zum Einsatz kommen, erscheint die Bezeichnung **Hormontherapie** angemessener und findet in dieser Empfehlung Verwendung. Anlässlich eines NIH-Workshops im Oktober 2002 wurde vorgeschlagen, in Zukunft die Bezeichnung »postmenopausal hormone therapy« anstelle der bisher verwendeten Bezeichnung »hormone replacement therapy« zu benutzen¹⁴.

Diagnostik

Eine **Anamnese** zur Erfassung von Zyklusveränderungen und von klimakterischen Symptomen ist **meistens hinreichend**, um den Menopause-Zeitpunkt festzustellen. Bei hysterektomierten Frauen ist die Erfassung von (häufigen) Blutungsunregelmäßigkeiten einschließlich der Menopause nicht möglich und daher die WHO-Definition nicht anwendbar. Dies ist auf dem Boden einer in Deutschland hohen Hysterektomieprävalenz von mindestens 20 % (begründete Schätzung) im Alter von 50 Jahren bedeutsam. Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, können sich Blutungsanomalien einer Diagnostik entziehen, da nur eine Entzugsblutung, keine »eigene« vom Ovar gesteuerte Blutung, induziert wird. Bei hysterektomierten Frauen kann bei nicht eindeutiger klinischer Symptomatik eine **Bestimmung von FSH** hilfreich sein, allerdings spiegelt diese nur eine Momentaufnahme der Ovarialfunktion wieder. Normalwerte schließen nicht aus, dass die perimenopausale Übergangsphase erreicht ist. Umgekehrt beweisen erhöhte FSH-Werte nicht, dass die zyklische Estradiolsekretion endgültig aufgehört hat und die Menopause eingetreten ist; zum Ovulationszeitpunkt sind FSH-Werte ebenfalls erhöht. Somit ist die Aussagefähigkeit dieser Bestimmung eingeschränkt. Analoges gilt für die Bestimmung von **Estradiol, LH und Progesteron**. Bei Frauen, die Sexualsteroiden anwenden, kann während der Einnahme keine Überprüfung der Ovarialfunktion vorgenommen werden. Sämtliche anderen Befindlichkeitsveränderungen können

nur durch eine sorgfältige Anamnese erfasst werden (Übersichten^{15, 16, 17, 18}).

Die Verifizierung von vasomotorischen und vegetativen Veränderungen erfordert manchmal die **interdisziplinäre Kooperation** mit Fachkolleginnen und -kollegen, um eine differenzialdiagnostische Abklärung z. B. von Schlafstörungen, Depressionen oder anderen psychischen Veränderungen sowie von Stoffwechsel- oder endokrinologischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung) zu ermöglichen.

Bei Frauen mit vorzeitiger (prämenopausaler), nichtiatrogener Menopause kann eine weitergehende Diagnostik erforderlich werden, um systemische Grunderkrankungen auszuschließen. Bei Kinderwunsch kann hier eine spezielle Diagnostik, ggf. Therapie angezeigt sein⁷. Letztere führt meistens nicht zum Erfolg.

Therapie/Prävention

Wirkstoffe

Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Etwa 4-5 Millionen Frauen nehmen in Deutschland Präparate ein, die unter dem Begriff »Hormontherapie« (s. Abschnitt Definition) zusammengefasst werden können, nicht nur Frauen in der Peri- und Postmenopause, sondern auch im hohen Alter. Darunter sind unterschiedliche Substanzen wie konjugierte equine Östrogene, Estradiol, Estriol und verschiedene Gestagene und Progesteron sowie Tibolon subsummiert. Tibolon ist ein Gestagen (Derivat des Noretynodrels) mit östrogenen und androgenen Partialwirkungen¹⁹.

Die wenigen publizierten Angaben aus wissenschaftlichen Untersuchungen in zwei städtischen Regionen der alten Bundesländer zeigen, dass die Prävalenz dieser Hormonbehandlung bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren etwa 50 % beträgt^{20, 21}. Die Prävalenz einer bestehenden Hormontherapie bei Frauen in der Region Potsdam und der Region Heidelberg war 1993-1997 im europäischen Vergleich am höchsten mit etwa 40 % (EPIC-Kohortenstudie zu Ernährung und Krebs²²).

In Deutschland sind verschiedene Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen (z. B. Estradiol, konjugierte Östrogene) in unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, transdermal, intramuskulär) und Applikations-schemata (sequenziell, kontinuierlich) sowie Tibolon (oral, Monotherapie) im Handel (Tabelle 2). Am häufigsten werden derzeit in Deutschland Kombinationspräparate (Östrogen + Gestagen) verordnet (oral: konjugierte equine Östrogene + Medrogeston; Östradiol + Norethisteronacetat; transdermal: Estradiol + Norethisteronacetat). Die am häufigsten verschriebenen Östrogenpräparate sind konjugierte equine Östrogene und transdermales Östradiol. Die Verordnung von Östrogenen und Gestagenen in freier Kombination ist deutlich weniger häufig²³. Aufgrund vergleichbarer chemischer Struktur und des gemeinsamen Angriffs an den intrazellulären Östrogenrezeptoren ist davon auszugehen, dass alle Östrogene trotz Abweichungen in Pharmakokinetik, -dynamik und Wirkstärke qualitativ vergleichbare Wirkungen und Nebenwirkungen an den reproduktiven oder nichtreproduktiven Erfolgsorganen haben (s. a. Tabelle 3)²⁴. Konjugierte equine Östrogene nehmen eine Sonderstellung ein, da es sich hier um ein Gemisch von Östrogenen z.T. sehr unterschiedlicher Pharmakokinetik und -dynamik handelt, das aus dem Urin von Stuten gewonnen wird. Sämtliche anderen zugelassenen Östrogene sind Einzelsubstanzen, die synthetisch hergestellt werden. Aufgrund der Studienlage ist es derzeit nicht möglich, Empfehlungen zur Prioritätensetzung in der Auswahl des Östrogens auszusprechen; fast alle größeren randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten sind mit konjugierten equinen Östrogenen durchgeführt worden. In Design und Umfang vergleichbare Studien mit anderen Östrogenen fehlen fast vollständig. Welches Gestagen einschließlich Progesteron für die postmenopausale Frau am besten geeignet ist, kann ebenfalls aufgrund mangelnder Vergleiche im Rahmen randomisierter kontrollierter prospektiver Studien nicht definitiv beurteilt werden. Derzeit müsste sich auch die Verordnung des

Gestagens an der besten individuellen Verträglichkeit unter Berücksichtigung der für eine Endometriumprotektion minimalen Tagesdosen und optimalen Länge des Anwendungsintervalls orientieren (Übersicht²⁵).

Phytopharmaka

Zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden sind in Deutschland Extrakte des **Traubensilberkerzen-Wurzelstocks** (*Cimicifugae racemosa* rhizoma, engl.: black cohosh) zugelassen. Für die häufiger in dieser Indikation beworbenen Extrakte des **Rotklee**s (*Trifolium pratense*, engl.: red clover) und Isoflavonpräparate gibt es in Deutschland keine Zulassung. Tierexperimentell werden für diese sog. **Phyto-Östrogene** östrogenähnliche Effekte in Anspruch genommen. Der

genaue Wirkungsmechanismus und die exakte Identifikation der für die Wirkung infrage kommenden Substanzen (z. B. Triterpenglykoside, Phenolsäuren, Flavonoide), die letztlich auch eine Standardisierung oder Reindarstellung ermöglichen würden, sind wie auch bei vielen anderen Phytopharmaka letztendlich nicht geklärt²⁷. Ebenso fehlen hinreichende Daten zur Langzeitsicherheit²⁸. So werden phyto-östrogene Sojabestandteile in In-vitro-, Tier- und Humanversuchen z. B. mit einer Stimulation der Zellproliferation normalen Brustgewebes, aber auch von Mammatumoren in Zusammenhang gebracht^{29, 30, 31}. Daher sind Cimicifugae-haltige Präparate bei hormonsensitiven Mammakarzinomen kontraindiziert.

Zahlreiche weitere Präparate wie z. B. **Ginseng**³², **Angelica sinensis** (chinesi-

scher Engelwurz, Dong quai³³), **Nachtkerzenöl**³⁴ (engl.: evening primrose oil), und **chinesische Heilkräuter**³⁵ werden zuweilen als Alternativen zu Östrogenen angesehen bzw. zur Gesundheitsförderung empfohlen.

Zur klinischen Wirksamkeit von Phyto-Östrogenen s. unter den betreffenden Indikationen.

Weitere Wirkstoffe

Kontrollierte klinische Studien mit **Clonidin**³⁶, **Methyldopa**³⁷ oder **Vitamin E**³⁸ zeigten keine positiven Effekte zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen; in Deutschland besteht für diese Indikationen keine Zulassung.

Bestimmte **Antidepressiva** wie Venlafaxin³⁹, Paroxetin⁴⁰ und Fluoxetin⁴¹ zeigten in kontrollierten klinischen Studien (auch bei Brustkrebspatienten-

Tabelle 2: Auswahl von Therapeutika[#]

| | Darreichungsform/ geringste verfügbare Tagesdosis | Applikationsschema* |
|---|--|--|
| Östrogene/Einzelsubstanzen | | |
| Estradiol | transdermal: 25 µg Gel: 0,5 mg | sequenziell, kontinuierlich sequenziell, kontinuierlich |
| konjugierte equine Estrogene | oral: 0,3 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Estradiol(valerat) | oral: 1 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Estriol | oral: 1 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Östrogen-Gestagen-Kombinationen | | |
| Estradiolvalerat + Norethisteronacetat | oral: 1 mg + 1 mg | sequenziell |
| Estradiol + Norethisteronacetat | oral: 1 mg + 0,5 mg | kontinuierlich |
| Estradiol + Norethisteronacetat | transdermal: 50 µg + 250 µg | sequenziell |
| Estradiol + Norethisteronacetat | transdermal: 25 µg + 125 µg | kontinuierlich |
| Konjugierte equine Estrogene + Medrogeston | oral: 0,3 mg + 5 mg | sequenziell |
| Estradiol + Dydrogesteron | oral: 1 mg + 10 mg | sequenziell |
| Estradiolvalerat + Estriol + Levonorgestrel | oral: 1 + 2 + 0,25 mg | sequenziell |
| Estradiolvalerat + Medroxyprogesteronacetat | oral: 1/1,25 mg + 5 mg | sequenziell |
| Estradiol + Dydrogesteron | oral: 1 mg + 5 mg | kontinuierlich |
| Gestagene**/Einzelpäparate, nur oral verfügbar | | |
| Chlormadinonacetat | 2 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Dydrogesteron | 10 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Lynestrenol | 5 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Medroxyprogesteronacetat | 2,5 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Norethisteronacetat | 1 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| Progesteron | 100 mg | sequenziell, kontinuierlich |
| <p># Auswahl unter Berücksichtigung der häufigsten Verordnungen in Deutschland²³</p> <p>* kontinuierliche Anwendung Östrogen + Gestagen: bei Frauen, die keine Entzugsblutungen akzeptieren</p> <p>** bei Frauen mit Uterus erforderlich; mindestens 10, besser 12-14 Tage/Behandlungsmonat (oder Zyklus) oder jeden Tag (kontinuierlich)²⁶</p> | | |

tinnen) positive Wirkungen. Diese Substanzen sind jedoch nicht zur Behandlung klimakterischer Beschwerden zugelassen. Vergleichende Studien zwischen Östrogenpräparaten und den o. g. Substanzen fehlen fast vollständig, daher kann keine Aussage zur relativen Effektivität hinsichtlich der Reduktion von Hitzewallungen gemacht werden. Bei den Studien mit Antidepressiva ist zu beachten, dass die Besserung allein auf die zugrundeliegende depressive Symptomatik zurückgeführt werden kann, die nicht nur häufig (s. Abschnitt »Zentralnervöse Symptome und Erkrankungen«) ist, sondern auch eine erhebliche syndromatische Überlappung mit klimakterischen Beschwerden aufweist (z. B. Leistungsminderung, Schlafstörungen, erhöhte Reizbarkeit, Veränderungen von Appetit und/oder Libido).

Tabelle 3: Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen: wichtige Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen)

| Wirkstoffe | Wichtige UAW, IA u. KI |
|--|---|
| <p>Östrogene/Monopräparate Estradiol(-valerat): oral Estradiol: Pflaster, Gel, Nasenspray Estrogene (konjugiert): oral Estradiol/Estriol: vaginal (Creme, Suppositorium, Tablette, Vaginalring)</p> | <p>UAW: endometriale Blutungen; Mastodynie; Übelkeit; Zunahme von Migräne-attacken bei Frauen mit Migräne, Kopfschmerzen; Ödeme, Gewichtszunahme und Blutdruckerhöhung; erhöhtes Auftreten von Thromboembolien, Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht, depressive Verstimmungen; Leberfunktionsstörungen; erhöhtes Risiko für Lebertumoren, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, evtl. auch Ovarialkarzinom (bei alleiniger Östrogengabe) und Gallenwegserkrankungen</p> |
| <p>Kombinationspräparate Östrogen-Gestagen-Kombinationen: Pflaster, oral Estrogen (konjugiert)-Gestagen-Kombinationen: oral Estradiolvalerat/Prasteronenantat: i. m.</p> | <p>IA: Wirkungsverminderung von <i>gerinnungshemmenden</i> und <i>antidiabetisch wirkenden Medikamenten</i> (pd) und <i>Schilddrüsenhormonen</i> (pk), Verminderung der Östrogenwirkung durch Enzyminduktoren (z. B. <i>Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin</i>) möglich (pk)</p> <p>KI: Mammakarzinom oder andere östrogenabhängige Tumoren (Endometriumkarzinom); Lebertumoren oder schwere Leberfunktions- bzw. Stoffwechselstörungen; bestehende oder anamnestisch bekannte Venenentzündungen, -thrombosen, Thromboembolien; Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall; angeborene Fettstoffwechselstörungen; Otosklerose; Schwangerschaft und Stillzeit; nicht abgeklärte Uterusblutungen, Endometriose; eine Östrogentherapie (außer der vaginalen) macht eine Kombination mit Gestagenen bei Frauen mit Uterus erforderlich</p> |
| <p>Tibolon: oral</p> | <p>UAW: uterine Blutungen inkl. Schmierblutungen; Bauchschmerzen, Übelkeit; Brustspannen; Kopfschmerzen, Migräne; Ödeme; Pruritus; Gewichtszunahme; Ausschlag; depressive Verstimmungen; Hirsutismus</p> <p>IA: Wirkungsverminderung durch Enzyminduktion möglich (z. B. <i>Carbamazepin, Rifampicin, Hydantoin</i>) (pk); Wirkungsverstärkung von <i>Antikoagulanzen</i> (pd)</p> <p>KI: bestehende hormonabhängige Tumoren (z. B. Brustkrebs); Thrombophlebitis; Thromboembolie; ungeklärte Leberfunktionsstörungen</p> |

Indikationen

Klimakterische Beschwerden

Indikationsstellung zur Therapie

Die Wechseljahre und die Menopause sind physiologische Prozesse, die per se **nicht** einer therapeutischen Intervention bedürfen². Etwa ein Viertel bis ein Drittel aller Frauen haben im Klimakterium keine oder nur diskrete klimakterische Beschwerden und kommen daher kaum für eine Hormonbehandlung in Betracht. Wichtig für die subjektive Bewertung von zahlreichen, individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen der Gesundheit einschließlich Hitzewallungen sind prävalente, oft psychosoziale Faktoren (z. B. eine Vorgeschichte mit körperlichen Krankheiten, Depressionen oder ein prämenstruelles Syndrom; Bildung, Berufstätigkeit und ökonomische Situation), die zur allgemeinen Lebens-(un-)zufriedenheit beitragen (Übersicht³).

Hitzewallungen, Schlafstörungen, urogenitale Störungen, Hautveränderungen, psychische/psychovegetative und kognitive/demenzielle Veränderungen, Veränderungen der Sexualität werden in diesen Empfehlungen als fakultative Symptome aufgefasst, weil sie weder ausschließlich bei Frauen noch exklusiv in einem bestimmten Lebensabschnitt auftreten.

Die Indikation zur Hormontherapie bei menopausalen Beschwerden ist daher gemeinsam mit der Frau nach ausführlicher Differenzialdiagnose zu stellen (wenn Frauen medizinische Hilfe wegen Wechseljahresbeschwerden in Anspruch nehmen wollen)

- unter vorrangiger Berücksichtigung des Wirksamkeitsnachweises für die betreffende Symptomatik,
- der individuell empfundenen Schwere der Symptome,
- des Lebensumfeldes und
- möglicher Risiken (insbes. kardiovaskuläres und karzinogenes Risiko).

Bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause gelten im Prinzip die gleichen Grundsätze. Die Studienlage zu dieser als Sonderform aufzufassenden Situation ist sehr begrenzt; insbesondere

zur sinnvollen Länge einer Östrogen-(Gestagen-)Therapie gibt es kaum Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen einschließlich epidemiologischer Beobachtungsstudien. Eine Therapie bis etwa zum 50. Lebensjahr mag in Anlehnung an den Median des natürlichen Menopausealters begründet erscheinen.

Therapieziel

Das therapeutische Ziel besteht in der Beseitigung bzw. Reduktion vasomotorischer Symptome und Anzeichen urogenitaler Atrophisierung auf ein nach Angaben der betroffenen Frauen zur Bewältigung des Alltags tolerables Maß.

Zu einzelnen klimakterischen Symptomen

Hitzewallungen

Zu den häufigsten Beschwerden und damit dem Leitsymptom der Wechseljahre aus medizinischer Sicht zählen Hitzewallungen. Ihre Existenz wird durch eine veränderte **Thermoregulation** seitens des Hypothalamus erklärt. Die in hypothalamischen Zentren lokalisierte fehlende Hemmung der Neurotransmittersekretion – Noradrenalin und Dopamin – durch Beta-Endorphine bei Abfall der Östrogenkonzentration (auch als Östrogenentzug bezeichnet) ist ein zentraler Erklärungsansatz für dieses Phänomen. Letztendlich ist aber auch heute die Genese von Hitzewallungen nicht vollständig bekannt, zumal längst nicht alle Frauen bei Östrogenabfall am Ende der Reproduktionsphase dieses Phänomen erleben^{42, 43, 44, 45, 46, 47}. Hitzewallungen können abrupt nach bilateraler Ovarektomie auftreten. Der Vorgang des Östrogenabfalls, nicht die konstant niedrige periphere Östrogenkonzentration wie bei der hypothalamischen Amenorrhö, geht dabei mit Hitzewallungen einher. Für das Auftreten von Hitzewallungen kommen jedoch auch andere Ursachen in Frage (s. Abschnitt »Differenzialdiagnose«). Sie sind nicht geschlechtsspezifisch und kommen nicht nur bei Männern mit onkologischen Krankheitsbildern, sondern auch bei als gesund anzusehenden Männern (Alter 55-75 Jahre) vor, wie eine erste

umfangreiche Querschnittsbefragung zeigte⁴⁸; die Ätiologie ist unklar.

Die **Kulturabhängigkeit** von Hitzewallungen^{49, 50, 51} zeigt sich u. a. darin, dass z. B. die japanische Sprache keine Bezeichnung für Hitzewallungen kennt. Bei Japanerinnen scheinen dafür Gelenkbeschwerden im Bereich des Schultergürtels im Vordergrund der Beschwerden perimenopausaler Frauen zu stehen. Insgesamt ist ersichtlich, dass Wechseljahre und Behandlungsmöglichkeiten bis in die jüngste Vergangenheit ganz überwiegend bei Frauen europäischer Abstammung thematisiert wurden. Es darf vermutet werden, dass unterschiedliche Einstellungen zum Ereignis Menopause, einschließlich einer von manchen als »Medikalisierung«⁵² empfundenen Handhabung dieses Lebensabschnitts, auch zur Vielfalt der Attribution zahlreicher Beschwerden als Folge von Östrogenmangel beigetragen haben.

Hinsichtlich der **Symptomatik** sind Hitzewallungen potenziell zu jeder Tageszeit auftretende Hautrötungen im Bereich der oberen Körperhälfte, gefolgt von einer Transpiration in der gleichen Region. Vorübergehender Blutdruckanstieg, Schwindelgefühl, Herzklopfen und Parästhesien in der oberen Körperhälfte können mit Hitzewallungen einhergehen, treten aber auch als Epiphänomene anderer Befindlichkeitsstörungen oder Erkrankungen auf. Das Empfinden einer einzelnen Hitzewallung dauert wenige Minuten, selten bis zu etwa einer Stunde. Häufig ist die Hitzewallung begleitet von zum Teil ausgeprägten, punktuellen (Achselhöhlen) oder großflächigen Schweißausbrüchen, die der Wärmeabgabe dienen. Ein- und Durchschlafstörungen können wegen der auch nachts auftretenden Hitzewallungen zunehmen.

Hitzewallungen sind zwar Leitsymptom, Untersuchungen zur **Häufigkeit** zeigen jedoch, dass viele (neuro-)vegetative, psychische und physische Symptome im Klimakterium auftreten, aber auch gänzlich fehlen können^{53, 54, 55, 56, 57}. Am häufigsten finden sich Hitzewallungen bei perimenopausalen Frauen, je nach Untersuchung bei etwa 10-50 %. Innerhalb der ersten Jahre nach der Menopause sind diese Beschwerden rückläufig, aber auch nach


etwa 4 Jahren haben einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie zufolge⁵⁸ noch etwa 20 % der Frauen Hitzewallungen. Eine der umfangreichsten (n = 430.000 Frauen) und längsten prospektiven Untersuchungen (Follow-up seit 1968) wurde bei schwedischen Frauen durchgeführt: Bereits im Alter von 38 Jahren gaben 11 % der Frauen Hitzewallungen an, die maximale Prävalenz war im Alter von 52-54 Jahren mit etwa 60 % erreicht. Im Alter von 60, 66 und 72 Jahren hatten jeweils noch 30 %, 15 % und 9 % der Frauen Hitzewallungen⁵⁹. Subjektive Häufigkeitsangaben reichen von »gelegentlich« bis »ständig« bei salvenartigen Hitzewallungen, die nicht mehr zu zählen sind. Prospektiven, bevölkerungsbasierten Langzeitstudien zufolge sind Hitzewallungen längst bei weitem nicht so häufig wie sie z. B. in Studien von Frauen gefunden werden, die Patientinnen einer gynäkologischen Ambulanz sind^{60, 61, 62, 63}. Belastbare Daten vergleichbarer Qualität aus Deutschland fehlen hierzu.

Differenzialdiagnostisch ist bei Auftreten von Hitzewallungen mit Flush an ein **Karzinoid** zu denken, während bei der **Hypertonie** allenfalls bei krisenhaftem Blutdruckanstieg ein typischer Flush vorkommt. Hitzewallungen können auch mit Blutdruckanstiegen einhergehen, die gelegentlich an ein Phäochromozytom denken lassen. Eine häufige Differenzialdiagnose ist die **Panikstörung bzw. -attacke**, die v. a. mit plötzlicher Angst bzw. Herzsensationen und veränderter Temperaturwahrnehmung einhergeht. Die ungewöhnlich hohe Blutdruckamplitude und die sehr hohe Pulsfrequenz bei der **Hyperthyreose** sind differenzialdiagnostisch auch zu beachten. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass als Hitzewallungen ebenso **psychosomatische** Reaktionen bezeichnet werden, die auch bei jüngeren Frauen ohne beeinträchtigte Ovarialfunktion und auch bei Männern beobachtet werden. Auch emotionale oder berufliche Belastungen und Stressoren wie **Kaffee**, **alkoholische Getränke**, **Gewürze**, aber auch Medikamente (z. B. **Nitrate**, **Kalziumantagonisten**, **Nikotinsäure-Derivate**, **Metronidazol**) können Hitzewallungen auslösen.

Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Orale und parenterale Östrogene können vasomotorische Beschwerden beseitigen⁶⁴. Neben dem humanen 17- β -Estradiol kommen tierische Östrogene (wie konjugierte equine Östrogene) häufig zur Anwendung. Estriol, ein im Vergleich zu 17- β -Estradiol »schwaches« Östrogen, ist auch in hohen Dosen nicht gegen Hitzewallungen wirksam. Konjugierte equine Östrogene^{65, 66}, diese in sequenzieller oder kontinuierlicher Kombination mit Gestagenen^{65, 66, 67, 68}, orales Estradiol (ohne Gestagen^{69, 70, 71}; mit Gestagen^{72, 73, 74}) und transdermale Pflaster (ohne Gestagen^{75, 76, 77, 78}; mit Gestagen⁷⁹) sowie Estradiol-Nasalspray⁸⁰ sind ebenfalls geeignet. Orale und transdermale Anwendungsformen unterscheiden sich offenbar nicht in ihrer Effizienz^{75, 81}. Gestagene beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit der Östrogentherapie (Übersicht¹⁴).

Nach weiteren Ergebnissen der HERS-Studie wurde *nur* bei der Minderheit der zu Studienbeginn im Mittel über 60-jährigen herzkranken Frauen, die Hitzewallungen hatten, neben der Verminderung dieser Beschwerden auch eine Verminderung depressiver Symptome und Zunahme von Indikatoren, die mentale Gesundheit abbilden, gefunden (validierte Fragebögen/ Skalen⁸²; s. a. Abschnitt »Zentralnervöse Symptome und Erkrankungen« und Abschnitt »Lebensqualität«). Diese Effekte sollten vor dem Hintergrund der in der HERS-Studie evidenten Risiken (s. Abschnitt »Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit«) kritisch bewertet werden⁸³.

 **Umfangreiche plazebokontrollierte klinische Studien^{65, 66, 67, 68} und eine Meta-Analyse ausschließlich randomisierter plazebokontrollierter doppelblinder Studien zeigen, dass mit Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen bisher untersuchter Anwendungsformen Hitzewallungen und Schweißausbrüche abhängig von der Östrogendosis^{84, 85, 86, 87, 74, 65, 80, 69, 70} verringert werden können^{88, 89, 90, 91, 92, 2}. Es ist zu berücksichtigen, dass auch in Plazebogruppen eine z. T. erhebliche, klinisch relevante Reduktion von Hitzewallungen gezeigt werden konnte^{88, 67}.**


Dosierung: Tagesdosen von z. B. 1 mg Estradiol(valerat), 25 μ g Estradiol transdermal oder 0,3 mg konjugierte equine Estrogene sind die geringsten verschreibbaren Einzeltagesdosen zur Behandlung von Hitzewallungen; gerade die randomisierten, plazebokontrollierten Studien der letzten Jahre mit unterschiedlichen Östrogendosen konnten auch die Effizienz der geringeren Dosen belegen^{72, 93, 69, 70, 65}. **Bei Frauen mit erhaltenem Uterus muss eine zusätzliche Behandlung mit Gestagenen erfolgen, um eine Endometriumhyperplasie zu vermeiden.** Dies kann z. B. sequenziell über 10, besser 12-14 Tage oder täglich, jeweils zusätzlich zur Östrogenanwendung (entweder ebenfalls täglich oder für etwa 21 Tage mit 7-tägiger Pause), erfolgen. Auch Tibolon 2,5 mg/Tag kann Hitzewallungen vermindern⁹⁴.

Gestagene

Für die Monotherapie mit Gestagenen wie Medroxyprogesteronacetat (20 mg/Tag) oder Megestrolacetat (20 mg/Tag) wurden in einigen wenigen älteren klinischen Studien (auch bei Brustkrebspatientinnen) positive Effekte auf Hitzewallungen gezeigt⁹⁵ (Übersicht⁴⁴). In Deutschland besteht für diese Indikation keine Zulassung.

Phytopharmaka/Phyto-Östrogene

Zunehmend werden so genannte Phyto-Östrogene, das heißt in diesem Zusammenhang verschiedene Isoflavon-Extrakte einschließlich Rotklee-Extrakte, Soja und Soja-Extrakte neben den seit vielen Jahren zugelassenen Traubensilberkerzen-Extrakten propagiert und auch in klinischen Studien auf ihre Tauglichkeit hinsichtlich der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden geprüft^{96, 97, 98, 99}.

 **Kontrollierte, meistens sehr kurze klinische Studien zu Phyto-Östrogenen, die überwiegend nur wenige Wochen bis selten mehrere Monate, maximal 6 Monate, durchgeführt wurden, zeigen sehr unterschiedliche, auch diametral entgegengesetzte Ergebnisse, von Wirkungslosigkeit bis hin zum Nachweis positiver Wirkungen^{100, 101, 97, 99, 102, 103}. Eine Meta-Analyse zur Beurteilung der Effizienz eines Extrakts aus dem**

Traubensilberkerzen-Wurzelstock (*Cimicifugae racemosae rhizoma*), eines Arzneimittels, das seit vielen Jahren zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden in Deutschland zugelassen ist, kommt zu dem Schluss, dass ein überzeugender Beweis durch entsprechende randomisierte kontrollierte Studien nicht erbracht wurde¹⁰⁴. Nicht nur offene oder ohne Placebogruppe durchgeführte Studien^{105, 106}, sondern auch randomisierte, doppelblinde Studien, die über eine Verbesserung menopausaler Symptome berichten, können aufgrund von entscheidenden Mängeln des Studiendesigns nicht als Wirksamkeitsnachweis dienen^{102, 107, 108, 109, 110}. Auch die Analyse klinischer Studien zu **Rotklee** (*Trifolium pratense*) erbrachte keinen Beleg für eine Wirksamkeit bei menopausalen Beschwerden⁹⁶.

Daher können zzt. die o. g. Phyto-Östrogene und Cimicifugae-Extrakte nicht als Alternative zur Östrogen-therapie angesehen werden^{96, 97, 102, 111}, nicht nur wegen der inkonsistenten Studienlage, sondern auch so lange keine hinreichenden Daten zur Langzeit-effizienz und Sicherheit dieser Produkte (s. Abschnitt »Wirkstoffe«), die z. T. als Nahrungsergänzungsmittel auch in Deutschland verfügbar sind, vorliegen. Das Wissen um Zusammensetzung, Pharmakokinetik und -dynamik, wie es für Östrogene als Arzneimittel bekannt ist, ist bei den als Phyto-Östrogenen deklarierten Substanzen bei weitem (noch) nicht gegeben und erklärt z. T. wohl auch die großen Unterschiede der Resultate der bisherigen klinischen Studien.

Für die Wirksamkeit von **Ginseng**, **Angelica sinensis**, **Nachtkerzenöl** und **chinesischen Heilkräutern** gibt es keine hinreichenden Belege aus kontrollierten klinischen Studien (s. Abschnitt »Wirkstoffe«).

Auch für die Wirksamkeit **weiterer therapeutischer Verfahren** wie z. B. **Akupunktur**¹¹², **Verhaltens- und Entspannungstherapie**^{113, 114}, bestimmte **gymnastische Übungen**¹¹⁵ und **Reflexzonenmassage**¹¹⁶ besteht praktisch keine gesicherte Evidenz.

Zusammenfassung

- Sofern Frauen wegen Hitze-wallungen eine Hormontherapie erwägen, kann mit der geringsten wirksamen Tagesdosis eines systemische Effekte auslösenden Östrogens eine Besserung dieser Symptomatik mit guter Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden.
- Für das Monitoring einer Östrogen-therapie ist in aller Regel die subjektive Symptomatik hinreichend für eine Dosisanpassung.
- Bei vorhandenem Uterus ist eine zusätzliche Gestagentherapie obligat, es sei denn, es wird ausschließlich eine vaginale Östrogen-therapie angewendet.
- Der angestrebte Nutzen jeder Östrogen-therapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse¹¹⁷ (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«).
- Sofern eine Östrogen-therapie kontraindiziert ist oder die betroffene Frau diese ablehnt, sind auch als Arzneimittel zugelassene pflanzliche Präparate (mit z. B. Cimicifugae racemosae rhizoma) nicht empfehlenswert, da überzeugende Belege zur Wirksamkeit und Daten zur Langzeitsicherheit fehlen.

Urogenitale Symptome

Symptome, die primär im Bereich der Harnröhre/Blase und von Introitus/Vagina entstehen, treten oft gemeinsam auf. Hierzu werden insbesondere die **vaginale Atrophie** einschließlich deren Folgen wie z. B. Trockenheit, Dyspareunie und Juckreiz gerechnet, **rezidivierende Harnwegsinfekte** und **Harninkontinenz** (s. a. Abschnitte zu Klimakterium und Sexualität). Es ist nicht bekannt, welche ätiologische Rolle Alter und Östrogenmangel im Einzelnen für diese Symptome spielen. Eine Atrophie der Vagina ist bei vielen Frauen mit zunehmendem Alter zu beobachten und scheint bei sexuell aktiven Frauen eher seltener zu sein, was die in der Sexualmedizin etablierte »Disuse-Theorie« stützt¹¹⁸. Der Zusammenhang zwischen Beschwerdeschilderung und

objektivierbarem Befund scheint bedeutsam, um die Rolle psychosozialer Faktoren (z. B. partnerschaftliche Sexualität) zu erfassen^{3, 91}.


Die Manifestation des Östrogenmangels erfolgt im Bereich des Urogenitalsystems im Allgemeinen oft erst Jahre nach dem Auftreten der klimakterischen vasomotorischen Beschwerden. Daher sollte bei Trockenheitsgefühl der Scheide, erstmals fehlendem Fluor oder neu aufgetretener Dyspareunie frühzeitig an einen lokal wirksam werdenden Östrogenmangel gedacht werden. Andererseits können diese Symptome völlig fehlen und haben nicht zwangsläufig hormonelle Ursachen. Beschwerden wie Dysurie, Harndrang, Harninkontinenz treten auch bei jüngeren Frauen auf und werden im Allgemeinen nicht als Symptome der Wechseljahre im engeren Sinn aufgefasst. Sie werden, wenn einmal vorhanden, mit der Zeit häufiger und haben nicht die Tendenz, so wie Hitzewallungen, mit zunehmendem Abstand von der Menopause wieder zu verschwinden. Epidemiologische Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung des Eintritts der Menopause für die Prävalenz der Inkontinenz (Zunahme¹¹⁹; kein Zusammenhang¹²⁰).

Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Die Qualität der bisher zu urogenitalen Störungen durchgeführten klinischen Studien erlaubt leider keine Angaben hinsichtlich der optimalen Therapie oder zu evtl. Wirksamkeitsunterschieden in Abhängigkeit von Östrogen-Typ, Anwendungsform oder Dosis. Estriol (irrelevant zur Therapie vasomotorischer Symptome und der Prophylaxe der Osteoporose) besitzt die geringste systemische Resorption bei lokaler Anwendung¹²¹. Eine Übersicht publizierter Studien zur vaginalen Estriolanwendung ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko eines Endometriumkarzinoms¹²². Belastbare klinische Studien zur Sicherheit einer Langzeitbehandlung liegen nicht vor. Eine bevölkerungsbasierte schwedische Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom bei oraler, nicht bei vaginaler Anwendung von Estriol¹²³.

Eine Östrogentherapie kann das Vaginalepithel beeinflussen, zytologisch sind anhaltende Östrogeneinwirkungen nachweisbar. Eine Hormonbehandlung mit lokalen und systemischen Östrogenen kann die genitalen Involutionvorgänge zwar nicht langfristig vollständig stoppen, aber das saure Scheidenmilieu und die Fähigkeit zur Epithelproliferation erhalten^{70, 124}, ohne durch die Veränderung des vaginalen Mikromilieus im Sinne einer vermehrten Ansiedlung von Laktobazillen wie bei jüngeren Frauen die Prävalenz bakterieller Vaginosen zu erhöhen¹²⁵. Die Durchblutung kann durch Östrogene verbessert werden¹²⁶. Zur Behandlung der **vaginalen Atrophie** scheint die lokale Östrogenapplikation gleich wirksam wie die orale Gabe zu sein, wie eine meta-analytische Bewertung von 10 plazebo-kontrollierten klinischen Studien mit oralen, vaginalen (Tablette oder Creme) und transdermalen Anwendungsformen von insgesamt drei verschiedenen Östrogenen zeigte¹²¹. In der HERS-Studie (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«) bewirkte eine Östrogen-Gestagen-Therapie eine Verminderung vaginaler Trockenheit, mehr vaginale Sekretion, die Frauen der Hormongruppe gaben aber auch mehr genitale Irritationen an⁶⁸. Ob dies auf der Zunahme der vaginalen Sekretion, Infektionen oder weiteren, unbekanntenen Faktoren beruht, ist nicht bekannt. Allerdings gibt es auch eine offene Studie, die im Vergleich zwischen einem hormonfreien, lokal anzuwendenden Gel und einer östrogenhaltigen Vaginalcreme weitgehend ähnliche Verbesserungen lokaler Beschwerden in beiden Gruppen beschrieb¹²⁷.

Die prophylaktische Anwendung von Östrogenen bei Frauen mit **rezidivierenden Harnwegsinfekten** zeigt unterschiedliche Studienresultate.

 Die Datenlage zum Einfluss von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen auf die Häufigkeit von Harnwegsinfekten bei postmenopausalen Frauen ist unzureichend und widersprüchlich. Bei lokaler intravaginaler Applikation einer Estriolcreme wurde über eine signifikante Verminderung der Häufigkeit von

Harnwegsinfektionen bei postmenopausalen Frauen gegenüber Plazebo berichtet¹²⁸. Eine offene Studie mit intravaginalen Estradiol-beschichteten Silikonringen weist ebenfalls hierauf hin¹²⁹. Ein systematisches Review, bestehend aus einer Meta-Analyse von (nur) 5 randomisierten kontrollierten Studien (darunter eine offene Studie und zwei Studien, die keinen signifikanten Vorteil für die Hormontherapie ergaben), weiteren klinischen Untersuchungen und Fall-Kontroll-Studien, kommt zu dem Schluss, dass die vaginale Anwendung eines Östrogens am ehesten geeignet für die Therapie rezidivierender Harnwegsinfekte sei¹³⁰. Eine der größten plazebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten, prospektiven Studien mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination (0,625 mg konjugierte equine Estrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat) konnte nicht zeigen, dass die Häufigkeit von Harnwegsinfekten in dieser 4-jährigen Studie bei den im Mittel über 60-jährigen Frauen vermindert wurde¹³¹. Diese Studie war primär zur Evaluation einer möglichen Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen geplant worden (siehe Risiken/Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«, HERS-Studie), allerdings wurden systematisch zu Beginn und in jährlichen Abständen mittels Fragebögen die entsprechenden Symptome erfasst. Diese Ergebnisse sind konsistent mit wesentlich kleineren klinischen Studien deutlich kürzerer Laufzeit, die ebenfalls zeigten, dass konjugierte equine Estrogene und Medroxyprogesteronacetat¹³² oder Estriol oral¹³³ nicht besser als Plazebo sind.

Die Anzahl aussagefähiger Studien zur Beeinflussbarkeit der **Inkontinenz** (sowohl Stress- und Urge-Inkontinenz als auch gemischte Formen) durch Östrogene ist ebenfalls vergleichsweise klein. Eine subjektive Verbesserung sowohl durch orale als auch durch vaginal applizierte Östrogene ist vereinzelt in älteren, heterogenen Untersuchungen beschrieben worden¹³⁴, nicht jedoch in neueren, randomisierten, kontrollierten Studien^{135, 132}. In der HERS-Studie (s. o.) wurde sogar eine Zunahme der Inkontinenz in der

Hormongruppe im Vergleich zu Plazebo beschrieben¹³⁶.

Zusammenfassung

- Eine lokale Östrogentherapie kann eine **vaginale Atrophie** verbessern und kann der Prophylaxe und Therapie einer im Klimakterium neu aufgetretenen Dyspareunie dienen; die Sexualanamnese ist differenzialdiagnostisch wesentlich.
- Sofern der Uterus nicht entfernt wurde, ist eine zusätzliche Gestagentherapie obligat, es sei denn, es wird ausschließlich eine vaginale Östrogentherapie angewendet.
- Wenn die betroffene Frau eine Hormonmedikation ablehnt oder eine Kontraindikation gegen eine Östrogenbehandlung besteht (z. B. östrogenabhängiger Tumor), kann die lokale Anwendung mit hormonfreien Gels/Cremes versucht werden.
- Die derzeitige Datenlage stützt den Einsatz von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Reduktion von **Harnwegsinfekten** nicht. Bei Diagnostik und Therapie ist gemäß den allgemeinen urologisch-nephrologischen Maßgaben (Blasenvorfall, neurogene Blasenentleerungsstörungen, z. B. durch Diabetes mellitus) zu verfahren.
- Bei **Harninkontinenz** sollte eher keine Besserung durch eine Östrogentherapie erwartet werden. Die Möglichkeiten der nicht-pharmakologischen Therapie (Übungen zur Stärkung der Beckenbodenmuskulatur) sowie der spezifischen Pharmakotherapie (z. B. Muskarinrezeptorantagonisten bei Dranginkontinenz) und operative Verfahren sollten erwogen werden (siehe jeweils entsprechende Literatur/Empfehlungen).
- Der angestrebte Nutzen jeder Östrogentherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«).

Zentralnervöse Symptome und Erkrankungen


Allgemeine Reizbarkeit, Nervosität, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Konzentrationschwäche, abnehmende Belastbarkeit, Rücken- und Gelenksbeschwerden, Herzklopfen u. a. können unspezifische Beschwerden sein, die in den Wechseljahren auftreten. Diese Symptome finden sich auch bei zahlreichen (nicht-) organischen Erkrankungen von Frauen und Männern jeglichen Alters, auch von Kindern. »Depressive Symptome«, oft den Wechseljahren zugeschrieben, sind nicht mit »depressiven Syndromen« gleichzusetzen (s. folgender Abschnitt).

Depression

Effekte von Östrogenen auf die serotonerge, noradrenerge und ggf. auch dopaminerge und GABAerge Aktivität im zentralen Nervensystem sind in zahlreichen präklinischen Untersuchungen dokumentiert^{137, 138}. Daher ist es nachvollziehbar, klinische Wirkungen von Östrogenen (und Gestagenen) zu untersuchen. Gestagene beeinträchtigen möglicherweise die durch Östrogene induzierbaren Effekte¹³⁹.

Die Mehrzahl von prospektiven Beobachtungsstudien hat gezeigt, dass Depressionen in den Wechseljahren nicht häufiger auftreten². Depressionen in der Vorgeschichte sowie kognitive und soziale Faktoren sind in ganz erheblicher Weise mit dem Auftreten von Depressionen in den Wechseljahren assoziiert^{140, 141, 142, 143, 144, 145}. Die Bewertung von Studien zur Effektivität einer Hormontherapie in den Wechseljahren sollte auch Ergebnisse der »Domino-Theorie« berücksichtigen, nach der psychische Störungen die Folge somatischer Störungen sein können, d. h. Depressionen sind die Folge von Schlafstörungen und diese von vasomotorischen Symptomen¹⁴⁶. Forschungsdefizite ergeben sich aus der Tatsache, dass systematische Untersuchungen zur Wirkung von klassischen antidepressiven Therapien (Psychotherapie, Antidepressiva) sowohl auf den Affekt als auch auf »klimakterische« Beschwerden fehlen, gleiches gilt für Benzodiazepine oder nichtrezeptpflichtige Mittel (Selbstmedikation).

Randomisierte kontrollierte Studien zur Untersuchung antidepressiver Wirkungen einer Hormontherapie in den Wechseljahren, die eine Diagnostik nach den psychiatrischen Diagnosesystemen¹⁴⁷ beinhalten, wurden erst in jüngster Zeit durchgeführt. So hat eine kleine plazebokontrollierte (nur) 3-monatige Studie mit Östrogenmonotherapie bei (nur) 50 perimenopausalen Frauen, die nach DSM-IV zu über 50 % eine »Major Depression« aufwiesen, gezeigt, dass depressive Symptome reduziert werden konnten¹⁴⁸.


 Die Ergebnisse der **WHI-Studie** zeigen, dass eine Östrogen-Gestagen-Therapie (s. Abschnitt »Primärprävention der koronaren Herzkrankheit«; 0,625 mg konjugierte equine Estrogene + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA)/Tag versus Plazebo) nicht geeignet ist, fakultative, den Wechseljahren zugeschriebene **depressive Symptome** zu verbessern, unabhängig davon, ob Hitzewallungen bestanden oder nicht. Es wurden validierte Skalen, die psychiatrischen Diagnosekriterien genügen, verwendet⁶⁷. In der HERS-Studie (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«) führte eine Östrogen-Gestagen-Therapie nur bei Frauen, die Hitzewallungen zu Studienbeginn hatten, zu einer Abnahme depressiver Symptome und Zunahme von Indikatoren, die mentale Gesundheit abbilden⁸² (s. a. Abschnitt »Hitzewallungen«). Diese Effekte sollten vor dem Hintergrund der in der HERS-Studie evidenten Risiken kritisch bewertet werden (s. Abschnitt »Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit«⁸³). Die Beeinträchtigung von Lebensqualitätsparametern bei Frauen ohne Hitzewallungen wurde in der Hormongruppe der WHI-Studie nicht beobachtet⁶⁷. Die Ergebnisse der WHI-Studie stehen im Einklang mit Meta-Analysen klinischer Studien; diese bezogen allerdings auch Studien mit ein, die zumindest heutigen methodischen Ansprüchen nicht immer genügen^{56, 149}.

Schlafstörungen

Schlafstörungen sind häufig und steigen bei Frauen und Männern mit zunehmendem Lebensalter nahezu linear an;

sie können sehr verschiedene Ursachen haben. Schlafstörungen sind bei postmenopausalen Frauen häufiger als in der Prämenopause (Längsschnittuntersuchungen^{62, 150, 151}). Die in den Wechseljahren beschriebenen Schlafstörungen mit verlängerten Einschlafzeiten und Wachphasen, verkürzten REM-Phasen, Abnahme der Schlaftiefe und Gesamtschlafdauer sind als solche nicht spezifisch. Wenn während des Schlafes Hitzewallungen auftreten, wird eine Aufwachphase eingeleitet, wobei Hinweise bestehen, dass ein zentralnervöser Impuls beides einleitet⁴³. Es besteht oft wenig Übereinstimmung zwischen objektiver (Schlaflabor) und subjektiver Schlafqualität. Untersuchungen in Schlaflaboratorien zeigen, dass viele Frauen, die über Schlafstörungen klagen, normale Einschlafzeiten bei normaler Schlafdauer haben. Man nimmt an, dass die Unterbrechungen der Schlaf-Wach-Zyklen und die Verminderung der REM-Phasen für die Beeinträchtigung der Schlafqualität verantwortlich sind.


Plazebokontrollierte randomisierte klinische Studien mit kleinen Fallzahlen und unter einjähriger Therapiedauer legten nahe, dass Östrogene die subjektive Schlafqualität verbessern^{152, 153}, offensichtlich im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verminderung von Hitzewallungen¹⁵². Ob die Schlafarchitektur (EEG) durch Östrogene positiv beeinflusst wird, ist wenig untersucht, die bisherigen (sehr wenigen) Studien erbrachten inkonsistente Ergebnisse^{153, 154}. Während unter Hormontherapie vasomotorische Symptome und subjektive Schlafbeschwerden weniger angegeben wurden, zeigte sich objektiv eine signifikante Reduktion von Arousal, jedoch keine Veränderung anderer Parameter¹⁵³.

 Die **WHI-Studie** zeigte, dass eine Östrogen-Gestagen-Therapie (s. Primärprävention der koronaren Herzkrankheit; 0,625 mg konjugierte equine Estrogene + 2,5 mg MPA/Tag versus Plazebo) nach einjähriger Therapie in der Hormongruppe zu einer klinisch nicht als bedeutsam eingestuften Verbesserung der seitens der Studienteilnehmerinnen beurteilten **Schlafqualität**

beiträgt (validiertes Erhebungsinstrument; kleineres Gesamtkollektiv als die WHI-Primäranalyse/kardiovaskuläre Erkrankungen⁶⁷). Nach drei Jahren wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden. Bei den 50- bis 54-jährigen Frauen mit mindestens mittelgradigen Hitzewallungen wurde (nur) nach einem Jahr ebenfalls eine Verbesserung gefunden. Bei älteren herzkranken Frauen, die ganz überwiegend keine Hitzewallungen angaben, führte eine Östrogen-Gestagen-Therapie zu einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität sowohl in der Hormon- als auch der Placebogruppe, der Unterschied von 4,6 % zugunsten der Hormontherapie war statistisch signifikant⁶⁸ (s. a. Abschnitt »Hitzewallungen«).

Demenz/Kognition


Altersstandardisierte Inzidenzen von Demenz sind bei Frauen im Vergleich zu Männern nicht erhöht. Mehrere Beobachtungsstudien legen nahe, dass eine Östrogentherapie positiv verschiedene kognitive Funktionen beeinflusst und das Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken, vermindert. Auch prospektive, umfangreiche Beobachtungsstudien müssen kritisch hinterfragt werden, da sich u. a. trotz multipler Adjustierung nicht das Problem auflösen lässt, dass sich Hormonnutzerinnen und Nichtnutzerinnen in vielen anamnestischen Details und Lebensstilfaktoren a priori unterscheiden.

 Es ist biologisch plausibel und zahlreiche präklinische Daten sprechen dafür, dass Östrogene positive Effekte im Bereich des ZNS ausüben¹⁵⁵. Zur Verbesserung der **Kognition** im Alter (z. B. Erinnerungsvermögen¹⁵⁶) findet sich jedoch keine überzeugende Datenlage aus den zudem häufig methodisch zu bemängelnden klinischen Studien. Frühere systematische Analysen kamen im Wesentlichen zu ähnlichen Ergebnissen^{157, 158, 159}. Die wenigen, dafür aber z. T. sehr umfangreichen prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Studien zeigen keine positiven Effekte einer Östrogen-Gestagen-Therapie oder Östrogenmonotherapie auf Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung^{67, 66, 160, 152, 161, 162}. Nach eigenen

Angaben der Autoren der WHI-Studie sind die verwendeten (validierten) Tests zur Überprüfung kognitiver Funktionen suboptimal⁶⁷.

In der Women's Health Initiative Memory Study¹⁶³ (WHIMS), einer in enger Verzahnung mit der WHI-Studie durchgeführten prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Studie mit 4532 Frauen im Alter oberhalb des 65. Lebensjahres, zeigte sich, dass eine Therapie mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat jeweils täglich nicht geeignet ist, kognitive Funktionen zu verbessern (ermittelt mit einer validierten Diagnostik: 3MSE¹⁶⁴). Im Gegenteil, eine als deutlich bewertete signifikante Verschlechterung des Testergebnisses trat in der Hormongruppe bei 6,7 % aller Frauen im Gegensatz zur Placebogruppe (4,8 %) innerhalb der 4,2-jährigen Studie auf. WHIMS wurde im Juli 2002 vorzeitig beendet.

In der HERS-Studie (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«) wurden keine positiven Effekte für verschiedene kognitive Funktionen in der Östrogen-Gestagen-Gruppe (validierte Testbatterien; kleinere Grundgesamtheit der Studienteilnehmerinnen für diesen sekundären Endpunkt) im prospektiven Verlauf im Vergleich zur Placebogruppe gefunden; allerdings ist diese Studie limitiert durch fehlende Basisuntersuchungen¹⁶⁵.

 Prospektive Kohortenstudien zeigen ein vermindertes Risiko für **M. Alzheimer** bei (langzeitiger, frühzeitig einsetzender) Östrogenanwendung^{166, 167, 168}. Andererseits werden in etlichen, ebenfalls prospektiven Kohortenstudien keine Hinweise gefunden, dass eine Östrogentherapie eine mit dem Alter zunehmende Verminderung kognitiver Partialfunktionen verhindern kann^{169, 170, 171, 172}. In der Women's Health Initiative Memory Study zeigte sich ein Anstieg der Diagnose »mögliche Demenz« (Hazard Ratio 2,05, KI 1,21-3,48; Diagnostik: 3MSE) in der Hormongruppe¹⁷³. Dieses Ergebnis steht im diametralen Gegensatz zu der großen Mehrheit von Beobachtungsstudien.

Östrogentherapien bei Frauen, bei denen Symptome von M. Alzheimer diagnostiziert wurden, zeigten keine

positiven Effekte^{174, 175, 176, 177, 178}. Allerdings wiesen zwei dieser prospektiven kontrollierten klinischen Studien nur eine geringe Laufzeit (3 bzw. 4 Monate) auf. Placebokontrollierte klinische Studien mit noch kleineren Fallzahlen und Laufzeiten (8 Wochen) zeigten lediglich positive Effekte einzelner kognitiver Partialfunktionen^{179, 180}.

Ein Wirksamkeitsnachweis anhand der Kriterien des CPMP liegt für Östrogene nicht vor¹⁸¹.

In den Leitlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Demenz werden daher Östrogene nicht empfohlen¹⁸².

Aus der Women's Health Initiative Memory Study werden noch Angaben zur Inzidenz von M. Alzheimer im Arm mit der Östrogen-Monotherapie (0,625 mg konjugierte equine Estrogene/Tag) in etwa 3 Jahren erwartet.

Zusammenfassung

- Eine Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie ist nicht geeignet, **depressive Symptome** bzw. **Syndrome** oder **Schlafstörungen** positiv zu beeinflussen.
- Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer **Demenz** (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der **Kognition**.
- Der angestrebte Nutzen jeder Östrogentherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«).

Lebensqualität

Zahlreiche kontrollierte klinische Studien versuchen, den Einfluss einer Hormontherapie zu erfassen. Es gibt eine große Vielfalt von Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in Frageinstrumenten erfasst werden sollen, ein methodisch komplexes Problem (Übersicht¹⁸³).

 Die Ergebnisse der **WHI-Studie** zeigen, dass eine Östrogen-

Gestagen-Therapie (s. Primärprävention der koronaren Herzkrankheit) nicht die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** verbessert (validiertes Erhebungsinstrument mit Erfassung von u. a. körperlichem Funktionszustand, Schmerz, Energie, Müdigkeit und sozialer Rolle⁶⁷). Nach drei Jahren wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden, dies gilt auch für die 50- bis 59-jährigen Frauen. Bei den 50- bis 54-jährigen Frauen mit mindestens mittelgradigen Hitzewallungen wurden (nur) eine Abnahme der Hitzewallungen und eine Verbesserung der Schlafqualität gefunden (s. dort), andere Parameter der Lebensqualität (s. o.) blieben unbeeinflusst. In der **HERS-Studie** wurde nur bei den Frauen, die Hitzewallungen hatten, neben einer Abnahme dieser Beschwerden eine Verbesserung im Bereich der Indikatoren gefunden, die mentale Gesundheit abbilden. Das Erhebungsinstrument der HERS-Studie verwendete weniger, aber identische Items verglichen mit der WHI-Studie⁸² (s. a. Abschnitt »Zentralnervöse Symptome«). Die Ergebnisse beider Studien sollten vor dem Hintergrund der in beiden Studien evidenten Risiken kritisch bewertet werden.


Sexualität

Auch die Sexualität ist ein Lebensbereich, der durch die Verminderung der Ovarialfunktion im Klimakterium tangiert wird. Das sexuelle Interesse und die Fähigkeit, einen Orgasmus zu erleben, nehmen mit zunehmendem Lebensalter eher ab als zu. Andererseits gibt es auch Frauen, die in der Postmenopause über eine Steigerung des sexuellen Interesses und der Betätigung berichten. Andere Faktoren, wie z. B. der eigene Gesundheitszustand oder der des Partners, sollten in die Betrachtungen mit einbezogen werden, um den Einfluss des menopausalen Östrogenentzugs in seiner Bedeutung für die Sexualität zu erhellen. Der Verlust von Nähe und Zärtlichkeit steht offenbar im Vordergrund der Veränderung des Intimlebens von Frauen, nicht die Dyspareunie¹⁸⁴. Beziehungskonflikte oder Gewöhnungsprozesse in einer Partnerschaft können auch zu einer Verringerung der sexuellen Energie von-

seiten eines oder beider Partner führen, ohne dass hormonelle Ursachen dafür als Erklärung herangezogen werden müssen. Auch ein beeinträchtigtes Selbstwertgefühl mit vermeintlichem Attraktivitätsverlust ist zu bedenken, wenn altersbedingte Veränderungen der Sexualität betrachtet werden.

Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Wenn Sexualität in der Peri-/Postmenopause ein Problem geworden sein sollte, gilt es u. a. in der ärztlichen Beratung zu vermitteln, dass körperliche Veränderungen, die das Älterwerden von Frauen mit sich bringt, lebensbegleitende Ereignisse sind, die die eigene Sexualität verändern können, aber nicht müssen. Der Teilbereich sexueller Probleme, der sich auf eine (uro)genitale Atrophisierung zurückführen lässt, ist einer erfolgreichen Therapie mit Östrogenen zugänglich (s. Abschnitt »Urogenitale Symptome«). Damit können im Allgemeinen Voraussetzungen geschaffen werden, um eine Dyspareunie zu behandeln oder gar nicht erst entstehen zu lassen. Alternativ stehen hierzu auch hormonfreie Gele oder Feuchtigkeitscremes als Lubrikanzien zur Verfügung (s. a. Abschnitt »Urogenitale Symptome«¹⁸⁵).

 Es gibt keine Belege aus prospektiven randomisierten kontrollierten Studien, dass Östrogen(-Gestagen)-Therapien zur »Verbesserung« von Sexualität/Libido bei postmenopausalen Frauen beitragen^{186, 187, 188}. In der **WHI-Studie** (s. Abschnitt »Primärprävention der koronaren Herzkrankheit«) wurde keine Veränderung der sexuellen Zufriedenheit in der Hormongruppe festgestellt (kleineres Gesamtkollektiv verglichen mit der WHI-Primäranalyse⁶⁷). Nach Angaben der Autoren war das Befragungsinstrument nicht validiert, was die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränkt.

Es gibt ebenfalls keine Belege aus prospektiven randomisierten kontrollierten Studien, dass Tibolon Sexualität/Libido positiv beeinflusst. Die Datenlage zu Tibolon aus vorliegenden Studien^{189, 190, 191, 192, 193, 194} stellt aufgrund methodischer Mängel (kleine Fallzahlen, kurze Dauer,

mangelhafte Verblindung und Randomisierung, fehlende Placebokontrolle, oder hohe Abbruchraten) und nicht konsistenter Ergebnisse (z. T. fehlende Signifikanz^{189, 192} oder Signifikanz im Vergleich zur Kontrolle nur in vereinzelt Items größerer Scores^{190, 194}) keinen hinreichenden Beleg für eine Wirksamkeit in dieser Indikation dar¹⁹⁵. Tibolon ist nicht zur Therapie von Libidoverlust/sexuellen Beeinträchtigungen zugelassen.


Die Behandlung bilateral ovariectomierter Frauen mit Östrogen-Testosteronpräparaten^{196, 197} zeigte in kontrollierten Kurzzeitstudien im Vergleich zu Placebo eine subjektiv verbesserte Libido. Eine längere Therapie (orales Östrogen-Methyltestosteronpräparat) kann mit Androgenisierungserscheinungen (Hirsutismus, Akne) einhergehen¹⁹⁸. Leberfunktionsparameter wurden in der Mehrheit klinischer Studien nicht negativ beeinflusst¹⁹⁹. Testosteronpräparate bzw. Östrogen-Testosteronpräparate sind in Deutschland hierzu nicht zugelassen.

Zusammenfassung

- Die zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden zugelassenen Präparate sollten nicht primär bei Veränderungen der Sexualität/Libido eingesetzt werden. Im Kontext einer primär nichtmedikamentösen Therapie (z. B. Paartherapie) können Östrogene Symptome der urogenitalen Atrophisierung günstig beeinflussen. Diese sollten behandelt werden bei allen Frauen, die einen Behandlungswunsch bei negativer Eigenbewertung ihres Sexuallebens haben.
- Der angestrebte Nutzen jeder Östrogen- oder Östrogen-Testosterontherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«).

Hautveränderungen

Zahlreiche Noxen wie Sonnenbestrahlung und Rauchen beeinflussen die Alterung der Haut. Welchen Einfluss die nach der Menopause verminderte Östrogenkonzentration hat, ist nach wie vor unklar.

 Es gibt kaum kontrollierte Studien zu der Frage, ob eine Östrogen-therapie geeignet ist, die Hautalterung günstig zu beeinflussen. Sowohl die kurze Dauer der Studien als auch das Fehlen objektiver Endpunkte lassen derzeit nicht zu, von positiven Effekten einer Östrogensubstitution auf die Haut zu sprechen^{200, 192, 201, 202, 92}.

Zusammenfassung

- Eine Beratung zur gesunden Lebensführung (Einstellung des Rauchens, keine chronische UV-Bestrahlung zur Hautbräunung) ist Grundlage zum Hinauszögern einer mit dem Alter unvermeidlichen, wohl auch genetisch präterminierten Hautalterung. Östrogene sind nicht zur Beeinflussung der Hautalterung zugelassen, ihre Wirksamkeit ist nicht hinreichend belegt.

Prävention der Osteoporose

Die **Indikation** zur Prävention ist abhängig vom individuellen Osteoporoserisiko und ergibt sich nicht aus dem osteodensitometrischen Befund allein, sondern erst durch Einbeziehung weiterer anamnestischer und/oder klinischer Risikofaktoren (ausführliche Darstellung zu Diagnostik, Indikationsstellung, Evidenzsituation und Differenzialtherapie s. Empfehlungen der AkdÄ zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose²⁰³).

Bei der **Wirkstoffauswahl** zur Prävention oder Therapie der Osteoporose sind neben der Beachtung der Kontraindikationen folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit zur Fraktur-reduktion,
- Eignung von Wirkungs- einschließlich Nebenwirkungsprofil für die individuelle Indikationsstellung,
- Individuelle Wirkung und Verträglichkeit,
- Patientinnenpräferenzen.

Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen


Ein Östrogendefizit wird als häufigste Ursache der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen angesehen. Endogene Östrogene sind wesentlich in die Skelettreifung (Pubertät/Adoleszenz) eingebunden und relevant für die weitgehende Erhaltung der einmal in früher Jugend erreichten Knochenmasse bis zur Menopause²⁰⁴. Mit dem Eintritt einer anhaltenden verminderten endogenen Östrogensynthese (natürliche Menopause, nach bilateraler Ovariectomie) ist eine Aktivitätszunahme osteolytischer Zytokine (u. a. IL-6) assoziiert²⁰⁵.

Zur Prophylaxe der Osteoporose sind verschiedene Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen [z. B. Estradiol (-valerat), konjugierte Estrogene] in unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, transdermal, intramuskulär) und Applikationsschemata (sequenziell, kontinuierlich) zugelassen. Außer bei hysterectomierten Frauen ist dabei die Kombination mit Gestagenen (sequenziell oder kontinuierlich) zur Verhütung des Endometriumkarzinoms obligat, wobei die Gestagene für die erwünschte Wirkung auf den Knochen offenbar nicht relevant sind^{206, 207}.

Ungeklärt ist, wann (in Beziehung zum Eintritt der Menopause bzw. zum iatrogenen Ausfall der Ovarialfunktion) eine Östrogen-therapie am besten einsetzen sollte, wenn das Behandlungsziel Prävention der Osteoporose ist, und wie lange diese Therapie durchzuführen ist²⁰⁸. Ab etwa 10 Jahren nach der Menopause ist das Tempo des Knochenmasseverlustes verlangsamt. Derzeit ist unklar, ob der Beginn einer Östrogen-therapie zu dieser Zeit osteoprotektiv ist. Im vorzeitig beendeten Östrogen-Gestagen-Arm der randomisierten, prospektiven plazebo-kontrollierten Studie im Rahmen der Women's Health Initiative (WHI; s. u.) konnte eine Fraktur-reduktion gezeigt werden. In welchem Maße diese auch (oder gerade?) bei den älteren Frauen (eingeschlossen wurden bis 79-jährige Frauen) auftrat, ist bisher nicht publiziert worden²⁰⁹.

 Viele kontrollierte klinische Studien sowie Kohortenstudien

zeigen, dass Östrogene bei postmenopausalen Frauen mit und ohne manifester Osteoporose zu einem Anstieg der **Knochen-dichte** insbesondere im Bereich von Wirbelsäule und Radius, weniger im Bereich des Schenkelhalses führen können^{203, 92, 210, 207, 211}.

 Für die Senkung der **Fraktur-häufigkeit** liegen etliche positive Ergebnisse von populationsbezogenen **Beobachtungsstudien** (Kohortenstudien) vor, die bei Langzeitanwendung über eine deutliche Reduktion von Hüft-, Wirbelsäulen- und Radiusfrakturen berichten, jedoch aufgrund ihrer Methodik nicht als Wirksamkeitsbeleg dienen können^{203, 212, 92, 207, 211}. Auch einzelne **kontrollierte klinische Studien** mit Angaben zu **Frakturen**^{213, 214, 215} sind aufgrund wesentlicher Limitierungen (Patientenzahl, Studiendauer, Biometrie) nicht als hinreichender Beleg für die Wirksamkeit einer Östrogen-therapie zur Prävention einer Osteoporose geeignet^{210, 207}. Die mit 16608 ganz überwiegend als gesund anzusehenden postmenopausalen Frauen durchgeführte prospektive, randomisierte plazebo-kontrollierte **WHI-Studie** (The Women's Health Initiative Study Group, 1998²¹⁶) zeigte, dass eine Kombination aus **konjugierten equinen Estrogenen 0,625 mg und Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg, beides jeweils täglich**, eine Fraktur-reduktion bewirkt. Die Fallzahlberechnung der WHI-Studie stützte sich auf den sekundären Endpunkt »alle Frakturen«, nicht auf Schenkelhals-, Wirbelkörper- oder andere Frakturen, um einen Effekt mit hinreichender Trennschärfe (power) nachweisen zu können²¹⁶. In absoluten Risiken ausgedrückt traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren fünf Schenkelhalsfrakturen weniger pro 10000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Plazebogruppe auf. Für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein ähnlich reduziertes Risiko. Die jeweiligen Unterschiede gegenüber Plazebo waren nur beim Endpunkt »alle Frakturen« auch bei Betrachtung der adjustierten Konfidenzintervalle noch signifikant²⁰⁹. Die Größe der »number needed to treat« (NNT) zur Vermeidung einer

Schenkelhals- bzw. einer Wirbelkörperfraktur ist, auch im Vergleich zu anderen antiosteoporotischen Pharmaka, als sehr ungünstig einzustufen (s. Tabelle 4; NNT: jeweils 1962 für beide Frakturlokalisationen; s. auch²⁰³).

Die WHI-Studie ist wichtig, da sie erstmals im Kontext mit der primären Hypothese, den Nutzen einer bestimmten Form der Hormontherapie in der primären Prävention der koronaren Herzkrankheit nachzuweisen, gleichzeitig weitere Erkrankungen von Frauen (Karzinome, Schlaganfall, Thromboembolien) wie auch den Eintritt einer Schenkelhalsfraktur sowie »anderer Frakturen« im Rahmen eines sekundären Endpunktes erfasste. Die Erfassung inzidenter Frakturen als sekundärer Endpunkt entspricht zwar **formal** nicht den vom Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der Europäischen Union²¹⁷ aufgestellten Kriterien an den Wirksamkeitsnachweis von Antiosteoporotika, jedoch kann das Ergebnis aufgrund der sehr großen Zahl der Studienteilnehmerinnen und einer hohen Power (> 99 % für eine gemeinsam ausgewertete Kombination dieser Frakturen: proximaler Schenkelhals, distaler Radius, proximaler Humerus, Becken und Wirbelkörper) als Wirksamkeitsbeleg angesehen werden. Der Nachweis der Frakturrate für Schenkelhalsbrüche durch den Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie wird auch bei Bewertungen zu Nutzen und Risiken einer Hormontherapie angeführt^{211, 218}, obwohl hinsichtlich der klinischen Relevanz aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der benötigten NNT der Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen Zurückhaltung angezeigt ist. Gerade die WHI-Studie verdeutlicht die klinische Problematik der Handhabung der Östrogen-Gestagen-Therapie, da offensichtlich wird, dass bei einer intendierten Osteoporoseprophylaxe primär gesunder Frauen diese Therapie mit anhaltenden Risiken verbunden ist, welche zumindest innerhalb der Beobachtungszeit nicht geringer wurden (s. auch Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«, Tabelle 4). Zur Prophylaxe wären wesentlich längere Behandlungszeiträume erforderlich, wie etliche Beobachtungs- und Fallkontroll-Studien nahe legen^{219, 220}.

Der vorzeitige Abbruch des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie erfolgte aufgrund des erhöhten Risikos für Brustkrebs (erkennbar nach Ablauf von 4 Jahren) vor dem Hintergrund einer bereits in früheren Interimsanalysen dokumentierten und fortbestehenden Erhöhung von Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall und Lungenembolie seit dem ersten Behandlungsjahr in der Hormongruppe. Da die Risiken höher bewertet wurden als der Nutzen (verminderte Risiken für Frakturen und kolorektale Karzinome), wurde anhand eines a priori definierten globalen Index dieser Studienarm gestoppt²⁰⁹.

Die Übertragbarkeit der WHI-Ergebnisse sowohl für positive als auch für negative Wirkungen auf andere Östrogen-Gestagen-Präparate ist nach Ansicht des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gegeben, da eine grundsätzliche pharmakologische Vergleichbarkeit angenommen wird²²¹. Zudem liegen für andere Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Präparate keine Belege aus kontrollierten klinischen Studien vor, die hinsichtlich Wirksamkeit und Risiken ein anderes Verhältnis belegen würden. Das BfArM hat aufgrund der neuen Datenlage zum Risikoprofil Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-haltiger Arzneimittel ein Stufenplanverfahren (Stufe II) eröffnet, das eine diesbezügliche Änderung der Fachinformationen sowie hinsichtlich des Anwendungsgebietes Osteoporose bzw. Osteoporoseprophylaxe einen Teilwiderruf der betroffenen Zulassungen bzw. ggf. die Einschränkung dieser Anwendungsgebiete beabsichtigt²²².


In der HERS-Studie (s. Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«), einer prospektiven, randomisierten plazebo-kontrollierten Studie mit 2763 älteren postmenopausalen Frauen, primär durchgeführt im Kontext der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit, wurde kein positiver Effekt einer Östrogen-Gestagen-Kombination auf Oberschenkelhals-, Wirbelkörper-, Radiusfrakturen nach 4-jähriger Studiendauer gezeigt. Die Medikation war mit der des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI identisch^{223, 224} (sogenannte HERS-I-Studie). Die primär nicht geplante, offene Anschlussstudie über 2,7 Jahre zeigte


ebenfalls keinen Unterschied zwischen Plazebo- und Hormongruppe²²⁵ (so genannte HERS-II-Studie). Frakturen gehörten zu den designierten sekundären Endpunkten von HERS-I.

Entsprechend abgesicherte Aussagen zur Frakturrate durch eine **Östrogenmonotherapie** finden sich derzeit nicht. In der randomisierten plazebo-kontrollierten 2-jährigen ESPRIT-Studie (siehe Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«) wurden Frakturen als sekundärer Endpunkt erfasst; es fand sich auf dem Boden sehr kleiner absoluter Fallzahlen eine nicht signifikante Absenkung des Risikos in der Hormongruppe (Estradiolvalerat 2 mg/Tag) bei den im Mittel über 60-jährigen Frauen mit Herzinfarkt-anamnese²²⁶.

Aufgrund von Meta-Analysen ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Therapie hinsichtlich der Knochendichte^{207, 211}. Der **Östrogen-Arm** der WHI wird voraussichtlich 2005 beendet sein²⁰⁹, wobei ebenfalls konkrete Angaben zur Frakturrate erwartet werden.

Tibolon

 In kontrollierten klinischen Studien zur Primär- und Sekundärprävention konnte gezeigt werden, dass Tibolon eine Zunahme vorzugsweise der vertebrale **Knochendichte** bewirkt^{229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 94, 239}. Hierbei scheint Tibolon der Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie vergleichbar zu sein^{240, 241}.


 Kontrollierte klinische Studien zum Einfluss von Tibolon auf die **Frakturrate** liegen nicht vor.

Tibolon ist in Deutschland nicht zur Prophylaxe oder Therapie der Osteoporose zugelassen.

Phyto-Östrogene

Phyto-Östrogene weisen im Tierversuch schwache östrogene Eigenschaften am Knochen auf²⁴². Eine 6-monatige randomisierte kontrollierte Studie ergab, dass eine mit Isoflavonen aus Soja ergänzte Ernährung den Knochenmineralgehalt und die -dichte der Lendenwirbelsäule

erhöht²⁴³. Eine weitere 6-monatige klinische Studie zeigte, dass eine mit Sojaprodukten angereicherte Ernährung weder in dieser noch in einer Vergleichsgruppe mit transdermaler Estradioltherapie die lumbale Knochendichte bei postmenopausalen Frauen veränderte; bei unbehandelten Kontrollen war eine Abnahme der Knochendichte zum Basalwert zu erkennen²⁴⁴. Eine kleinere randomisierte plazebokontrollierte, doppelblinde einjährige Studie bei frühpostmenopausalen Frauen zeigte, dass sowohl das Phyto-Östrogen Genistein 54 mg/Tag als auch eine Hormontherapie (Estradiol 1 mg + Norethisteronacetat 0,5 mg jeweils täglich) zum signifikanten Anstieg der Knochendichte (Schenkelhals und Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu Plazebo führten²⁴⁵. Eine kleine Pilotstudie bei jungen Frauen (Alter 21-25 Jahre; Getränk mit Isoflavon-supplement, Isoflavondosis etwa 90 mg täglich) führte nicht zu einer Veränderung der Knochendichte innerhalb eines Jahres²⁴⁶. Alle bisher publizierten Studien bei Frauen lassen hinsichtlich des Designs (v. a. sehr kleine Anzahl der Studienteilnehmerinnen, kurze Dauer, Biometrie) zu wünschen übrig.

 Für Phyto-Östrogene liegen weder hinreichende Wirksamkeitsbelege zur Prävention der Osteoporose aus Studien mit Endpunkt Fraktur noch eine Zulassung für diese Indikation vor^{243, 97, 111, 247}.

Damit fehlen die Voraussetzungen, um Phyto-Östrogene als Alternative zu etablierten Antiosteoporotika ansehen zu können²⁴⁸.

Zusammenfassung

- Die erforderliche Langzeitbehandlung von Frauen mit einem hohen Osteoporoserisiko oder einer manifesten Osteoporose erfordert eine besonders gründliche individuelle und gemeinsame Abwägung mit der Patientin auch hinsichtlich der möglichen Risiken und angesichts wirksamer Behandlungsalternativen²⁰³.
- Aufgrund des Risikoprofils, insbesondere des kardiovaskulären und des Brustkrebsrisikos, aber auch

der nur geringgradigen Fraktur-reduktion (NNT), kann eine **Östrogen-Gestagen-Therapie** nicht für die Indikation Osteoporoseprophylaxe empfohlen werden^{221, 249}. Bei der Verordnung in gut zu begründenden Einzelfällen, z. B. bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung pharmakologischer Alternativen, ist insbesondere auf ein geringes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für das Auftreten eines Mammakarzinoms zu achten (Eigen- und Familienanamnese, klinische Befunde). Sofern eine Östrogen-Gestagen-Therapie begonnen werden soll, müssen die Frauen ausführlich über Nutzen und Risiken (ossäre und extraossäre Wirkungen) beraten werden.

- Über das Risikoprofil einer **Östrogenmonotherapie** können derzeit im Vergleich zu Kombinationspräparaten wenig Aussagen gemacht werden, da Angaben aus kontrollierten klinischen Studien mit Endpunkten ausstehen (v. a. Östrogenarm der WHI-Studie). Aufgrund epidemiologischer Daten kann davon ausgegangen werden, dass eine Östrogenmonotherapie (nur bei Frauen mit Hysterektomie möglich) ähnlich wirksam wie eine Östrogen-Gestagen-Therapie wäre, aber auch mit den Risiken, v. a. Thromboembolie- und Brustkrebsrisiko, verbunden ist (s. Abschnitt »Risiken«). Daher wird sie wegen des Risikoprofils nicht empfohlen.
- Für **Tibolon** oder **Phyto-Östrogene** liegen weder Wirksamkeitsbelege zur Fraktur-reduktion vor, noch sind sie in Deutschland zur Prävention oder Therapie der Osteoporose zugelassen.

Weitere Hinweise s. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose²⁰³.

Risiken

Karzinome

Im Folgenden werden Karzinome beschrieben, bei denen ein erhöhtes Risiko durch eine Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie belegt, wahrscheinlich oder möglich oder derzeit nicht

auszuschließen ist (Mamma-, Endometrium-, Ovarial-, Gallenblasenkarzinom, folliculäre Non-Hodgkin-Lymphome). Obwohl für das Kolonkarzinom eine verminderte Häufigkeit unter der Hormongabe gefunden wird, erfolgt die Beschreibung der Datenlage ebenfalls hier im Kontext der Bewertung über die Auswirkungen einer Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie auf das Krebsrisiko.

Mammakarzinom

Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller In-vitro- und klinischer Untersuchungen weisen darauf hin, dass Östrogene und ihre Metabolite die Entwicklung des Mammakarzinoms fördern können (Übersichten^{250, 251, 252, 253, 254}). Exogene Östrogene, nach neueren Daten auch Gestagene, die bei der Hormontherapie Verwendung finden, gehören zu einer Vielzahl von etablierten Risikofaktoren. So haben etliche umfangreiche Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien aus den letzten Jahren gezeigt, dass die relativen Risiken von Brustkrebs durch die Anwendung von Östrogen-Gestagen-Therapien im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Östrogenen weiter gesteigert werden^{255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262}. In der Bewertung epidemiologischer Daten seitens der US Preventive Services Task Force vom August 2002²⁶³ wurden diesbezüglich keine dezidierten Analysen vorgestellt. Diese liegen derzeit nur in Abstraktform vor und zeigen Unterschiede der relativen Risiken zwischen Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Therapien auf²⁶⁴. Möglicherweise wird die duktale Epithelproliferation durch Gestagene gefördert²⁶⁵.

Die jüngste Meta-Analyse epidemiologischer Studien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien), die auf einer Re-Analyse der Originaldatensätze einzelner Studien beruhte, zeigte folgende Ergebnisse²⁶⁶:

- Ohne Hormonbehandlung steigt die kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms von 18 (Alter 50 Jahre) auf 63 (Alter 70 Jahre) an.
- Bei Hormonbehandlung, beginnend im Alter von 50 Jahren ist
 - nach 5 Jahren mit 2,
 - nach 10 Jahren mit 6 und
 - nach 15 Jahren mit 12

zusätzlichen Mammakarzinomen pro 1000 Frauen zu rechnen. Das heißt in absoluten Zahlen ausgedrückt, ein mit der Therapiedauer zunehmender Anstieg von 63 Fällen (nie Hormontherapie) auf 65 bzw. 69 und 75 Fälle pro 1000 Frauen. Bei einer Behandlung mit Östrogenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen ergaben sich bei Frauen, die gegenwärtig oder ein bis 4 Jahre zurückliegend Hormone anwenden, kleine, aber signifikante Risikoanstiege für jedes Behandlungsjahr.

Die Ergebnisse dieser Analyse beruhen im Wesentlichen auf Studien zur alleinigen Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie mit konjugierten equinen Estrogenen in einer Dosis von 0,625 mg/Tag. Daten zu anderen Östrogenpräparaten, insbesondere zu Kombinationspräparaten, liegen kaum vor. Lediglich bei 39 % der Frauen war die genaue Zusammensetzung der Hormonpräparate bekannt. Bei 80 % dieser Frauen lag eine Östrogenmonotherapie vor, nur 12 % wendeten Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate an. Die Mehrheit epidemiologischer Studien legt nahe, dass Mammakarzinome bei Hormonanwenderinnen eher östrogenrezeptorpositiv sind, in einem früheren Tumorstadium diagnostiziert werden und einen als günstiger angesehenen histologischen Typus aufweisen²⁶³. Angaben aus der WHI-Studie oder der HERS-Studie liegen dazu nicht vor. Zumindest eine Auswertung der Nurses Health Study legt nahe, dass die inzidenten Brustkrebsfälle nicht ausschließlich auf einen so genannten Screening-Bias zurückgeführt werden können²⁶⁷.

Angaben zur Inzidenz von invasivem Brustkrebs aus einer umfangreichen prospektiven randomisierten Studie mit dem präspezifizierten Ereignis Brustkrebs (erfasst als erwartete Nebenwirkung²¹⁶) können aus dem Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie abgeleitet werden²⁰⁹: 8 zusätzliche Brustkrebsfälle/10000 Frauen/Behandlungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe oder anders ausgedrückt, das relative Risiko war 1,26 (KI 1,00-1,59) nach medianem Follow-up von 5,2 Jahren (Intervall 3,5-8,5 Jahre).

Der Risikoanstieg war bei den Frauen mit jemaliger Hormontherapie vor Rekrutierung dieser Studie größer als bei den Frauen, die erstmals eine Hormontherapie (im Rahmen der WHI-Studie) durchführten. In der jüngst publizierten, prospektiven und bevölkerungsbasierten Kohortenstudie (»The Million Women Study«; n = 9364 Frauen mit inzidenten invasiven Mammakarzinomen) wurde die Brustkrebsinzidenz bei Anwendung von Östrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem relativen Risiko von 2,0 (KI 1,88-2,12; p<0,0001), bei Östrogenmonotherapie mit einem relativen Risiko von 1,30 (KI 1,21-1,40; p<0,0001) und bei Tibolon entsprechend mit 1,45 (KI 1,25-1,68; p<0,0001) erhöht gefunden³⁸². Die Risikoerhöhung war dabei weitgehend unabhängig von angewendetem Östrogen (z. B. Estradiol-/derivat, konjugiertes Estrogen), Applikationsform (oral, transdermal, Implantate) oder Anwendungsschema (sequenziell, kontinuierlich). Unterschiede hinsichtlich der Gestagene, angewendet als Komponente einer Östrogen-Gestagen-Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Norethisteronacetat, Norgestrel, Levonorgestrel), bestanden hinsichtlich der Risikoerhöhung nicht.

Aus der Tatsache, dass der **Östrogen-Arm** der WHI-Studie fortgeführt wird, kann geschlossen werden, dass das Risikoprofil von dem des Kombinationsarms zumindest derzeit verschieden sein muss. Es wurde mitgeteilt, dass die präspezifizierten Sicherheitsgrenzen im Sinne eines angenommenen Anstiegs inzidenter Brustkrebsfälle im Studienzeitraum²¹⁶ zumindest bisher nicht überschritten wurden. Ergebnisse sollen 2005 vorliegen²⁶⁸.

Eine Bewertung der WHI-Ergebnisse, die von einer Übertragbarkeit auf andere Östrogen-Gestagen-Kombinationen (z. B. in Deutschland) ausgeht, legt nahe, dass in der Gruppe der 65- bis 69-jährigen Frauen, die im Durchschnitt für mehr als 11 Jahre eine Östrogen-Gestagen-Therapie durchführen würden, das Brustkrebsrisiko sich verdoppeln könnte²⁶⁹ und somit, wie früher schon angenommen, offenbar ein relevanter Anteil der Mammakarzinome in Deutschland mit der Hormontherapie in

Zusammenhang gebracht werden kann²⁰. Ein erhöhtes relatives Risiko zeigte sich auch in einer bewertenden Analyse der WHI-Studie, der HERS-Studie sowie einer klinischen Studie zur Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls²¹⁸ (s. Schlussparagraf, s. auch Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«).

In einer weiteren prospektiven randomisierten placebokontrollierten Studie (HERS-Studie, siehe Abschnitt »Kardiovaskuläre Erkrankungen«), die deutlich kleiner als der Kombinationsarm der WHI-Studie und in der Brustkrebs ebenfalls ein präspezifizierter Parameter war, wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der inzidenten Brustkrebsfälle gesehen^{223, 225}.

Die Letalität von Mammakarzinomen bei Hormontherapie war bisher nicht primärer Gegenstand von Meta-Analysen^{266, 211}; hier liegen unterschiedliche Ergebnisse epidemiologischer Studien vor^{211, 270}. In der Mehrheit der Kohortenstudien ist die Letalität bei Hormonanwenderinnen (Therapiezeiträume < 5 Jahre) erniedrigt oder gleich der von Nichtanwenderinnen. Nach Therapiezeiträumen von mehr als 5 Jahren wurden sowohl erhöhte als auch erniedrigte relative Risiken in zwei Kohortenstudien gefunden (Übersicht bei²¹¹).

In der WHI-Studie war die spezifische Letalität in beiden Gruppen gleich bei insgesamt sehr kleiner Fallzahl (n = 4 in jedem Behandlungsarm²⁷¹); in der HERS-I und HERS-II-Studie finden sich dazu keine Angaben. Die spezifische Letalität war bei Frauen mit Hormonanwendung in der »The Million Women Study« mit einem relativen Risiko von 1,22 (KI 1,00-1,48; p<0,05) erhöht³⁸².

Im Gegensatz zu der Mehrheit von Beobachtungsstudien zeigte eine weitere Auswertung der WHI-Studie mit Follow-up von jetzt 5,6 Jahren anhand einer Analyse von 349 invasiven Mammakarzinomen und 84 In-situ-Karzinomen, dass die Tumorgroße in der Hormongruppe die der Placebogruppe übertraf, Tumoren in der Hormongruppe waren signifikant häufiger nodal-positiv bei vergleichbarem grading, und eine Metastasierung war in dieser Gruppe ebenfalls häufiger. Für In-situ-Karzinome ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Anzahl als auffällig

befundeter Mammografien war in der Hormongruppe deutlich erhöht. Die Autoren folgern, dass die Hormonkombination das Wachstum von Tumoren stimuliert und die Diagnose eines Karzinoms verzögert. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren am deutlichsten bei den Frauen mit zuvor bestehender Hormontherapie^{271, 272}.

Endometriumkarzinom/ Endometriumhyperplasie

Östrogene stimulieren das Endometrium und können zu dessen Hyperplasie und erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom führen^{273, 274, 212, 275, 276, 277, 211}. Die regelmäßige Anwendung eines Gestagens bei nichthysterektomierten Frauen ist obligat²²⁷. Bei einer Dauer der Gestagenanwendung von mindestens 10 Tagen/Zyklus bei Langzeitanwenderinnen besteht offenbar bereits eine Erhöhung des relativen Risikos für Endometriumkarzinome^{278, 279}. Welche Rolle die tatsächliche Anwendungspraxis einer wohl nicht immer strikt monatlichen Gestagentherapie bei der Erhöhung der Risiken spielt, wird diskutiert, kann aber derzeit nicht explizit angegeben werden²⁷⁸.

Die zusätzliche monatliche Gabe von Gestagenen über mindestens 10, besser 12-14 Tage ist erforderlich, um einen ansonsten regelhaft mit der Östrogenmonotherapie assoziierten Risikoanstieg aufzuheben^{26, 280}. Monatliche Gestagengaben gehen i. d. R. mit Entzugsblutungen einher.

Sowohl in der WHI-Studie als auch in HERS-I und HERS-II wurde durch die **kombiniert kontinuierliche** Östrogen-Gestagen-Kombination (konjugierte equine Estrogene 0,625 mg + MPA 2,5 mg täglich) kein Unterschied in der Inzidenz von Endometriumkarzinomen zwischen Hormon- und Placebogruppe gesehen^{209, 223, 225}.

Verschiedene kombinierte kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Therapien mit unterschiedlichen Östrogenen (Estradiol 2 mg, konjugierte equine Estrogene 0,625 mg, Estradiolvalerat 2 mg) und Gestagenen (Norethisteronacetat 1 mg, MPA 2,5 mg; Norethisteron 0,7 mg)^{281, 282, 283} sind augenscheinlich geeignet, eine Erhöhung der relativen Risiken

einer Endometriumphathologie zu vermeiden. Dies ist auch konsistent mit epidemiologischen Studien^{280, 284, 285}. In der 3-jährigen PEPI-Studie waren in dieser Hinsicht die sequenzielle und die kontinuierliche Gabe des Gestagens (MPA) zur identischen Östrogentherapie (konjugierte equine Estrogene 0,625 mg) gleichwertig²⁸². Es bestand weiterhin kein Unterschied zwischen den beiden sequenziellen Gestagentherapien (MPA 10 mg oder mikronisiertes Progesteron 200 mg jeweils pro Tag für 12 Tage eines Behandlungszyklus) in Kombination mit der gleichen Östrogentherapie. Bei kombiniert kontinuierlichen Therapien ist keine regelhafte, monatliche Blutung zu erwarten; die therapeutisch intendierte Blutungsfreiheit ist jedoch nicht bei allen Frauen, gerade zu Behandlungsbeginn, zu erreichen^{15, 17}.

Belege aus umfangreichen randomisierten kontrollierten Studien (analog zur WHI- und HERS-Studie) fehlen für Östrogentherapien mit **sequenzieller** Gestagenanwendung und Tibolon. Für die sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie liegen überwiegend Angaben aus Beobachtungs- oder Fall-Kontroll-Studien sowie im Vergleich zu WHI und HERS deutlich kleineren kontrollierten klinischen Studien mit dem Endpunkt Endometriumphathologie vor; Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien mit diesem Endpunkt liegen ebenfalls für **Tibolon 2,5 mg/Tag** vor²⁴¹.

Die »**long-cycle therapy**«, eine Sonderform der zyklischen Östrogen-Gestagen-Therapie, die durch eine nur alle 3 Monate erfolgende Gestagenanwendung bei durchgängiger Östrogentherapie gekennzeichnet ist und vorzugsweise bei Frauen angewendet wird, die monatliche Blutungen ablehnen, geht nach vorläufigen Daten mit einer Erhöhung des relativen Risikos im Vergleich zur monatlichen Gestagenanwendung einher^{286, 287}.

Auch die Anwendung von **Estriol oral** ist bei einer Dauer unter 5 Jahren mit einer Erhöhung des relativen Risikos für Endometriumkarzinom verbunden¹²³ und sollte daher vermieden werden.

Eine direkt vergleichende Bewertung der sequenziellen und der kombiniert kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Therapie, untereinander und mit den

anderen erwähnten Therapien, ist mangels geeigneter Studien nicht möglich. Die Entscheidung zu einer dieser Therapieformen sollte gemeinsam mit der zu beratenden Frau erfolgen. Neben der obligaten Nutzen-Risiko-Abwägung sind die individuelle Verträglichkeit der gewählten Hormonpräparate und die persönliche Präferenz der Frau zu bedenken [keine zu erwartenden monatlichen Blutungen bei kombiniert kontinuierlicher im Vergleich zu sequenzieller Östrogen-Gestagen-Therapie; jedoch Möglichkeit von (unregelmäßigen) Blutungen bei kombiniert kontinuierlicher Therapie]. Aufgrund der Datenlage kann keine Präferenz ausgesprochen werden.

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome sind zwar seltener als Mamma- und Endometriumkarzinome, die spezifische Letalität des Ovarialkarzinoms ist aber deutlich größer als die der beiden anderen Malignome. Das Risiko eines Ovarialkarzinoms ist nach langfristiger Hormontherapie möglicherweise ebenfalls erhöht, wie manche der neueren epidemiologischen Studien nahe legen^{288, 289, 290, 291, 292}, aber nicht alle (Übersicht²⁹³). Angaben zu etwaigen Unterschieden zwischen Östrogenmonotherapie und Kombinationstherapien hinsichtlich einer Risikoerhöhung sind inkonsistent^{294, 291, 295}. Es ist nach den Daten einer umfangreichen prospektiven Kohortenstudie nicht auszuschließen, dass auch die spezifische Letalität um den Faktor 2 bei den Frauen mit mindestens 10-jähriger Therapie ansteigt; sie bleibt im Gegensatz zum Mammakarzinom möglicherweise auch viele Jahre nach Beendigung der Substitution erhöht²⁹⁶.

Gallenblasenkarzinom

Dieses kommt bei Frauen häufiger vor als bei Männern; das relative Risiko für diese sehr seltene Erkrankung scheint nach den Daten einer italienischen Fall-Kontroll-Studie²⁹⁷ bei Behandlung mit verschiedenen Hormonpräparaten (postmenopausale Hormontherapie; nicht genauer angegeben) erhöht zu sein. Hier sind sicher weitere Studien nötig, nicht zuletzt hinsichtlich der biologischen Plausibilität²⁵¹.

Nicht folliculäre Non-Hodgkin-Lymphome

In einer prospektiven amerikanischen Kohortenstudie (Iowa Women's Health Study, n = 37220; 13 Jahre Follow-up) zeigte sich, dass die gegenwärtige Anwendung einer postmenopausalen Hormontherapie (überwiegend konjugierte equine Östrogene) mit einem erhöhten Risiko einhergeht, insbesondere nach einer Therapiedauer von über 5 Jahren²⁹⁸. Auch hier wäre es wünschenswert, weitere Studienergebnisse zu haben.

Kolorektale Karzinome

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für das zweithäufigste Karzinom bei Frauen in Deutschland ist bei langfristig bestehender Östrogensubstitution vermindert. Zu diesem Ergebnis kommen Meta-Analysen von Beobachtungsstudien^{299, 300}. Auch im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie wurde eine Risikoreduktion für kolorektale Karzinome gefunden: Diese traten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant vermindert auf (RH 0,63, KI 0,43-0,92; adjustiertes KI 0,32-1,24). In absoluten Risiken ausgedrückt traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren 6 kolorektale Karzinome weniger pro 10000 hormonell behandelte Frauen/Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe auf²⁰⁹. Kolorektale Karzinome waren präspezifizierte sekundäre Endpunkte. In der HERS-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen Hormon- und Placebogruppe²²⁵. Beobachtungsstudien ergeben kein einheitliches Bild hinsichtlich des Potenzials einer Hormonsubstitution, das Auftreten von Adenomen zu verhindern oder zu verzögern (Literatur³⁰¹). Die biologischen Mechanismen, die diesen Daten zugrunde liegen könnten, sind z. B. im Vergleich zum Endometriumkarzinom kaum geklärt.

Diabetes mellitus

In der HERS-Studie wurde über eine 35 %ige Abnahme der Inzidenz des Diabetes mellitus im Verlauf von 4,1 Jahren berichtet, das Ergebnis einer Post-hoc-Analyse eines nicht präspezifizierten Endpunkts. Die Diagnose stützte sich auf Bestimmungen der Nüchtern-

glukose im Plasma, zusätzliche Angaben von Studienteilnehmerinnen hinsichtlich einer neuen Diagnosestellung bzw. spezifischer Folgeschäden eines Diabetes mellitus (Neuropathie, Retinopathie, diabetischer Fuß, Nierenerkrankung) und neu begonnener Medikation mit Antidiabetika³⁰². Weitere Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien liegen nicht vor, die Ergebnisse weniger Beobachtungsstudien sind inkonsistent. Das Ergebnis der HERS-Studie kann nur als präliminärer Befund bewertet werden.

Zusammenfassung


- Jede zur Behandlung mit Östrogenen (und Gestagenen) eingeleitete Hormontherapie bedarf wegen der Karzinomrisiken einer strengen Indikationsstellung.
- Eine Hormontherapie (Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen) geht mit einem erhöhten Risiko für invasives **Mammakarzinom** einher. Dieses Risiko steigt mit der Länge der Therapie. Auch Behandlungszeiträume unter 4 Jahren sind nicht als risikofrei anzusehen.
- Eine Östrogenmonotherapie ist wegen des ansonsten deutlich erhöhten **Endometriumkarzinomrisikos** obsolet. Es ist derzeit nicht auszuschließen, dass auch eine sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie ein Restrisiko beinhaltet, das das hormonell unbehandelte Frauen übersteigt. Die tägliche Anwendung eines Östrogens und eines Gestagens (so genannte kombiniert kontinuierliche Therapie) geht offenbar nicht mit einer Erhöhung des Risikos einher. Diese Therapieform steht jedoch im Verdacht, das Risiko eines Mammakarzinoms noch stärker zu vergrößern als eine alleinige Östrogen-therapie.
- Möglicherweise ist bei langzeitiger postmenopausaler Hormongabe auch das Karzinomrisiko für **andere Organsysteme**, nicht nur des Reproduktionstrakts, erhöht: Ovarialkarzinom, Gallenblasenkarzinom, folliculäres Non-Hodgkin Lymphom.
- Eine Östrogen-Gestagen-Therapie vermag vielleicht das Risiko **kolorektaler Karzinome** zu senken, eine Indikation zur Hormontherapie leitet sich daraus nicht ab.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Primärprävention der koronaren Herzkrankheit

In-vitro-Untersuchungen, viele tierexperimentelle und klinische Studien zeigen, dass Östrogene vielfältige genomische und nichtgenomische Wirkungen an Blutgefäßen (Koronarien, Karotiden, zerebrovaskuläre Gefäße) ausüben. U. a. sind Effekte auf Hämostase/Fibrinolyse, NO-, Endothel-, Lipid-, Kohlenhydrat- und Homocysteinstoffwechsel, Herzmuskelfunktion und Gefäßtonus sowie Interaktionen mit Zytokinen wie IL-6, CRP, Adhäsionsmolekülen und Osteoprotegerin beschrieben^{303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313}.

Die chronische Anwendung von Östrogenen, über Zeitraum und Indikation für vasomotorische Symptome hinaus, wurde und wird bis heute seit etlichen Jahren wegen einer sich auf epidemiologische Untersuchungen stützenden Datenlage auch zur so genannten Kardioprotektion empfohlen, obwohl die primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland nie eine formal geprüfte und zugelassene Indikation war^{314, 212, 228, 315, 316}. Epidemiologische Daten aus verschiedenen Populationen zeigen zwar, dass es einen alterskorrelierten Anstieg des Letalitäts- und KHK-Risikos bei Frauen gibt, ein davon zu trennender Effekt der Menopause findet sich jedoch nicht^{1, 317, 318, 319}. Eine Empfehlung zur Anwendung der Hormontherapie bei Raucherinnen zur Vermeidung eines erhöhten kardiovaskulären Risikos wird manchmal noch ausgesprochen, findet sich in Empfehlungen zu praktischen Aspekten einer Hormontherapie jedoch nicht^{2, 320}. Analoges gilt für Diabetikerinnen.

 Bisher ergaben **Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien** sowie deren metaanalytische Bewertung, dass eine **primärpräventive Östrogengabe** (überwiegend wurden konjugierte equine Estrogene 0,625 mg täglich als Monotherapie untersucht) das relative Risiko für die koronare Herzkrankheit senkt (RRs zwischen 0,56 und 0,70). Inzidenz und Letalität wurden dabei nicht getrennt analysiert^{314, 212, 228}. Eine

jüngste **Meta-Analyse**, die Studien geringerer methodischer Qualität sowie Querschnittsstudien und angiografische Studien an symptomatischen Frauen ausschloss, ergab ein anderes Ergebnis, wenn für mehrere Risikofaktoren einschließlich sozioökonomischem Status adjustiert wurde. Die Autoren der US Preventive Services Task Force schlüsselten die relativen Risiken hinsichtlich Inzidenz und Letalität von kardiovaskulären Erkrankungen (im Wesentlichen tödliche Herzinfarkte, plötzlicher Herztod) bzw. koronarer Herzkrankung, soweit differenzierbar, auf³²¹. Die jeweilige, frühere bzw. gegenwärtige Anwendung einer Hormonsubstitution beeinflusste nicht die Letalität kardiovaskulärer und koronarer Erkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankung: RR 0,75, KI 0,42-1,23; koronare Erkrankung: RR 0,74, KI 0,36-1,45). Das relative Risiko für die **Inzidenz** kardiovaskulärer Erkrankungen wurde mit 1,28 (KI 0,36-1,45) angegeben; das für koronare Herzkrankheit mit 0,87 (KI 0,86-2,00). Nach Adjustierung für relevante Einflussfaktoren (Diabetes mellitus, Cholesterolspiegel, Rauchen, Alkoholgenuss, Ausbildung, sozioökonomischer Status, körperliche Bewegung) zeigte sich, dass das relative Risiko bzw. die Inzidenz für die koronare Herzkrankheit 1,07 betrug (KI 0,79-1,48) und sich somit *nicht* von demjenigen der Nicht-Anwenderinnen einer Hormontherapie unterscheidet³²¹ (weitere Details³²²). Von einer Empfehlung der Hormontherapie als Primärprophylaxe wurde Abstand genommen.

Eine weitere Meta-Analyse (andere Methodik, andere Selektion von Studien) kam zu im Wesentlichen ähnlichen Ergebnissen. Insbesondere wurde hier ebenfalls keine Reduktion der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit gefunden, wenn für sozioökonomischen Status adjustiert wurde²¹¹. Beide Analysen schlossen noch nicht die Ergebnisse des **Östrogen-Gestagen-Arms** der **WHI-Studie** ein (0,625 mg konjugierte equine Estrogene + 2,5 mg MPA/Tag). Der primäre Endpunkt dieser umfangreichen prospektiven plazebo-kontrollierten Studie war die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit bei postmenopausalen Frauen, die anamnestisch als herzgesund einzustufen sind.

Ein Drittel der Frauen war zu Beginn der Studie 50-59 Jahre alt, 45 % im Alter zwischen 60 und 69, und ein Fünftel 70-79 Jahre alt. Es zeigte sich, dass das **relative Risiko** für die koronare Herzkrankheit (Inzidenz, sowohl tödliche als auch nichttödlich verlaufende Herzinfarkte) mit 1,29 erhöht war (KI 1,02-1,63). In **absoluten Risiken** ausgedrückt, traten im medianen Zeitraum von 5,2 Jahren 7 zusätzliche Herzkrankheiten pro 10000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Plazebogruppe auf²⁰⁹. **Die Erhöhung der Risiken war zu allen Zeitpunkten des Beobachtungszeitraums, d. h. also auch bereits im ersten Jahr, nachweisbar** (s. a. Tabelle 4).

Anlässlich eines NIH-Workshops zur WHI-Studie wurden Daten vorgestellt, die zeigen, dass auch in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen die relativ meisten kardiovaskulären Ereignisse in der Hormongruppe auftraten (0,21 % versus 0,13 % in der Plazebogruppe; Angabe in Prozent/Anwendungsjahr). Das relative Risiko (1,67) war sogar in dieser Gruppe offenbar das ungünstigste im Vergleich zu den beiden anderen, jeweils auch einzeln betrachteten Altersgruppen (60-69 Jahre: RR 1,26; 70-79 Jahre: RR 1,18; Konfidenzintervalle nicht gezeigt; Präsentation³²³). Die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse unter einer Hormontherapie konnte zumindest für den Behandlungsbeginn auch in Beobachtungsstudien gezeigt werden (Nurses Health Study³²⁴).

Inzwischen wurde auch die WISDOM-Studie nach gut 2-jähriger Laufzeit abgebrochen, da laut Medical Research Council nicht mehr zu erwarten war, dass jetzt noch Ergebnisse hätten erzielt werden können, die in den nächsten Jahren die Praxis der Hormontherapie beeinflussen würden (Großbritannien, Australien, Neuseeland; gleiches Medikament wie WHI; auf 10 Jahre geplante prospektive plazebo-kontrollierte Studie, ähnliche Endpunkte wie WHI, zusätzlich Lebensqualität³²⁵).

Der **Östrogen-Arm** der **WHI-Studie** wird fortgeführt; offensichtlich besteht hier zumindest derzeit eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation im bisherigen Verlauf, Ergebnisse sollen 2005 vorliegen²⁶⁸.

Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit

Hier hatten ebenfalls epidemiologische Daten nahe gelegt, dass Östrogene wirksam sein könnten^{326, 327, 328, 329, 330, 331}.

Die **Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)** war die erste umfangreiche (n = 2763) doppelblinde plazebo-kontrollierte prospektive Studie zur Östrogen-Gestagen-Therapie (ebenfalls 0,625 mg konjugierte equine Estrogene + 2,5 mg MPA) für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei postmenopausalen Frauen mit manifester KHK (Z. n. Myokardinfarkt, perkutane Angioplastie, Bypass-Operation). Die primären Endpunkte der Studie waren nichttödliche Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle. Nach vorzeitiger Beendigung der Studie nach im Median 4,1 Jahren ergaben sich **keine signifikanten Unterschiede zwischen Hormon- und Plazebogruppe** für die primären Zielparame-ter. Dies traf ebenfalls zu für alle weiteren kardiovaskulären Endpunkte und für die Gesamtletalität. Zudem fanden sich Hinweise für ein **erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Koronartod im ersten Jahr der Hormoneinnahme**²²³ (HERS-I). Die Ergebnisse der als offene Studie weitergeführten HERS-Studie (nicht primär geplant) erbrachten nach im Median 6,8 Jahren im Kern gleiche Ergebnisse³³². Weitere Auswertungen der HERS-I-Studie zeigten, dass keine Subgruppen von Frauen identifiziert werden konnten, die von der Hormontherapie profitierten³³³. Dies gilt auch für die Frauen, die neben der Studienmedikation Statine angewendet hatten³³⁴. Eine Auswertung der Nurses Health Studie ist mit den Ergebnissen aus der HERS-Studie insofern konsistent, als sich Hinweise ergeben, dass die Anwendung einer Hormontherapie bei Frauen mit Herzkrankheit zu Behandlungsbeginn ebenfalls mit einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Ereignissen einhergeht³³⁵.

Die Auswertung des **Östrogen-Gestagen-Arms** der **WHI-Studie** ergab, dass 400 der 16608 Studienteilnehmerinnen anamnestische Befunde aufwiesen, die im Sinn einer kardiovas-

kulären Vorerkrankung zu werten sind und daher hier im Kontext der Sekundärprophylaxe diskutiert werden können. Das relative Risiko für eine koronare Herzkrankheit war bei den Frauen mit stattgehabtem Herzinfarkt in fast identischer Weise erhöht wie bei den Frauen ohne Herzinfarkt in der Vorgeschichte²⁰⁹. Gesonderte Analysen bezüglich der über 700 eingeschlossenen Diabetikerinnen wurden bisher nicht publiziert.

Eine weitere, zahlenmäßig sehr kleine (n = 255) randomisierte prospektive Studie bei postmenopausalen Frauen mit Herzkrankheit, die mit einer transdermalen Östrogen-Gestagen-Therapie behandelt wurden (80 µg Estradiol/Tag für 14 Tage und 80 µg Estradiol + Norethisteronacetat 120 µg/Tag für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus; Kontrollgruppe: keine Therapie; keine doppelblinde Studie), zeigte eine nicht-signifikante Erhöhung für die primären Endpunkte Angina pectoris, Herzinfarkt oder kardial bedingte Todesfälle in der Hormongruppe (RR 1,29, KI 0,84-1,95³³⁶). In einer weiteren kleinen Studie mit geplanter einjähriger Laufzeit (n = 100) bei Frauen mit akutem Koronarsyndrom, die in einer randomisierten Studie mit Estradiol 1 mg + Norethisteronacetat 0,5 mg/Tag oder Placebo zeitnah zu der klinischen Symptomatik behandelt wurden, zeigte sich in den ersten 3 Monaten kein Unterschied zwischen beiden Gruppen³³⁷. Beide Studien sind hinsichtlich der Fallzahl viel zu klein, um definitive Aussagen, auch zur Wirkung von anderen Östrogenen und Gestagenen im Vergleich zur HERS-Studie, machen zu können.

Neben Effekten im Sinne einer Zunahme thrombogener Gerinnungsfaktoren und einer Abnahme antikoagulatorischer Faktoren (Übersicht³³⁸) sowie Mutationen von z. B. Faktor V und Prothrombin 20210A, die bei vorhandener genetischer Disposition z. T. erheblich das individuelle Thromboserisiko steigern³³⁹ (s. a. Abschnitt »Thromboembolie«), wird v. a. eine durch die Hormontherapie nicht günstig bis negativ beeinflussbare Endothelfunktion^{309, 340} als Erklärung für die Ergebnisse der bisherigen klinischen Studien zur Sekundärprophylaxe herangezogen. **In den Fachinformationen für Präparate**


zur **Hormontherapie in Deutschland sind Zustand nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Regel als Kontraindikation aufgeführt**. Die American Heart Association (AHA) rät vom Einsatz der Hormontherapie zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ab³⁴¹, andere Gesellschaften haben sich hier angeschlossen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie »Primäre und Sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie«³⁴²; Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie³⁴³, Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung³⁴⁴).

Daten zur kardiovaskulären Sekundärprävention mit **Östrogen als Monotherapie** (2 mg Estradiolvalerat/Tag) liegen aus der ESPRIT-Studie vor. In dieser randomisierten, doppelblinden plazebokontrollierten 2-jährigen Studie (n = 1017 Frauen nach überstandem akuten Herzinfarkt, Alter 50-69 Jahre, primärer Endpunkt: nichttödlicher Reinfarkt oder kardialer Tod; Hypothese: Senkung der Gesamtmortalität um 33 % bei einer angenommenen kumulativen Inzidenz von 13 % für primäre Endpunkte) ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsgruppen. Die Aussage dieser Studie ist dadurch eingeschränkt, dass aufgrund der Fallzahlberechnung 1700 Studienteilnehmerinnen hätten rekrutiert werden müssen, wegen finanzieller Engpässe die Fallzahl jedoch reduziert wurde^{226, 345}.

Zur kardiovaskulären Prävention sollten Maßnahmen eingesetzt werden, deren Wirksamkeit belegt ist oder zumindest wahrscheinlich gemacht wurde, ohne selbst ein weiteres bedeutsames Risiko hinzuzufügen (v. a. ausreichende körperliche Aktivität und gesunde Lebensweise, Anstreben von Normalgewicht, Behandlung von Blutdruckerhöhung und Dyslipidämie, optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, Tabakentwöhnung)^{320, 341, 346, 347, 348, 349, 350, 351}. Siehe hierzu auch Therapieempfehlungen der AkdÄ zur arteriellen Hypertonie³⁵², Fettstoffwechselstörungen³⁵³, Diabetes mellitus³⁵⁴, stabiler koronarer Herzkrankheit³⁵⁵ und Tabakabhängigkeit³⁵¹.

Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls

Beobachtungsstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Wirkungen einer Hormontherapie für Schlaganfälle im Kontext der **Primärprävention** thromboembolisch bedingter Ereignisse^{312, 356}. Den Ergebnissen einer Meta-Analyse zufolge ist die Häufigkeit erhöht bei Frauen, die jemals Hormontherapie angewendet hatten, die Mortalität war marginal reduziert²¹¹.

 Im **Östrogen-Gestagen-Arm** der **WHI-Studie** traten nichttödliche Schlaganfälle im Vergleich zur Placebogruppe signifikant vermehrt auf (Inzidenz RH 1,50, KI 1,08-2,08). In absoluten Risiken ausgedrückt, traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren 8 zusätzliche Schlaganfälle pro 10000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe auf²⁰⁹. Die Erhöhung der Risiken war nach Ablauf des ersten Behandlungsjahrs erkennbar und blieb im weiteren Studienverlauf bestehen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer Auswertung der Nurses Health Study, in der ebenfalls eine Erhöhung der relativen Risiken für Östrogen-Gestagen-Kombinationen (ganz überwiegend konjugierte equine Estrogene und MPA) bei den Studienteilnehmerinnen festgestellt wurde³²⁴.

Eine weitere Auswertung des **Östrogen-Gestagen-Arms** der **WHI-Studie** mit einer um weitere 4 Monate verlängerten Studiendauer zeigte, dass 79,8 % aller beobachteten Schlaganfälle ischämischen Ursprungs waren. Diese wurden in allen Altersgruppen beobachtet. Das erhöhte relative Risiko blieb nach Adjustierung für zahlreiche Risikofaktoren praktisch unverändert (u. a. systolischer Blutdruck, Rauchen, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Dauer einer früheren Hormontherapie, Diabetes mellitus³⁵⁷).

Eine plazebokontrollierte Studie bei spätmenopausalen Frauen (n = 664; Estradiol oral 1 mg/Tag) zur **Sekundärprävention** zeigte innerhalb von im Median 2,8 Jahren keinen Unterschied in der Häufigkeit von Schlaganfällen zwischen Hormon- und Placebogruppe³⁵⁸. Eine gemeinsame Bewertung dieser

Studie, der bisherigen WHI-Ergebnisse (Östrogen-Gestagen-Kombination) und der HERS-Studie, also sowohl im Kontext der Primär- als auch der Sekundärprävention, kommt zu dem Ergebnis, dass bei 50- bis 59-jährigen Frauen, aber mehr noch bei 60- bis 69-jährigen eine Zunahme von Schlaganfällen durch Hormontherapie nachweisbar ist²¹⁸.

Zur Verhinderung von Schlaganfällen sei auf die Möglichkeiten der Risikoreduktion durch die günstige Beeinflussung von Lebensstilfaktoren sowie auch durch nachweislich wirksame medikamentöse Maßnahmen (Antihypertensiva, Lipidsenker, Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulanzen) verwiesen³⁵⁹ (Näheres s. a.: Therapieempfehlungen der AkdÄ zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Infults³⁶⁰, zur arteriellen Hypertonie³⁵², zu Fettstoffwechselstörungen³⁵³).

Thromboembolie

Venöse Thromboembolien treten bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 mit einer Prävalenz von etwa 1,3 Ereignissen/10000 im Jahr auf³⁶¹. Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien zeigte, dass eine bestehende Hormontherapie (ganz überwiegend konjugierte equine Östrogene, mit und ohne Gestagen) das relative Risiko etwa verdoppelt^{362, 211}. Bei genetischer Disposition wie der APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Punktmutation), die immerhin bei 2-7 % der Frauen und Männer in verschiedenen europäischen und nordamerikanischen Populationen beschrieben wurde³³⁸, wird ein Anstieg um den Faktor 15 angegeben³³⁹. Im ersten Therapiejahr ist dieser Anstieg stärker ausgeprägt und vermindert sich im Laufe der Behandlung²¹¹. Manchmal reklamierte geringere Risiken für **transdermale Estradioltherapie** oder Therapien mit anderen Östrogenen als konjugierten equinen Estrogenen konnten bisher zumindest, nicht zuletzt aufgrund einer dünnen Datenbasis, nicht bestätigt werden^{361, 363, 364, 362}.

Im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie traten venöse Thromboembolien einschließlich Lungenembolien im Vergleich zur Placebogruppe signifikant vermehrt auf (Inzidenz RR 2,11, KI 1,58-2,82). In absoluten Risiken aus-

gedrückt traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren 18 zusätzliche Ereignisse, davon 8 Lungenembolien, pro 10000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe auf²⁰⁹. Die Erhöhung der Risiken war im ersten Behandlungsjahr evident und blieb während des Beobachtungszeitraums bestehen. In der **Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)** wurde ebenfalls ein signifikanter Anstieg des relativen Risikos für venöse Thrombosen bei den spätpostmenopausalen Frauen gefunden, der Anstieg der Lungenembolien war nicht signifikant²²³.

Eine Post-hoc-Analyse sowohl dieser als auch einer weiteren Studie zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte, dass sich bei vorhandener genetischer Disposition (Faktor-V-Mutation) das absolute Risiko vervielfacht³⁶⁵.

Eine kleinere prospektive placebokontrollierte randomisierte Studie bei postmenopausalen Frauen (Estradiol 2 mg + Norethisteronacetat 1 mg/Tag) mit Thrombose in der Vorgeschichte wurde vorzeitig beendet, da vermehrt Thrombosen in der Hormongruppe auftraten, alle im ersten Studienjahr (8 Ereignisse in der Verum-, ein Ereignis in der Placebogruppe³⁶⁶); in dieser Studie wurden unterschiedliche Veränderungen verschiedener Gerinnungsfaktoren zwischen Hormon- und Placebogruppe beschrieben^{367, 368}. Andere prospektive randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studien brachten analoge Ergebnisse, auch wenn aufgrund der Fallzahl (Studienteilnehmerinnen) keine signifikanten Ergebnisse beschrieben wurden³⁶⁵.

Eine gemeinsame Bewertung der bisherigen WHI-Ergebnisse (Östrogen-Gestagen-Kombination), der HERS-Studie, einer Studie zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall³⁵⁸ (s. Abschnitt »Schlaganfall«) und der Studie von Hoibraaten und Mitarbeitern³⁶⁶ kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen, aber mehr noch in der der 60- bis 69-jährigen eine Zunahme von Lungenembolien durch eine 5-jährige Hormontherapie nachweisbar ist²¹⁸. Eine Kombination der Daten dieser vier Studien zeigt, dass eine von 170 Frauen im Alter

von 50-59 Jahren zusätzlich von Brustkrebs, Schlaganfall oder Lungenembolie bei Hormonanwendung betroffen sein wird, bei einer von 600 Frauen in der gleichen Altersgruppe werden kolorektale Karzinome oder Oberschenkelhalsbruch vermieden. Bei Frauen in der Altersgruppe 60-69 Jahre steigen die genannten Risiken: eine von 80 wird betroffen sein; aber auch die positiven Effekte sind größer: bei einer von 180 Hormonanwenderinnen ist damit zu rechnen, dass kolorektale Karzinome und Oberschenkelhalsfrakturen weniger auftreten^{218, 369}.

Zusammenfassung

- Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten nicht zur Vermeidung von **Herzinfarkten** oder **Schlaganfällen**, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nicht-oralen Anwendungsformen besteht keine belastbare Evidenzbasis³⁷⁰.
- Die symptomgeleitete Verordnung einer Hormontherapie kann nur nach einer gründlichen, stetig zu überprüfenden Nutzen-Risikoabwägung gemeinsam mit der zu beratenden Frau, auch unter Berücksichtigung ihrer Prioritäten, erfolgen. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder Risikofaktoren für eine **Thromboembolie** vorliegen, wie z. B. Thromboembolie in der (Familien-)Anamnese, Krebserkrankungen, Immobilisierung oder eine ausgeprägte Adipositas³⁷¹. Zu Beginn einer jeden Östrogentherapie besteht ein erhöhtes Thrombose-/Embolierisiko, auch bei Frauen mit bisher unauffälliger Anamnese.

Gallenblasenerkrankungen

Dazu liegen mehrere aktuelle Übersichten und Bewertungen epidemiologischer und kontrollierter klinischer Studien vor^{211, 372, 373}. Zumindest nach den Daten der Nurses Health Studie³⁷⁴ und der HERS-Studie²²⁵ ist bei einer Hormontherapie damit zu rechnen, dass eine Cholezystitis³⁷⁴ gehäuft auftritt und Cholezystektomien²²⁵ häufiger durchge-

führt werden. Ergebnisse aus der WHI-Studie liegen derzeit nicht vor. Offenbar bewirken konjugierte equine Östrogene, dass die Synthese von Gallensäuren gehemmt wird³⁷⁵; auch transdermales Estradiol kann laborchemisch messbare Veränderungen induzieren, die einer Gallensteinbildung Vorschub leisten³⁷⁶. Nach Absetzen der Hormone bleibt das relative Risiko einer Cholezystitis für mehrere Jahre erhöht³⁷⁴.

Spezielle Kontraindikationen

Ein **Mammakarzinom** ist eine Kontraindikation für eine Hormontherapie. Hierbei sei auf Konsensusempfehlungen verwiesen^{377, 378}. Die Studienlage ist unzureichend, dies gilt auch für eine etwaige Hormonbehandlung nach **Endometriumkarzinom**. Andererseits fehlen Daten aus Studien, dass eine in Stadium I oder II (Endometriumkarzinom) begonnene Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie die weitere Prognose verschlechtert^{379, 380}.

Nebenwirkungen der Östrogen- bzw. Gestagen-Therapie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Östrogenen/Gestagenen wird über zahlreiche weitere Wirkungen und

Nebenwirkungen diskutiert. Hier sei auf Übersichtsarbeiten verwiesen^{227, 228}. Zum praktischen Umgang mit gerade zu Behandlungsbeginn auftretenden Nebenwirkungen (u. a. Kopfschmerzen, Ödembildung, Mastodynie, irreguläre Blutungen), Zeichen von Über- und Unterdosierung der Östrogenkomponente siehe einschlägige Lehrbücher und Monografien^{15, 16, 17, 18, 227}.

Addendum Women's Health Initiative

Die **Women's Health Initiative (WHI)** in den USA ist das weltweit umfangreichste Forschungsprojekt zur Thematik, inwieweit postmenopausale Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie **oder** Ernährungsumstellung **oder** Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung bei Frauen im Alter von 50-79 Jahren kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs, kolorektale Karzinome und Osteoporose im Rahmen der parallel laufenden, **kontrollierten Studien** beeinflussen²¹⁶. 1991 wurde begonnen, bei insgesamt 64500 Frauen im Verlauf von geplanten 15 Jahren einschließlich Nachbeobachtung die Effekte dieser Interventionen zu untersuchen.

Weitere 100000 Frauen werden in einer parallel laufenden **Kohortenstudie** erfasst, um die o. g. Erkrankungen zu dokumentieren und durch wiederholte

Befragungen und Untersuchungen (neue) Risikofaktoren, auch durch Etablierung einer Probenbank (Blutproben), zu identifizieren. Die WHI wird vom National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) des National Institute of Health (NIH) koordiniert und finanziert.

Ergebnisse vor allem zu Herz-Kreislaufkrankungen (v. a. Herzinfarkt), aber auch Schlaganfall, östrogenassoziierten Karzinomen und Frakturen werden aus der auf 8,5 Jahre angelegten prospektiven, randomisierten plazebo-kontrollierten klinischen Studie erwartet. Geprüft wird ein Östrogen bzw. ein Östrogen-Gestagen-Präparat bei nicht-hysterektomierten Frauen, jeweils im Vergleich zu Plazebo. Die Häufigkeit von Brustkrebs wurde als präspezifizierte angenommene Nebenwirkung erfasst.

Die vorzeitige Beendigung des Östrogen-Gestagen-Arms beruht auf dem Überwiegen der Risiken dieser Hormontherapie im Vergleich zum Nutzen. Die publizierten Auswertungen beruhen auf Analysen nach durchschnittlicher Einnahmedauer von 5,2 Jahren – geplant waren 8,5 Jahre – bei Frauen, die mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat jeweils täglich behandelt wurden (n = 8506) sowie bei Frauen, die mit Plazebo behandelt wurden (n = 8102).

Tabelle 4: Gesamtbewertung der Women's Health Initiative – Östrogen-Gestagen-Arm (nach WHI 2002²⁰⁹ und ACP Journal Club 2002³⁸¹)

| | Anzahl Ereignisse/Patientinnenjahr in Prozent | | RR [#] -Reduktion | NNT ^{##} |
|--|---|---------|----------------------------|-------------------|
| | Östrogen + Gestagen | Plazebo | | |
| Positive Ergebnisse | | | | |
| Kolorektale Karzinome** | 0,10 % | 0,16 % | 37 % (8-57) | 1691 (1097-7819) |
| Schenkelhalsfrakturen** | 0,10 % | 0,15 % | 34 % (2-55) | 1962 (1213-33358) |
| Wirbelkörperfrakturen | 0,09 % | 0,15 % | 34 % (2-56) | 1962 (1191-33358) |
| Negative Ergebnisse | | | | |
| Alle kardiovaskulären Erkrankungen | 1,57 % | 1,32 % | 22 % (9-36) | 348 (213-848) |
| Koronare Erkrankungen* | 0,37 % | 0,30 % | 29 % (2-63) | 1152 (531-16693) |
| Thromboembolien | 0,34 % | 0,16 % | 111 % (58-182) | 565 (345-1079) |
| Schlaganfall | 0,29 % | 0,21 % | 41 % (7-85) | 1164 (562-6811) |
| Brustkrebs* | 0,38 % | 0,30 % | 26 % (0-59) | 1285 (567- ∞) |
| * primäre Endpunkte | | | | |
| ** sekundäre Endpunkte | | | | |
| # RR = relatives Risiko, in Klammern Konfidenzintervalle für 95 % | | | | |
| ## NNT/NNH = Number needed to treat/harm für die Studiendauer von 5,2 Jahren | | | | |

Aus Tabelle 4 ist das Ausmaß positiver und negativer Wirkungen der Hormontherapie anhand der Ergebnisse aus der WHI-Studie zu ersehen.

In absoluten Risiken dargestellt ergeben sich pro 10000 Frauen/Berichtsjahr:

- 8 zusätzliche Brustkrebsfälle
- 7 zusätzliche tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte
- 8 zusätzliche Schlaganfälle
- 18 zusätzliche Thromboembolien, davon 8 Lungenembolien
- 6 kolorektale Karzinome weniger
- 5 Oberschenkelhalsfrakturen weniger

Die **Gesamtletalität** unterschied sich nicht zwischen Plazebo- und Hormongruppe.

Aufgrund der im Verlauf der Jahre deutlich nachlassenden tatsächlichen Anwendung der randomisiert zugeteilten Behandlung, Hormonpräparat oder Plazebo, diskutieren die Autoren²⁰⁹, dass die »wahren« positiven Effekte und Risiken dadurch auch unterschätzt worden sein können.

Der Arm der WHI-Studie mit hysterektomierten Frauen, die entweder mit Plazebo oder der **Östrogenmonotherapie**, 0,625 mg konjugierte equine Estrogene, behandelt werden, wird in der WHI weiter fortgeführt, da (derzeit) kein Hinweis auf erhöhte Risiken in den vom Data Safety and Monitoring Board bewerteten Zwischenauswertungen ersichtlich ist.

- 1 WHO Scientific Group on Research on The Menopause: WHO technical report series 866, Geneva, Switzerland, 1996.
- 2 National Heart, Lung, and Blood Institute. Office of Research on Women's Health, National Institute of Health and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation: International position paper on women's health and menopause: a comprehensive approach. 2002
http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/wm_menop.pdf.
- 3 Stoppe G, von Sydow K, Krasney N: Die Psyche in der Peri- und Postmenopause. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 253-260.
- 4 Kolip P, Glaeske G: Die Medikalisierung weiblicher Biografien im mittleren Alter. *Schweizerische Ärztezeitung* 2002; 83: 479-482.
- 5 von Sydow K, Reimer C: Psychosomatik der Menopause: Literaturübersicht 1982-1992. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1995; 45: 225-236.
- 6 Kaufert P, Boggs PP, Ettinger B, Fugate Woods N, Utian WH: Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviours. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause* 1998; 5: 197-202.
- 7 Rebar R: Premature ovarian failure. In: Lobo RA (Ed.): *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 13-22.
- 8 Treloar AE, Boynton BG, Behn BG, Brown BW: Variation of the menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12: 77-126.
- 9 te Velde E, Pearson PL: The variability of female reproductive ageing. *Human Reprod Update* 2002; 8: 141-154.
- 10 Longcope C, Jaffe W, Griffing G: Production rates of androgens and oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 1981; 3: 215-222.
- 11 Sherman BM, Korenman SG: Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699-706.
- 12 Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al.: The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3537-3545.
- 13 Stoppe G, Staehelin HB: Schützen Östrogene vor Alzheimer? *Geriatric Praxis* 2002; 4: 23-27.
- 14 NIH Scientific workshop
<http://www4.od.nih.gov/orwh/workshop2002.html>
- 15 Dören M: *Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause - Vorschläge zur individualisierten Therapie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1998; 2. revidierte und ergänzte Auflage.
- 16 Kuhl H: *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. Bremen: Uni-Med Verlag, 1999.
- 17 Braendle W (Ed.): *Das Klimakterium*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2000.
- 18 Samsioe G, Dören M, Lobo RA: *Rapid reference series. Menopause Management*. London: Elsevier, 2003.
- 19 de Visser J, Coert A, Feenstra H, van der Fries J: Endocrinological studies with (7 alpha, 17 alpha)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arzneimittelforschung (Drug Res)* 1984; 34: 1010-1017.
- 20 Greiser E: Hormonsubstitution und erhöhtes Risiko für Mamma-Ca und Endometrium-Ca in Deutschland. *J Menopause* 2001; 2: 59-64.
- 21 Flesch-Janys D, Köchel A, Koch P, Berger J, Braendle W: Prävalenz postmenopausaler Hormonsubstitution in Hamburg am Beispiel der Verordnungsdaten der AOK 1998 und TK 1999. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 995-1000.
- 22 Banks E, Barnes I, Baker K, Key TJ: Use of hormonal therapy for menopause in nine European countries. In: Riboli R, Lambert R (Eds.): *Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention*. IARC Scientific publication no. 156, Lyon, France, 2002.
- 23 Schwabe U, Rabe T: Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D (Eds.): *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2003; 704-725.
- 24 Korach KS, Migliaccio S, Davis VL: Estrogens. In: Munson PL, Mueller RA, Brees GR (Eds.): *Principles of pharmacology. Basic concepts & clinical applications*. New York: Chapman & Hall, 1995; 809.
- 25 NAMS Position Statement. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113-132.
- 26 Lethaby A, Farquhar S, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D: Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2); CD 000402.
- 27 Kennelly EJ, Baggett S, Nunthanakorn P et al.: Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 2002; 9: 461-467.
- 28 Huntley A, Ernst E: A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58-64.
- 29 Petrakis NL, Barnes S, King EB et al.: Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1996; 5: 785-794.
- 30 McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M et al.: Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl.): 1431S-1436S.
- 31 de Lemos ML: Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1118-1121.
- 32 Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C: Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Swedish Alternative Medicine Group. Int J Clin Pharm Res* 1999; 19: 89-99.
- 33 Hiruta JD, Swierz LM, Zell B, Small R, Ettinger B: Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997; 68: 981-986.
- 34 Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF: Effect of oral gamma-linolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994; 308: 501-503.
- 35 Davis SR, Briganti EM, Chen RQ, Dalais FS, Bailey M, Burger HG: The effects of Chinese medicinal herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women. A randomised controlled trial. *Med J Aust* 2001; 174: 68-71.
- 36 Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR et al.: Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1993; 12: 155-158.
- 37 Nestheim B, Saetre T: Reduction of menopausal hot flashes by methyl dopa: a double-blind crossover trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 12: 155-158.
- 38 Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK et al.: Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *Oncol* 1998; 16: 495-500.
- 39 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al.: Venlafaxine in the management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
- 40 Stearns V, Isaacs, Rowland J et al.: A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17-22.
- 41 Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al.: Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
- 42 Aksel S, Schomberg DW, Tyrey L, Hammond CB: Vasomotor symptoms, serum estrogens and gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 165-169.
- 43 Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL: Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 1981; 245: 1741-1744.
- 44 Kronenberg F: Hot flashes. In: Lobo RA (Ed.): *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 157-177.
- 45 Meldrum DR, DeFazio JD, Erlik Y et al.: Pituitary hormones during the menopausal hot flash. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 752-726.
- 46 Sturdee D: The hot flush: the enigma of the climacteric. *Climacteric* 2001; 4: 1-3.

- 47 Shanafelt TD, Barton DL, Adjel AA, Loprinzi CL: Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207-1218.
- 48 Spetz A-C, Fredriksson MG, Hammar ML: Hot flushes in a male population aged 55, 65, and 75 years, living in the community of Linköping, Sweden. *Menopause* 2003; 10: 81-87.
- 49 Beyene Y: Cultural significance and physiological manifestations of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 47-71.
- 50 Boulet M, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A: Climacteric and menopause in seven Southeast Asian countries. *Maturitas* 1994; 19: 157-176.
- 51 Richters JMA: Menopause in different cultures. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1997; 18: 73-80.
- 52 Lock M: The tempering of medical anthropology: troubling natural categories. *Med Anthropol Q* 2001; 15: 478-492.
- 53 Ballinger SE: Psychosocial stress and symptoms of menopause. *Maturitas* 1985; 7: 315-324.
- 54 Matthews KA, Wing RR, Kuller LH: Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged women. *J Cons Clin Psychol* 1990; 58: 345-351.
- 55 Oldenhave A, Jaszman LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM: Impact of climacteric on well-being: a survey based on 5213 women aged 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772-780.
- 56 Pearce J, Hawton K, Blake F: Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Psych* 1995; 167: 163-173.
- 57 Dennerstein L: Well-being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 1996; 23: 147-157.
- 58 McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG: The normal menopausal transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-115.
- 59 Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C: A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002; 9: 156-161.
- 60 Kronenberg F: Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
- 61 McKinlay SM: The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996; 23: 137-145.
- 62 Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A: A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1025-1028.
- 63 Olofsson AS, Collins A: Psychosocial factors, attitude to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 33-42.
- 64 Rymer J, Morris EP: Menopausal symptoms. *BMJ* 2000; 321: 1516-1519.
- 65 Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH: Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079.
- 66 Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al.: Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
- 67 Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. 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.
- 68 Barnabei VM, Grady D, Stovall DW et al.: Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-1218.
- 69 Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al.: Initial 17 β -estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-731.
- 70 Notelovitz M, Mattox JH: Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17 β -estradiol. *Menopause* 2000; 7: 310-317.
- 71 Freedman RR, Blacker CM: Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002; 77: 487-490.
- 72 Baerug U, Winge T, Nordland G et al.: Do combinations of 1 mg oestradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric* 1998; 1: 219-228.
- 73 Derman RJ, Dawood MY, Stone S: Quality of life during sequential hormone replacement therapy - a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: 73-78.
- 74 Conard J, Basdevant A, Thomas JL et al.: Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertil Steril* 1995; 64: 957-962.
- 75 Gordon SF: Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 998-1004.
- 76 Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP: Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 587-592.
- 77 De Vrijer B, Snijders MP, Troostwijk AL et al.: Efficacy and tolerability of a new estradiol matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34: 47-55.
- 78 von Holst T, Salbach B: Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas* 2000; 34: 143-153.
- 79 von Holst T, Salbach B: Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch. *Maturitas* 2002; 42: 231-242.
- 80 Studd J, Pornel B, Marton I et al. for the Aerodiol Study Group: Efficacy and acceptability of intranasal 17 β -oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Lancet* 1999; 353: 1574-1578.
- 81 Studd JWW, McCarthy K, Zamblera D et al.: Efficacy and tolerance of Menorest[®] compared to Premarin[®] in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multi-centre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas* 1995; 22: 105-114.
- 82 Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA for the HERS Research Group: Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. *JAMA* 2002; 287: 591-597.
- 83 Rexrode KM, Manson JE: Postmenopausal hormone therapy and quality of life. *JAMA* 2002; 287: 641-642.
- 84 Martin PL, Burnier AM, Segre EJ, Huix FJ: Graded sequential therapy in the menopause: a double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 178-186.
- 85 Baumgardner SB, Confrea H, Daane TE et al.: Replacement estrogen therapy for menopausal vasomotor flushes. Comparison of quonestrenol and conjugated estrogens. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 445-452.
- 86 Archer DR, Fischer LA, Rich D et al.: Estrace vs. Premarin for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Adv Ther* 1992; 9: 21-31.
- 87 Jensen J, Christiansen C: Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptoms after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. *Maturitas* 1985; 5: 125-133.
- 88 MacLennan A, Lester S, Moore V: Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2 2003*. Oxford: Update Software.
- 89 Barrett-Connor E: Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457-461.
- 90 Clinical Synthesis Panel on HRT: Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152-155.
- 91 Greendale GA, Lee NP, Arriola ER: The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
- 92 New Zealand Guidelines Group: Best practice evidence-based guidelines. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy, 2001. www.nzgg.org.nz.
- New Zealand Guidelines Group: Best practice evidence-based guidelines. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy, update September, 2002. http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/gynae_hrt/hrt_update.pdf.

- 93** Utian WH, Burry KA, Archer DF et al.: Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Eslim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Eslim study group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-79.
- 94** Modelska K, Cummings S: Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
- 95** Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ: Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980; 244: 1443-1445.
- 96** Fugh-Berman A, Kronenberg F: Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current status of knowledge. *Menopause* 2001; 8: 333-337.
- 97** Glazier MG, Bowmann MA: A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Int Med* 2001; 161: 1161-1172.
- 98** Albertazzi P: Soy supplement: why is the effect so elusive? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3508.
- 99** Albertazzi P, Purdie DW: The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-185.
- 100** Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA: Vasomotor symptoms relief by soy isoflavones extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-242.
- 101** Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC: Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-394.
- 102** Kronenberg F, Fugh-Berman A: Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Int Med* 2002; 137: 805-813.
- 103** North American Menopause Society: The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2000; 7: 215-229.
- 104** Borrelli F, Ernst E: *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 235-241.
- 105** Liske E: Therapeutic Efficacy and Safety of *Cimicifuga racemosa* for Gynecologic Disorders. *Advances Therapy* 1998; 15: 45-53.
- 106** Liske E, Hanggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wustenbergh P, Rahlfs VW: Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effects. *J Women's Health Gend Based Med* 2002; 11: 163-174.
- 107** Jacobson JS, Troxel AB, Evans J et al.: Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 224-234.
- 108** Warnecke G: Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum: erfolgreiche Therapie mit *Cimicifuga-Monoextrakt*. *Med Welt* 1985; 36: 871-874.
- 109** Stoll W: Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel - Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs Östrogenpräparat. *Therapeutikon* 1985; 1: 1-15.
- 110** Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH: Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110: 611-618.
- 111** Lu LJ, Tice JA, Bellino FL: Phytoestrogens and healthy aging: gaps in knowledge. A workshop report. *Menopause* 2001; 8: 157-170.
- 112** Kronenberg F: Giving hot flushes the cold shoulder - without drugs. *Menopause Management* 1993; 2: 20-27.
- 113** Freedman RR, Woodward S: Behavioral treatment of menopausal hot flushes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 436-439.
- 114** Irvin JH, Domar AD, Clark C, Zuttermeister PC, Friedman R: The effects of relaxation response training on menopausal symptoms. *J Psychosomat Obstet Gynecol* 1996; 17: 202-207.
- 115** Hammar M, Berg G, Lindgren R: Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 409-412.
- 116** Williamson J, White A, Hart A et al.: Randomised controlled trial of reflexology for menopausal symptoms. *Brit J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1050-1055.
- 117** Grady D: Postmenopausal hormones - therapy for symptoms only. *New Engl J Med* 2003; 348: 19.
- 118** Bachmann GA, Leiblum SR: Sexuality in hexagenarian women. *Maturitas* 1991; 13: 43-50.
- 119** Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg HA, Riphagen F: The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genitourinary tract. *Maturitas* 1992; 15: 101-111.
- 120** Burgio KL, Matthews KA, Engle BT: Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle aged women. *J Urol* 1991; 146: 1255-1259.
- 121** 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. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.
- 122** Vooijs GP, Geurts TBP: Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 101-106.
- 123** Weiderpass E, Baron JA, Adami H-O et al.: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-1828.
- 124** Semmens JP, Wagner G: Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248: 445-448.
- 125** Cauci S, Driussi S, De Santo D et al.: Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147-2152.
- 126** Semmens JP, Tsai CC, Semmens EC, Londholt CB: Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 15-18.
- 127** Bygdeman M, Swahn ML: Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259-263.
- 128** Raz R, Stamm WE: A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
- 129** Eriksen B: A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
- 130** Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H: A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J* 2001; 12: 15-20.
- 131** Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group: Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045-1052.
- 132** Ouslander JG, Greendale GA, Uman G et al.: Effects of oral estrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 803-807.
- 133** Cardozo L, Bennes C, Abbott D: Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 403-407.
- 134** Fantl JA, Cardozo L, McClish DK: Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the hormone and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12-18.
- 135** Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P: The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711-718.
- 136** Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner W, Snyder T; The HERS Research Group: Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-120.

- 137** Archer JS: Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause* 1999; 6: 71-78.
- 138** Stoppe G, Dören M: Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. *Arch Women Ment Health* 2002; 5: 39-47.
- 139** Stoppe G, Vedder H: Die Rolle der Östrogene in der Prävention und Therapie von Demenzen. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 310-318.
- 140** Hunter MS: Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study. *Psychosom Med* 1990; 52: 357-367.
- 141** Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM et al.: A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts/Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214-220.
- 142** Greene JG, Visser AP: Longitudinal studies: comparative conclusions. *Maturitas* 1992; 14: 157-160.
- 143** Kaufert PA, Gilbert P, Tate R: The Manitoba project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14: 143-155.
- 144** Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC: Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psych* 1994; 164: 513-516.
- 145** Pearlstein T, Rosen K, Stone AB: Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 279-294.
- 146** Landau C, Milan FB: Assessment and treatment of depression during the menopause: a preliminary report. *Menopause* 1996; 3: 201-207.
- 147** American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV). Washington D.C.: APA, 1994 (deutsche Übersetzung: Hogrefe, Göttingen, 1998).
- 148** Soares CN, Almeida OP, Joffe H et al.: 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.
- 149** Zweifel JE, O'Brien WH: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinol* 1997; 22: 189-212.
- 150** Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R: Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 923-933.
- 151** Ledésert B, Ringa V, Bréat G: Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. *Maturitas* 1995; 20: 113-120.
- 152** Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irljala K, Erkkola R: The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 459-466.
- 153** Polo-Kantola P, Erkkola R, Irljala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O: Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 873-880.
- 154** Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A: Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 277-282.
- 155** Fillit HM: The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer Disease. *Arch Int Med* 2002; 162: 1934-1942.
- 156** Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Hupert F: Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003122.
- 157** Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D: Estrogen therapy in postmenopausal women - Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
- 158** Haskell SG, Richardson Ed, Horowitz 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.
- 159** LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK et al.: Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1489-1499.
- 160** Reboussin BA, Greendale GA, Espeland MA: Effects of hormone replacement therapy of self-reported cognitive symptoms: results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) trial. *Climacteric* 1998; 1: 172-179.
- 161** Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR et al.: Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 1999; 281: 1197-1202.
- 162** Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM: Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance on elderly women. *Maturitas* 2001; 38: 137-146.
- 163** Shumaker SA, Reboussin BA, Espeland MA et al.: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS): a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. *Control Clin Trials* 1998; 19: 604-621.
- 164** Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al.: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2663-2672.
- 165** 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.
- 166** Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al.: Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
- 167** Kawas C, Resnick S, Morrison A et al.: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
- 168** Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al.: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-2129.
- 169** Alves de Moraes S, Szklo M, Knopman D, Park E: Prospective assessment of estrogen replacement therapy and cognitive functioning. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 733-739.
- 170** Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D: Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1289-1293.
- 171** Yaffe K, Grady D, Pressman A et al.: Serum estrogen levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 816-821.
- 172** Fillenbaum G, Hanlon J, Landerman L et al.: Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 137-144.
- 173** Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al.: 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. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
- 174** Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al.: Estrogen replacement for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *JAMA* 2000; 283: 1007-1015.
- 175** Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL et al.: Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
- 176** Wang PN, Liao SQ, Liu RS et al.: Effects of oestrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000; 54: 2061-2066.
- 177** Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Hupert F: Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002b; 3: CD003799.
- 178** Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R et al.: Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003; 60: 209-212.
- 179** Asthana S, Craft S, Baker LD et al.: Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinol* 1999; 24: 657-677.
- 180** Asthana S, Baker LD, Craft S et al.: High-dose estradiol improves cognition for women with AD. *Neurology* 2001; 57: 605-612.

- 181** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. London, September 1997, CPMC/EWP/553/95 corrected.
- 182** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 2001, Sonderheft. <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 183** Bullinger M: Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. Restor Neurol Neurosci 2002; 20: 93-101.
- 184** von Sydow K: Die Sexualität älterer Frauen. Der Einfluß von Menopause, anderen körperlichen sowie gesellschaftlichen und partnerschaftlichen Faktoren. Z Ärztl Fortbild Qual.sich 2000; 94: 223-229.
- 185** Phillips NA, Rosen RC: Menopause and Sexuality. In: Lobo RA (Ed.): Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 437-443.
- 186** Sherwin BB: The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 336-343.
- 187** Sarrel P, Dobay B, Wiita B: Estrogen- and estrogen androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy: sexual behaviour and neuroendocrine aspects. J Reprod Med 1998; 43: 847-856.
- 188** Nachtigall LE: Menopause and sexuality. In: Lobo RA (Ed.): Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 437-443.
- 189** Nevinsky-Stickel J: Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. Arch Gynecol 1983; 234: 27-31.
- 190** Nathorst-Böös J, Hammar M: Effect on sexual life - a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. Maturitas 1997; 26: 15-20.
- 191** Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F et al.: Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. Maturitas 2000; 34: 161-168.
- 192** Egarter CH, Huber J, Leikermoser R et al.: Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 1996; 23: 55-62.
- 193** Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC: Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. Maturitas 1995; 22: 155-161.
- 194** Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W: The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. Climacteric 2001; 4: 28-41.
- 195** Modelska K, Cummings S: Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 286-293.
- 196** Sherwin BB, Gelfand MM: Sex steroids and effect in the surgical menopause. Psychoneuroendocrinol 1985; 10: 325-335.
- 197** Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al.: Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med 2000; 343: 682-688.
- 198** Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC et al.: Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. Obstet Gynecol 1995; 85: 529-537.
- 199** Gitlin N, Korner P, Yang HM: Liver function in postmenopausal women on estrogen-androgen hormone replacement therapy: a meta-analysis of eight clinical trials. Menopause 1999; 6: 216-224.
- 200** Creidi P, Favier B, Agache P et al.: Effect of a conjugated estrogen (Premarin) cream on ageing facial skin. A comparative study with a placebo cream. Maturitas 1994; 19: 211-223.
- 201** Schmidt M, Binder M, Demschik G et al.: Treatment of skin ageing with topical estrogens. Int J Dermatol 1995; 14: 448-458.
- 202** Dören M: Urogenital ageing and dermatology. In: Oettel M, Schillinger E (Eds.): Handbook of Experimental Pharmacology Vol 135/II, Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and clinical application of estrogens and antiestrogens. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999; 461-472.
- 203** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. Arzneiverordnung in der Praxis 2003, Sonderheft. <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 204** Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocrine Res 2002; 23: 279-302.
- 205** Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocrine Res 2002; 23: 90-119.
- 206** O'Connell D, Robertson J, Henry D, Gillespie W: A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. Climacteric 1998; 1: 112-123.
- 207** Wells G, Tugwell P, Shea B et al.: V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrin Res 2002; 23: 529-539.
- 208** Greendale GA, Espeland M, Slone St, Marcus R, Barrett-Connor E for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators: Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. Arch Int Med 2002; 162: 665-672.
- 209** 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. JAMA 2002; 288: 321-333.
- 210** Marcus R, Wong M, Heath III, H, Stock JL: Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocrine Reviews 2002; 23: 16-37.
- 211** Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872-881.
- 212** Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al.: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117:1016-1037.
- 213** Lufkin EG, Waner HW, O'Fallon WM et al.: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992; 117: 1-9.
- 214** Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT et al.: HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. Maturitas 1998; 31: 45-54.
- 215** Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH et al.: Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results from the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 2000; 36: 181-193.
- 216** The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. Controlled Clinical Trials 1998; 19: 61-109.
- 217** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women. CPMP/EWP/552/95 rev 1; 25 January 2001.
- 218** Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002; 360: 942-944.
- 219** Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR: Estrogen replacement and fractures in older women. Ann Int Med 1995; 122: 9-16.
- 220** Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY et al.: Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. BMJ 1998; 316: 1858-1563.
- 221** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittel-Schnellinformation. Hormonersatztherapie bei Frauen in und nach den Wechseljahren mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen. 2002. http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am_sicher/am_sicher_asi/index.php?more=asi024.php

- 222** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel II, hier: Estrogen- und Estrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel zur Hormonsubstitution. Stufenplanschreiben vom 10. Februar 2003. *Gesch.Z.*: 7175-A 9543-14602/03.
- 223** Hulley S, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
- 224** Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W, Cummings SR. Effects of hormone replacement on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001; 110: 735-750.
- 225** Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. for the HERS Research Group: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58-66.
- 226** The ESPRIT team: Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2002-2008.
- 227** Deutsche Menopause Gesellschaft: Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft. Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Gegenwärtiger Erkenntnisstand. *J Menopause* 2000 (Suppl. 1): 1-12.
- 228** Barrett-Connor E, Grady D: Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
- 229** Geusens P, Dequeker J, Gielen J, Schot LP: Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (OD14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13: 155-162.
- 230** Rymer J, Chapman MG, Fogelman I: Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 314-319.
- 231** Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC: Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395-399.
- 232** Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbro J, Rosenquist C, Christiansen C: Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 24; 19-22.
- 233** Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P: Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-812.
- 234** Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N: A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 94: 574-579.
- 235** Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 230-237.
- 236** Berning B, van Kuijk C, Kuiper JW, Coelingh-Bennink HJ, Fauser BC: Increased loss of trabecular but not cortical bone density, 1 year after discontinuation of 2 years hormone replacement therapy with tibolone. *Maturitas* 1999; 31: 151-159.
- 237** Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW: Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 678-83.
- 238** Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M: Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717-4726.
- 239** Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL: Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17 β -estradiol and norethisterone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 241-248.
- 240** Dören M, Nilsson JA, Johnell O: Effects of specific hormone replacement therapies on lumbar bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1737-1746.
- 241** Moore RA: Livial: a review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1-21.
- 242** Mäkelä S, Hyder SM, Stancel GM: Environmental estrogens. In: Oettel M, Schillinger E (Eds.): *Handbook of Experimental Pharmacology Vol 135/II, Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and clinical application of estrogens and antiestrogens*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999; 613-663.
- 243** Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW: Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl. 6): 1375S-1379S.
- 244** Chiechi L, Secreto G, D'Amore M et al.: Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis trial. *Maturitas* 2002; 42: 295-300.
- 245** Morabito N, Crisafulli A, Vergara C et al.: Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.
- 246** Anderson JJB, Chen X, Boass A et al.: Soy isoflavones: no effect on bone mineral content and bone mineral density in healthy, menstruating young adult women after one year. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 388-393.
- 247** NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. *JAMA* 2001; 285: 785-795.
- 248** Dören M: Phytö-Estrogene. In: Braendle W (Ed.): *Das Klimakterium*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2000; 255-271.
- 249** ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research): *Women's Health Initiative Policy Statement*. October 2002: <http://www.asbmr.org/news/WHI.cfm>
- 250** Bernstein L, Ross RK: Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 48-65.
- 251** IARC. International Agency for the Research on Cancer: *Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 72, Lyon: IARC Press, 1999.
- 252** Liehr JG: Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000; 21: 40-54.
- 253** Clemons M, Goss P: Estrogen and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 2001; 344: 276-285.
- 254** National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS): 9th report, revised January 2001. <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/ninth/rahc/estradiol17beta.pdf>.
- 255** Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I: Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-344.
- 256** Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus Estrogen plus Progestin. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
- 257** Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
- 258** Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E: Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-741.
- 259** Kirsh V, Kreiger N: Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 583-590.
- 260** Newcomb PA, Titus-Ernsthoff L, Egan KM et al.: Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593-600.
- 261** Porch JV, Lee I-M, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE: Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 847-854.
- 262** Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL et al.: Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risks. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
- 263** US Preventive Services Task Force: *Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale*. *Ann Intern Med* 2002; 137: 834-839.

- 264** Steding C, Greiser E: Postmenopausal hormone replacement therapy risk of breast cancer - a meta-analysis of epidemiological studies, 1989-2000. *Am J Epidemiol* 2002; 155: S17.
- 265** Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR et al.: Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559-4565.
- 266** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
- 267** Joffe MM, Byrne C, Colditz GA: Postmenopausal hormone use, screening, and breast cancer: characterization and control of a bias. *Epidemiology* 2001; 12: 429-438.
- 268** <http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/index.htm>
- 269** Greiser E, Steding C, Giersiepen K, Janhsen K: Public health concern is serious. *BMJ* 2002; 325: 1243.
- 270** Nanda K, Bastian LA, Schulz K: Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 325-334.
- 271** Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
- 272** Gann PH, Morrow M: Combined hormone therapy and breast cancer. A single-edged sword. *JAMA* 2003; 289: 3304-3306.
- 273** Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrman WL: Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *New Engl J Med* 1975; 293: 1164-1167.
- 274** Ziel HK, Finkle WD: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *New Engl J Med* 1975; 293: 1167-1170.
- 275** Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
- 276** Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA: Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 35-39.
- 277** Shapiro JA, Weiss NS, Beresford SAA, Voigt LF: Menopausal hormone use and endometrial cancer, by tumor grade and invasion. *Epidemiology* 1998; 9: 99-101.
- 278** Beresford E, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B: Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.
- 279** Pike MC, Peters RK, Cozen W et al.: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110-1116.
- 280** Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al.: Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999a; 91: 1131-1137.
- 281** Wells M, Sturdee DW, Barlow DH et al. for the UK Continuous Combined Hormone Replacement Therapy Study Investigators: Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 325-329.
- 282** The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275: 370-375.
- 283** Perry W, Wiseman RA, Cullen NM: Combined oral estradiol valerat-norethisterone treatment over three years in postmenopausal women. 1. Clinical aspects and endometrial histology. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 109-122.
- 284** Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergström R, Schairer C: Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253-260.
- 285** Hill DA, Weiss NS, Beresford SAA, Voigt LF, Daling JR, Self S: Continuous combined hormone replacement therapy and risks of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1456-1461.
- 286** Cerin A, Heldaas K, Moeller B for the Scandinavian Long Cycle Study Group: Adverse effects of long cycle estrogen and progestogen replacement therapy. *New Engl J Med* 1996; 334: 668-669.
- 287** Pukkala E, Tulenheimo-Silfvast A, Leminen A: Incidence of cancer among women using long versus monthly hormonal replacement therapy, Finland 1994-1997. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 111-115.
- 288** Garg PP, Kerlikowske K, Subak L et al.: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 472-479.
- 289** Negri E, Tzonou A, Beral V et al.: Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-851.
- 290** Bosetti C, Franceschi S, Trichopoulos D, Beral V, La Vecchia C: Relationship between postmenopausal hormone replacement therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2001; 285: 3089-3090.
- 291** Riman T, Dickman PW, Nilsson S et al.: Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363-373.
- 292** Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH et al.: Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-341.
- 293** Risch HA: Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *Gynaecol Oncol* 2002; 86: 115-117.
- 294** Beral V, Banks E, Appleby P: Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-215.
- 295** Sit ASY, Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, Ness RB: Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 118-123.
- 296** Rodriguez C, Patel AV, Calle EE et al.: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-1465.
- 297** Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C: Post-menopausal hormonal treatment and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99: 762-763.
- 298** Cerhan JR, Vachon CM, Habermann TM et al.: Hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1466-1471.
- 299** Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
- 300** 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.
- 301** Woodson K, Lanza E, Tangrea JA et al.: Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1799-1805.
- 302** Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Int Med* 2003; 138: 1-9.
- 303** Blum A, Cannon RO: Effects of oestrogens and selective oestrogen receptor modulators on serum lipoproteins and vascular function. *Curr Opin Lipid* 1998; 9: 575-586.
- 304** Mendelsohn ME, Karas RH: The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811.
- 305** Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E et al.: Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283: 1845-1852.
- 306** Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
- 307** Hayward CS, Kelly RP, Collins P: The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 28-49.
- 308** Browner WS, Lui LY, Cummings SR: Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631-637.

- 309** Cushman M: Effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and inflammation: potential differences among drugs. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 175-180.
- 310** Ford ES, Smith SJ, Stroup DF et al.: Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 59-70.
- 311** Hodis HN, Mack WJ, Lobo R: Antiatherosclerosis interventions in women. *Am J Cardiol* 2002; 90: 17F-21F.
- 312** Pines A, Bornstein NM, Shapira I: Menopause and ischemic stroke: basic, clinical and epidemiological considerations. The role of hormone replacement. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 161-168.
- 313** Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al.: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 980-987.
- 314** Stampfer MJ, Colditz GA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- 315** Lokkgaard E, Pedersen AT, Heitmann BL et al.: Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 426-430.
- 316** The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of oestrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- 317** Barrett-Connor E: Sex Differences in Coronary Heart Disease. Why Are Women So Superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-264.
- 318** Tunstall-Pedoe H: Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-1427.
- 319** Gorodeski GI, Utian WH: Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Lobo RA (Ed.): *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 331-359.
- 320** Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al.: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002; 106: 388-391.
- 321** Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC: Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med* 2002; 137: 273-284.
- 322** <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfpmho.htm>
- 323** <http://www4.od.nih.gov/orwh/workshop2002.html>
- 324** Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al.: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
- 325** MRC stops study of long term use of HRT http://www.mrc.ac.uk/index/public-interest/public-press_office/public-press_releases_2002/public-23_october_2002.htm.
- 326** Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD et al.: Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
- 327** Sullivan JM, van der Zwaag R, Hughes JP et al.: Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Int Med* 1990; 150: 2557-2562.
- 328** Sullivan KM, El-Zeky F, van der Zwaag R, Ramanathan KB: Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847-850.
- 329** Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Int Med* 1991; 151: 75-78.
- 330** O'Brien JE, Petersen ED, Keeler GP et al.: Relation between estrogen replacement therapy and restenosis after percutaneous interventions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1111-1118.
- 331** Newton KM, La Croix AZ, McKnight B et al.: Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 269-277.
- 332** Grady D, Herrington D, Bittner V et al. for the HERS Research Group: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- 333** Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M et al.: Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Circulation* 2002; 105: 917-922.
- 334** Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. for the HERS Study Group: Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-2967.
- 335** Grodstein F, Manson JE, Stampfer MMJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in Nurses' Health Study. A Prospective, Observational Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8.
- 336** Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM: A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Brit J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-1062.
- 337** Collins P, Stevenson JC: The Women's Hormone Intervention Secondary Prevention (WHISP) Pilot Study. Late breaking news: Abstrakt nur verfügbar anlässlich des 10th International Congress on the Menopause, Berlin, Juni 2002.
- 338** Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP: Female hormones and thrombosis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201-210.
- 339** Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A et al.: Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851-854.
- 340** Kaski JC: Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2001; 53: 620-626.
- 341** Mosca L, Collins P, Herrington DM et al.: Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. AHA Scientific Statement. *Circulation* 2001; 104: 499-503.
- 342** Diener HC, Busse O, Hacke W et al.: Primäre und sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie. Diener HC, Hacke W (Eds.): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2002; 109-124.
- 343** Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 2001. <http://www.endokrinologie.net/index-presse-informationen.html>.
- 344** Gohlke-Bärwolf, Regitz-Zagrosek V, Mueck AO, Strasser: Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei Frauen. Leitlinien und Empfehlungen RH (Ed.: Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung und der nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz). *Z Kardiol* 2002; 91: 430-435.
- 345** Khan MA, Hagerty AM, Kitchener H, McNamee R, Cherry NM, Hannaford P: Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK. *QJM* 2000; 93: 699-700.
- 346** Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al.: Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530-537.
- 347** Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- 348** Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S: Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. Evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105: 893-898.
- 349** Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

- 350** Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ et al.: Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New Engl J Med* 2002; 347: 716-725.
- 351** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2001, Sonderheft. <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 352** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1998, Sonderheft. (2003 in Vorbereitung) <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 353** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999, Sonderheft. (2003 in Vorbereitung) <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 354** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002, Sonderheft. <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 355** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2003 in Vorbereitung.
- 356** Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM et al.: Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch Int Med* 2002; 162: 1954-1960.
- 357** Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al.: Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
- 358** Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
- 359** Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C et al.: Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J Neurol* 2002; 249: 507-517.
- 360** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des ischämischen Infarkts. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999, Sonderheft. <http://www.akdae.de/35/10Hefte/index.html>
- 361** Perez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
- 362** Miller J, Chan BKS, Nelson HD: Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2002; 136: 680-690.
- 363** Varas Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez Gutthann S: Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387-390.
- 364** Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM: Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1218-1221.
- 365** Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD et al.: Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1012-1017.
- 366** 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). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-967.
- 367** Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM: The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism - results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775-781.
- 368** Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM: Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115: 415-420.
- 369** Mayor S: News: Review warns that risks of long term HRT outweigh benefits. *BMJ* 2002; 325: 673 (dieser Bericht bezieht sich auf Beral et al. *Lancet* 2002; 360: 942-944).
- 370** Beral V, Banks E, Reeves G: Long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2003; 361: 254-255 (letter).
- 371** Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM: Risk of venous thrombosis with hormone-replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 972.
- 372** Uhler ML, Marks JW, Judd HL: Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 162-167.
- 373** Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, Austin P, Naylor CD: Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ* 2000; 162: 1421-1424.
- 374** Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 5-11.
- 375** Everson GT, McKinley C, Kern F Jr.: Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87: 237-246.
- 376** Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, Judd HL: Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 410-414.
- 377** Pritchard KI, Khan H, Levine M, for the 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. *CMAJ* 2002, 166: 1017-1022.
- 378** Emons G, Beckmann MW, Bock K et al.: Hormonsubstitution nach Mammakarzinom. Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie. *Gynäkologe* 2002; 35 (11); Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2002; 62: 1113-1115 <http://www.senologie.org/downloads/pdf/konsempfehl2002.pdf>
- 379** DiSaia PJ, Brewster WR: Hormone replacement therapy for survivors of breast and endometrial cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 152-158.
- 380** Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN et al.: Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma: results of a 5-year, prospective study. *Cancer* 2002; 95: 1817-1826.
- 381** ACP Journal Club: 2002 Sept-Oct; 137: 41 (<http://www.acpjournals.org>). 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. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- 382** Beral V; Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsin-tention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterzeichnen eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren the-

rapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt

eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemein-

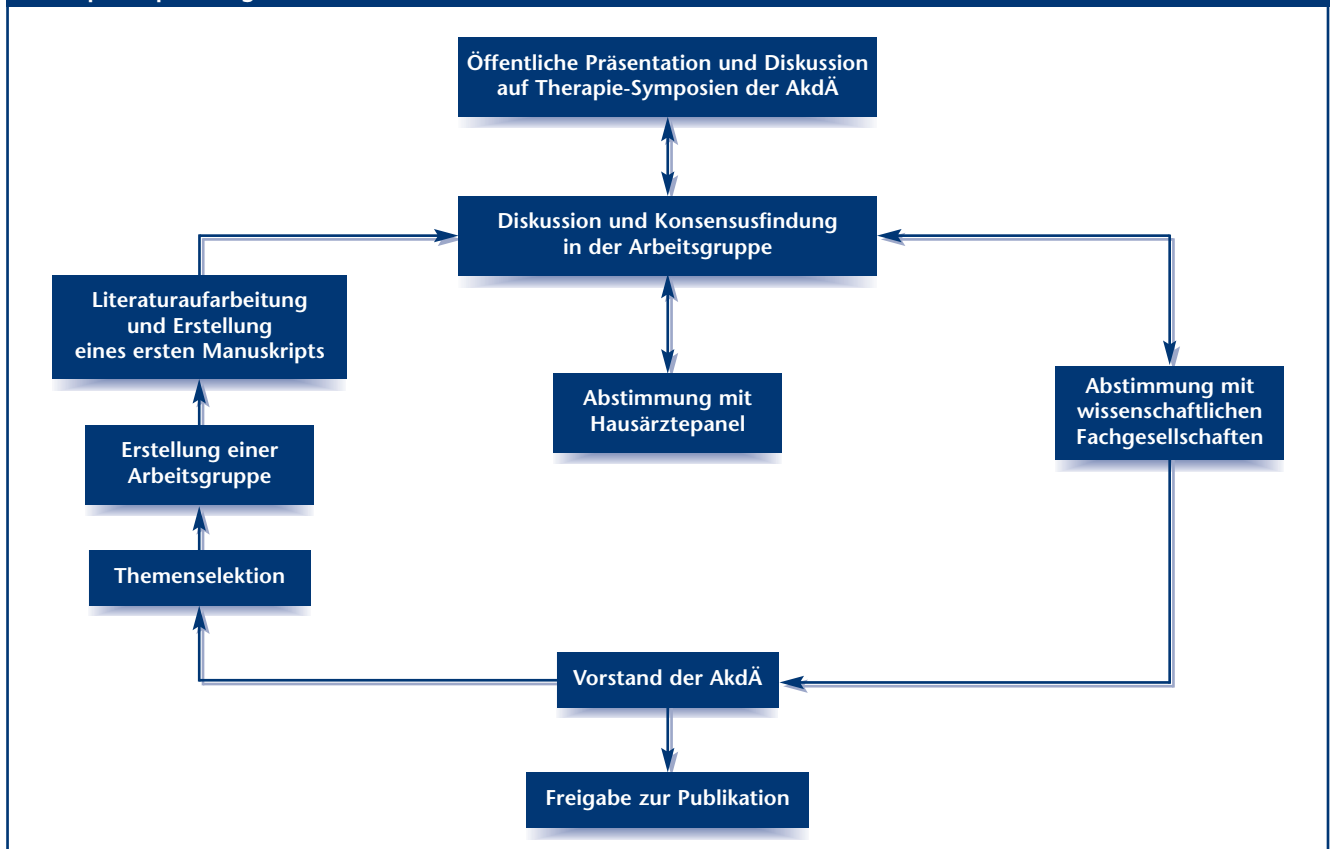
gültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitie-

rung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



werden, dass es für die meisten therapeutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie – Arbeitsgemeinschaft Hormontoxikologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreibetisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91 (4): 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines. How quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand;

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.),
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. H. K. Berthold
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 41 01 25
50861 Köln
Telefon: 02 21 / 40 04 -528
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
E-Mail: info@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus GmbH
Krahkampweg 105
40223 Düsseldorf
Telefon: 02 11 / 905 35 86
Telefax: 02 11 / 905 36 36

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Bergstraße 51
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Köln 2003
Die Therapieempfehlungen einschließlich Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung in anderen als in den gesetzlich zugelassenen Fällen bedarf der vorherigen Genehmigung der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen der einzelnen Patientin und ihrem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Da wir jedoch für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen der Hersteller zu beachten.