

This translation into German of the IMS Position Statement has been reproduced with permission from Frauenarzt 46 (2005) 96–101.

Menopausale Hormonbehandlung

Keine Wolke ohne einen Silberstreif. Diese Gewissheit lässt sich aus den intensiven Debatten gewinnen, die um die Auswirkungen einer Evidence-based Medicine auf das Gebiet der Medizin des Klimakteriums und der Geriatrie geführt wurden. Eine geringe Zahl von Untersuchungen an umfangreichen Populationen wurde interpretiert im Sinne einer Einschränkung der klinischen Praxis der Hormonbehandlung. Diese hatte sich aus Grundlagenuntersuchungen und früheren klinischen Studien – überwiegend Observationsanalysen – abgeleitet. Das Ergebnis waren Turbulenzen im Leben der betroffenen Frauen und Konfusion bei den im Gesundheitsdienst Tätigen, auf deren Rat und Fürsorge sie angewiesen waren. Die Internationale Menopausegesellschaft hat mit ihrem Workshop über die Zukunft der Medizin des Klimakteriums einen Meilenstein gesetzt, um den Millionen von Frauen den Weg zu ebnen, die sich jetzt oder in Zukunft auf die Reise in ein verlässliches Leben begeben.

Die offenkundigen Diskrepanzen zwischen den vorgelegten Untersuchungsergebnissen und ihrer praktischen Anwendung, wie sie in der Laienpresse und anderen Publikationen weitgehend aufgegriffen wurden, sind nunmehr einer weltweiten genaueren wissenschaftlichen Interpretation unterzogen worden. Selbst die besten randomisierten kontrollierten Untersuchungen sind nur valide für die von ihnen untersuchte Bevölkerungsgruppe. Ebenso können große Untersuchungszahlen keinen Ausgleich schaffen für eine limitierte Qualität des Untersuchungsprotokolls und ungenaue Observation.

Der Bedarf an klimakterischer Forschung ist überwältigend. Der Dominoeffekt von insuffizienter Information, wonach die Hormontherapie auf wenige perimenopausale Jahre beschränkt werden sollte, könnte verhindern, dass Erfahrungen über lange Zeiträume von zehn bis dreißig Jahren gesammelt und so sichere Erkenntnisse über die Manifestation von Krankheit und Gebrechlichkeit älterer Menschen gewonnen werden. Hierhin gehören der Knochenmasseverlust und das nachfolgende Frakturrisiko, Herz- und Gefäßkrankungen sowie die zerebrale Dystrophie mit ihrer Beziehung zu Hormonmangel und Altern.

Die Debatte um Prävention und Altersmedizin hat ein historisches Hoch erreicht. Es wäre übereilt, auf die präventiven Vorzüge einer Hormonbehandlung ohne geeignete wissenschaftliche Untermauerung zu verzichten. Um den Forderungen der gegenwärtigen praktischen Medizin zu entsprechen, hat die International Menopause Society die im Folgenden abgeleiteten globalen Richtlinien entwickelt.

Münster, den 10. Dezember 2004
H.P.G. Schneider

Guidelines zur Hormonbehandlung von Frauen während und jenseits der Wechseljahre

Stellungnahme des Exekutivkomitees der Internationalen Menopausegesellschaft

F. Naftolin, H.P.G. Schneider, D.W. Sturdee (The Writing Group of the IMS Executive Committee)¹

Neuere Veröffentlichungen zur Behandlung mit Östrogenen oder Östrogenen in Kombination mit Gestagenen und zu deren Effekten hinsichtlich Kardioprotektion, Brust-

krebsrisiko und zerebralem Altersabbau haben erhebliche Unsicherheit und Bedenken unter Frauen, in der Gesundheitsfürsorge Tätigen und in den Medien ausgelöst. Die Reaktionen der United States' Food and Drug Administration (FDA) und anderer National Safety of Medicine Boards wie der European Medicine Evaluation Agency (EMA) als Antwort auf die Veröffentlichungen der Women's Health Initiative (WHI) (1–3) und der Million Women Study (MWS) (4) führten zu weiteren Bedenken.

Das Executive Committee der International Menopause Society (IMS) hat anlässlich des vierten Workshops der IMS im Dezember 2003 eine Stellungnahme veröffentlicht und diese im Herbst 2004 überarbeitet. Darin werden alle gegenwärtig verfügbaren Informationen aus Observationsstudien, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und aus der vorklinischen Grundlagenforschung bewertet. Das Executive Committee der IMS sieht sich zu folgenden **Feststellungen** veranlasst:

¹ ins Deutsche übertragen von

- H.P.G. Schneider, Universitäts-Frauenklinik Münster
- A.O. Mueck, Universitäts-Frauenklinik Tübingen
- M. Birkhäuser, Frauenklinik des Universitätsspitals Bern

■ Die Verabfolgung von Hormonen an symptomatische Frauen mit Östrogenmangel, wie sie in den Observationsstudien (Beobachtungsstudien) erfolgt, wird als *Hormone Replacement Therapy (HRT)* bezeichnet. Werden demgegenüber, wie in den neueren RCTs, asymptomatische Frauen behandelt, so ist dies eine *Hormontherapie (HT)* (5, 6). In der allgemeinen Terminologie wird die Verabfolgung von Hormonen an menopausale Frauen als eine *menopausale Hormonbehandlung oder Menopausal Hormone Treatment (MHT)* definiert.

■ Die WHI ist die jüngste unter mehreren RCTs, die das Ziel hatten, die Validität eines kardioprotektiven Effekts der HRT zu testen, wie er sich in den Observationsstudien herausgestellt hatte. Weitere ähnliche RCTs zur Kardioprotektion waren die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) und die Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS), in denen die gleiche hormonale Kombinationsbehandlung verwendet wurde und die ebenfalls mit der Annahme durchgeführt wurden, dass sich der Beginn einer HT weit jenseits des menopausalen Übergangsalters als Studienanlage eigne. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auch auf die Aussagekraft dieser mit HT durchgeführten RCTs und die Rückschlüsse auf die Wirkungen einer HRT, welche daraus abgeleitet werden dürfen. Hinsichtlich einer möglichen Auswirkung der HRT auf das Brustkrebsrisiko wurde auch die MWS (4), eine kürzlich durchgeführte prospektive Kohortenanalyse, in unsere Erörterungen einbezogen. Auf der Stellungnahme aufbauend, werden Richtlinien für die klinische Anwendung einer HRT vorgestellt, die sich auf Frauen ab dem menopausalen Übergangsalter beziehen.

■ Die WHI ist eine RCT, die derzeit noch weiter ausgewertet wird. Sie untersucht die Wirkung einer HT bei 50- bis 79-jährigen Frauen. Nur weni-

ge dieser Frauen waren im kritischen Alter der frühen Postmenopause. Die vollständigen Resultate aus diesen Studien werden noch für einige Zeit nicht als Veröffentlichung verfügbar sein. Nach Beendigung des fünften Studienjahres hatte ein unabhängiges Drug Safety Monitoring Board (DSMB) den Östrogen-Gestagen-Arm der Studie wegen eines scheinbaren Anstieges des Brustkrebsrisikos und eines ungünstigen Globalen Index vorzeitig abgebrochen. Dieser Index umfasst zusätzlich zu dem erwähnten Brustkrebsrisiko mögliche Risiken für koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Lungenembolie.

Eine Folgeanalyse des Östrogen-Gestagen-Kombinationsarmes der WHI für die gesamte Fünf-Jahres-Periode hat jedoch bereits ergeben, dass es zu keinem statistisch signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos kommt, wenn diejenigen Frauen untersucht werden, die vor Beginn der WHI nie Hormone zu sich genommen hatten, und dass der scheinbare Anstieg des kardiovaskulären Risikos, der thromboembolischen Ereignisse und des Auftretens neuer Fälle von Brustkrebs im fünften Studienjahr eher aufgrund eines vorübergehenden Abfalls der Inzidenz dieser Ereignisse resp. Diagnosen in der Placebo-Gruppe und nicht wegen ihres Anstiegs im Östrogen-Gestagen-Arm erfolgte (1, 7).

Auf jeden Fall lassen die geringen Unterschiede der Ereignisse in den verschiedenen Untersuchungsgruppen, wenn sie als absolute Zahlen ausgedrückt werden, Schlussfolgerungen hinsichtlich der möglichen Bedeutung einer HT als höchst unsicher erscheinen und machen sie zum Teil hinfällig. Nach der ursprünglichen Veröffentlichung waren vor Kenntnis aller Daten bereits viele Rückschlüsse für unser klinisches Handeln gezogen worden.

■ Der Arm mit Östrogen-Monotherapie („Östrogen-Mono-Arm“) bei hysterektomierten Frauen wurde im siebten Jahr durch die National Institu-

tes of Health (NIH) (und nicht das DSMB) gestoppt. Begründet wurde dies mit dem fehlenden Nachweis einer Kardioprotektion und einem gehäuftem Auftreten von Schlaganfällen, wie im Östrogen-Gestagen-Arm. Im Gegensatz zum Östrogen-Gestagen-Arm hatten jedoch die nur mit Östrogen behandelten Frauen eine um 23 % geringere Inzidenz neuer invasiver Brustkrebskrankungen im Vergleich zur Placebobehandlung ($p < 0,06$) (8).

■ Die allgemeine Anwendbarkeit der Ergebnisse von RCTs wie jene der Östrogen-Gestagen- und Östrogen-Mono-Arme der WHI sowie der HERS- (9) und ERAS-Untersuchungen (10) wurde analysiert. *Wie die Veröffentlichung der WHI zeigte, war aufgrund des Studienprotokolls der Anteil symptomatischer Frauen auf etwa 10 % begrenzt (11). Auch HERS und ERAS hatten durch ihre Studienanlage jüngere Frauen ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter der WHI-, HERS- und ERAS-Population lag bei 63, 67 und 65 Jahren (1, 8–10). Ergebnisse solcher Untersuchungen können und sollten nicht auf Bevölkerungsgruppen übertragen werden, für die sie nicht geplant wurden (jüngere perimenopausale und früh postmenopausale Frauen).*

Frauen im Östrogen-Gestagen-Arm hatten ein Durchschnittsalter von 63,3 Jahren und waren durchschnittlich 12 Jahre postmenopausal (13 Jahre nach ihrer letzten Menstruationsblutung). Frauen im Östrogen-Mono-Arm hatten das gleiche Durchschnittsalter, aber die Zeitspanne seit der Hysterektomie (+/-Ovarektomie) ist unbekannt. Zu Beginn der Studie hatten sie eine etwas höhere Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und von dazu prädisponierenden Faktoren – möglicherweise ein Hinweis auf die längere Phase des Östrogenmangels. Nur wenige (etwa 10 %) dieser Frauen zählten zur jüngeren Altersgruppe in den ersten kritischen Jahren nach der Menopause (12).

■ Die MWS ist eine englische Observationsstudie bei Frauen, die an einem nationalen Brust-Screeningprogramm teilnahmen. Die Autoren der MWS berichten für alle Formen der HT über einen Anstieg des Brustkrebsrisikos, der bereits ab dem ersten Behandlungsjahr erkennbar ist. Darüber hinaus verschwand der beobachtete Risikoanstieg innerhalb von 1 bis 5 Jahren nach Abbruch einer HT. Das Auftreten eines signifikanten Risikoanstiegs im ersten Behandlungsjahr spricht sehr stark dafür, dass die Zunahme von beobachteten Brustkrebsfällen aus einem Beobachtungs-Bias herrührt und nicht durch Hormone ausgelöst wurde (4, 7, 13).

■ Betrachtet man die offenkundigen Unterschiede hinsichtlich der kardioprotektiven Wirkungen zwischen den Observationsstudien, welche zu den aktuellen RCTs führten, und den negativen Ergebnissen eben dieser neuen RCTs, so ergeben sich aus Sicht des Executive Committee entscheidende Differenzen zwischen den untersuchten Populationen, die bei genauerer Bewertung der Ergebnisse und deren Interpretation eher vernachlässigt wurden.

In den Observationsstudien wurden die Hormone an Frauen im menopausalen Übergangsalter verabreicht, die zumeist symptomatisch und zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Mittel 55 Jahre alt oder jünger waren. Im Gegensatz dazu waren 89 % aller Probandinnen der drei RCTs (WHI, HERS, ERAS) bei Beginn der HT 55 Jahre alt und älter (8, 11, 12). Alles in allem waren die Frauen in den Observationsstudien überwiegend im menopausalen Übergangsalter und suchten Linderung ihrer menopausalen Symptome, während in den RCTs, begründet durch das Studiendesign, die rekrutierten Teilnehmerinnen weit jenseits des menopausalen Alters standen, in dem üblicherweise Beschwerden auftreten. Daraus ergeben sich völlig andere physiologische Ausgangsbedingungen, welche für die unterschiedlichen Behand-

lungsergebnisse bedeutsam sein können.

Diese Annahme wird durch eine kürzlich veröffentlichte Analyse zweier RCTs zur Behandlung symptomatischer Frauen mit HRT unterstützt, in denen bei dieser jüngeren Population der HRT-Arm im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu keinem Hinweis auf eine mögliche Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen führte (14). Diese neueren Befunde stimmen auch mit den Beobachtungen der WHI überein, die zeigen, dass die Inzidenz von venösen Thromboembolien altersabhängig ist (15).

■ *Alles in allem sprechen Alter und klinische Befunde der Teilnehmerinnen dagegen, dass die WHI eine Studie zur primären kardiovaskulären Prävention ist oder dass sie die Wirkung einer HRT bei jüngeren Frauen untersucht, wie dies die vorangegangenen Observationsstudien getan hatten.* Hingegen ist die WHI eine RCT, welche die Effekte einer spezifischen Östrogen-Gestagen- oder Östrogen-Mono-Behandlung bei älteren Frauen untersucht, von denen viele bereits zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie eine subklinische vaskuläre oder kardiovaskuläre Erkrankung entwickelt hatten (11, 16). Hier ergibt sich ein wesentlicher Unterschied zwischen den Observationsstudien, die einen kardioprotektiven Effekt der HRT errechneten, und den RCTs, die eine solche Kardioprotektion für die HT nicht nachweisen konnten.

■ Eine Analyse des Östrogen-Gestagen-Armes der WHI ergibt, dass dieser zehnfach unterpower ist, um einen frühen kardioprotektiven Östrogeneffekt zeigen zu können, wie er in der Nurses'-Health-Studie beobachtet wurde (12, 17). Deshalb kann auch nicht von einer ausreichenden statistischen Sicherheit ausgegangen werden, um Unterschiede in den Behandlungsergebnissen zwischen älteren Frauen und Frauen in der menopausalen Übergangszeit nachzuweisen (12). Dennoch ergibt davon un-

abhängig die Analyse derjenigen Frauen, die ihre Östrogenbehandlung zwischen 50 und 59 Jahren begonnen haben, einen Behandlungsunterschied von drei Fällen weniger an koronaren Herzerkrankungen im Vergleich zur Placebogruppe, von nur einem zusätzlichen Fall einer venösen Thromboembolie und von bloß 0,1 Fällen eines Schlaganfalls auf 10.000 Frauen (8). Die Altersabhängigkeit venöser Thromboembolien wurde durch die WHI-Daten belegt (15).

■ *Allgemeiner Praxis folgend, sollten die Ergebnisse der WHI nicht für Bevölkerungsgruppen verallgemeinert werden, für die sie nicht geplant waren. Eine solche Vergleichbarkeit ist insbesondere für die Ergebnisse aus Observationsstudien mit Frauen im menopausalen Übergang ausgeschlossen, die zu Beginn der HRT symptomatisch waren. Gegenwärtig können als valide Untersuchungen einer MHT zur Kardioprotektion bei Frauen in der menopausalen Übergangszeit nur epidemiologische Daten und Observationsstudien angesehen werden, die – übereinstimmend mit In-vitro-Ergebnissen und mit tierexperimentellen Daten – in diesem Altersabschnitt eine Kardioprotektion für die Gabe von Östrogenen nachweisen.*

Die Möglichkeit einer Steigerung des Brustkrebsrisikos unter gegenwärtiger MHT ist weder durch die WHI noch durch die MWS geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen (1–3, 8).

Richtlinien für die Praxis

Die gegenwärtig verfügbaren RCTs mit HT können nicht klären, ob eine Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Behandlung, die zum Zeitpunkt einer natürlichen oder induzierten Menopause begonnen wird (HRT, häufigste Anwendungsform), im Sinne einer primären kardiovaskulären Prävention wirksam ist oder inwieweit sich dadurch andere langfristige Konsequenzen des Entzugs von Sexualhormonen bessern können.

Aufgrund der obigen Beurteilung schlägt der Exekutivausschuss der IMS die folgenden **Richtlinien** für die Betreuung von Frauen während des Klimakteriums vor:

I.

Die verfügbaren RCTs zur Hormontherapie sind aufgrund ihrer statistischen Unzulänglichkeit nicht geeignet, die Wirkungen einer MHT zu beurteilen, die in der menopausalen Übergangszeit begonnen wurde. Obschon die positiven Ergebnisse bei jüngeren Frauen im Östrogen-Mono-Arm der WHI nicht unerwähnt bleiben dürfen, kann trotz fehlender neuer relevanter Daten zur Behandlung von symptomatischen peri- und früh postmenopausalen Frauen mit Hormonen empfohlen werden, die weltweit akzeptierte Praxis beizubehalten, auf der Basis einer individuellen Behandlung Östrogene und Gestagene bzw. bei hysterektomierten Frauen Östrogene allein einzusetzen,

- um klimakterische Symptome zu behandeln,
- um urogenitale Beschwerden zu mindern,
- um Knochenmasseverluste und Frakturen zu vermeiden und
- um Atrophien von Haut, Schleimhäuten und bindegewebigen Strukturen zu verhindern.

Mögliche klinische Vorteile liegen auch in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie degenerativen Erkrankungen des Nervensystems. Diese müssen allerdings noch weitergehend bestätigt werden.

II.

Es gibt keine neueren Erkenntnisse, um die Zeitdauer einer Behandlung zu begrenzen. Es gibt insbesondere auch keinen Grund, eine **HRT** bei Frauen abzubrechen, welche die Hormoneinnahme während des perimenopausalen Übergangs begonnen hatten und deswegen symptomfrei bleiben. Abgeleitet von den beschleunigt auftretenden kardiovaskulären Ereignissen nach prämaturer Menopause (18, 19) und vom Verlust der Kardioprotektion nach Beendigung der MHT

(17), kann sich der Abbruch einer Behandlung sogar schädigend auswirken. Die widersprüchlichen Ergebnisse der WHI zur Inzidenz des Brustkrebses sind nicht geeignet, entsprechende Bedenken zu klären.

III.

Jede Patientin sollte über die aktuellen Erkenntnisse zu den Risiken und den festgestellten Vorzügen einer HRT beraten werden, um sie in die Lage zu versetzen, aufgrund ihrer Information geeignete individuelle Entscheidungen zur Fortführung oder zum Abbruch einer Behandlung zu treffen. Solche Erörterungen können Bestandteil der alle Patientinnen betreffenden jährlichen Risiko-Nutzen-Analyse sein und zusammen mit den zeitgerecht geplanten mammographischen und anderen Vorsorgeuntersuchungen erfolgen.

IV.

Das Risiko von Komplikationen einer MHT bleibt eine wichtige klinische Streitfrage; allgemein verbindliche Behandlungsrichtlinien gibt es nicht, außer der Feststellung, dass sowohl bei Einnahme von Östrogenen und Gestagenen wie auch von Östrogenen allein eine geringe absolute Zunahme tiefer venöser Thrombosen mit nachfolgenden Schlaganfällen und Lungenembolien festgestellt wurde. Die WHI setzt den Trend sich widersprechender Effekte auf Brustkrebs fort (eine geringe absolute Zunahme im Östrogen-Gestagen-Arm und ein verringertes Risiko im Östrogen-Mono-Arm), bestätigt aber eine Verminderung des Risikos kolorektaler Krebserkrankungen sowie von Knochenfrakturen, einschließlich der Schenkelhalsfrakturen (1, 3, 8). Diese Themen bleiben Gegenstand der Gespräche zwischen der einzelnen Patientin und ihren Betreuern. Unabhängig davon, ob eine MHT begonnen oder fortgesetzt werden soll, empfiehlt es sich immer, auf diese Risiken hin zu untersuchen. Festzustellen ist aber auch: *Die Besorgnis im Hinblick auf Krebserkrankungen, Stoffwechsel- und Gefäßerkrankungen sowie Hirndystrophien betrifft nicht nur*

Frauen unter einer MHT, sondern geht entschieden alle Frauen jenseits des reproduktiven Alters an.

V.

Die Anwendung von Hormonen, zumal einer Hormonsubstitution, wird als Teil der Betreuung der älteren Bevölkerung beiderlei Geschlechts an Bedeutung zunehmen. Als maßgebliche Prinzipien zur Verlängerung des Lebens und insbesondere zur Verbesserung der Lebensqualität sind hervorzuheben:

a) *Die Vorbeugung und nicht die Behandlung bereits eingetretener Erkrankungen ist das vordringlich anzustrebende Ziel.* Die Anwendung von Hormonen bzw. einer Hormonsubstitution kann somit nur der besondere Teilaspekt einer umfassenden Strategie sein, welche die Änderung des Lebensstils und andere Vorsorgemaßnahmen umfasst, insbesondere die Einstellung von Rauchen und Alkoholabusus.

b) *Es gibt keine Beweise hinsichtlich einer günstigen Wirkung einer HT auf eine bestehende Herzerkrankung oder Demenz, aber der Beginn einer HRT während der menopausalen Übergangszeit bewirkt offenbar einen Schutz gegen Komplikationen des Klimakteriums, wie zum Beispiel Frakturen, und schützt möglicherweise vor Herz-Kreislauf- und zerebralen Erkrankungen (21–23).* Diese Schlussfolgerungen beruhen auf Observationsstudien (14) und vorklinischer Grundlagenforschung (24), da keine RCTs die Frage einer zum Zeitpunkt des menopausalen Übergangs eingesetzten MHT adäquat untersucht haben. Eine aus der WHI abgeleitete Studie zur Demenz wird als ungeeignet eingestuft, da erst spät mit einer HT begonnen wurde, sich so genannte „minimale kognitive Dysfunktionen“ nicht verändert haben und da die untersuchten Frauen mit ihrem erhöhten Thromboembolie-Risiko eher eine vaskuläre Demenz als eine Alzheimer-Erkrankung entwickelt haben (15, 25).

c) Für jedes einzelne zu behandelnde oder zu schützende Zielorgan sollten angemessene und wirksame Dosierungen ermittelt werden, welche der klinischen Notwendigkeit entsprechen. Die Dosierung und die Behandlungsform einer HRT müssen individualisiert werden. Ältere peri- und postmenopausale Frauen bedürfen geringerer Dosen als jüngere Frauen.

d) Welche Applikationsform für die Hormongabe gewählt werden sollte, ist insbesondere im Hinblick auf die Langzeitergebnisse einer HRT weiterhin eine offene Frage. Die Vermeidung eines First-Pass-Effektes nach oraler Verabfolgung kann sich vorteilhaft auswirken, insbesondere bei erhöhtem venösen Thromboserisiko.

e) Unterschiedliche Formen und Behandlungsschemata einer HRT haben nicht notwendigerweise die gleiche Wirkung auf Gewebe und Stoffwechsel und sollten daher nicht gruppenweise als so genannter „Klasseneffekt“ zusammengefasst werden. Idealerweise sollten zu jedem einzelnen Hormonpräparat Untersuchungen von guter Qualität vorliegen. Da dies in der Praxis jedoch nicht umsetzbar ist, kann aus dem Mangel solcher Daten nicht automatisch von einem Produkt auf andere rückgeschlossen werden.

e) Die Kombination mit Progesteron bzw. mit Gestagenen ist nur zum Endometriumschutz erforderlich. Dieser Nutzen muss gegenüber anderen Gewebs- und Stoffwechselwirkungen abgewogen werden. Die direkte genitale (vaginale oder intrauterine) Anwendung kann sich als vorteilhaft erweisen. Welche differenzierte Bedeutung Progesteron und die Gestagene sowie die unterschiedlichen Applikationsformen haben, bleibt Gegenstand aktueller Forschung.

f) Die Kombination von Hormonen mit anderen medikamentösen Therapieformen kann unter Umständen von Vorteil sein.

g) Die Ergebnisse von Bevölkerungsstudien können nur bedingt auf individuelle Patienten übertragen werden. Sie können jedoch im Einzelfall Grundlage für die klinische Risikobeurteilung und die Therapieentscheidung sein. Dabei sollte die Betonung auf der Angabe absoluter statt relativer Risiken liegen.

Zu allen hier behandelten Fragen liegen zahlreiche bedeutende präklinische und experimentelle Studien von hoher Evidenz vor. Daher sollte die klinische Forschung (sowohl Beobachtungsstudien als auch RCTs) bewusst gefördert werden, um die klinische Praxis zu verbessern. Die Qualität der Studienplanung bleibt stets ein Schlüsselfaktor für die Beurteilung und Anwendbarkeit selbst der größten und gewichtigsten RCT (13). Aus dieser Sicht unterstützt das Exekutivkomitee der International Menopause Society die Forderung, alle Daten der Hormonbehandlungsarme der WHI-Studie zur unabhängigen Auswertung freizugeben, ebenso alle Daten der Million Women Study (MWS).

Die IMS befürwortet eine Ausweitung der Forschungsaktivitäten zur Wirkung der Hormone auf das vaskuläre, das muskulo-skelettäre und das Nervensystem sowie zur Rolle von Hormonen und hormonähnlichen Substanzen in der Karzinogenese und der Prävention. Wir stehen vor einer gewaltigen Zunahme der Anzahl Frauen und Männer im postreproduktiven Alter. In Ergänzung zur Prävention durch Änderungen des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten bleibt eine HRT für diese Population eine grundlegende Maßnahme zur Verhinderung von Erkrankungen und zum Erhalt der Lebensqualität; deshalb muss sie auch Gegenstand fortwährender Forschungsanstrengungen bleiben.

13. Februar 2004,
revidiert 15. Oktober 2004

Literatur

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 288 (2002) 321–333.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al.: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349 (2003) 523–534.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 289 (2003) 3243–3253.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 (2003) 419–427.
- Sturdee DW, MacLennan A: HT or HRT, that is the question? *Climacteric* 6 (2003) 1.
- Gambacciani M, Genazzani AR: The missing R. *Gynecol Endocrinol* 17 (2003) 91–94.
- Kuhl H: Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 7 (2004) 319–322.
- The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 291 (2004) 1701–1712.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 280 (1998) 605–613.
- Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB et al.: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343 (2000) 522–529.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al.: Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 348 (2003) 1839–1854.
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R: Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 81 (2004) 1498–1501.
- Shapiro S: Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In: Schneider HPG, Naftolin F (eds.): *Climacteric medicine – where do we go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society*. Parthenon Publishing, London, 2004, 166–174.
- Lobo RA: Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. *Arch Intern Med* 64 (2004) 482–484.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 292 (2004) 1573–1580.
- Karas RH, Clarkson TB: Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in

- the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 10 (2003) 8–12.
17. 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* 133 (2000) 933–941.
 18. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 336 (1997) 1769–1775.
 19. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E et al.: Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 53 (2000) 525–530.
 20. 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* 343 (2000) 530–537.
 21. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M et al.: Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 168 (2003) 91–98.
 22. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al.: Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 348 (1996) 429–432.
 23. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL et al.: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *J Am Med Assoc* 88 (2002) 2123–2129.
 24. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB et al.: Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta-estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 10 (1990) 1051–1057.
 25. Shumakers SA, Legault C, Kuller L et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Med Assoc* 291 (2004) 2947–2958.

Die ursprünglichen IMS-Empfehlungen wurden in *Climacteric* 7 (2004) 8–11 veröffentlicht. Die revidierte Version ist veröffentlicht in *Climacteric* 7 (2004) 331–337. Online ist beides zu finden unter www.imsociety.org/pages/news.html?PHPSESSID=d8b16b7a6e38aaa84989c55da1100d18.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dr. h.c.
Hermann P.G. Schneider**
Universitäts-Frauenklinik
Münster
Von-Esmarch-Straße 56
D-48149 Münster