Evaluation epidemiologischer Studien zur Östrogen-Gestagen-Hormontherapie

M. J. Beckermann

«Eine Hauptursache der Armut in den Wissenschaften ist meist eingebildeter Reichtum. Es ist nicht das Ziel, der unendlichen Weisheit eine Tür zu öffnen, sondern eine Grenze zu setzen dem unendlichen Irrtum.» Berthold Brecht: Das Leben des Galilei.

Einleitung

Die Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie wird heute den meisten peri- und postmenopausalen Frauen angeboten zur **Therapie klimakterischer Beschwerden** und/oder zur **Prävention verschiedener Allgemeinerkrankungen** wie Osteoporose und Herz-Gefäss-Erkankungen. Unter den Ärztinnen und Ärzten sind besonders die Frauenärztinnen/-ärzte in hohem Masse selbst vom umfassenden Nutzen der Behandlung überzeugt: Gynäkologinnen/-en (bzw. Ehefrauen von Gynäkologen) nehmen zu 88% selbst in dieser Lebensphase Hormone ein [1].

Die Frauen in der Peri- und Postmenopause erhalten heute durch ihre Ärztinnen und Ärzte, durch die Laienpresse oder durch das soziale Umfeld viele Informationen über Hormonbehandlungen. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung ist aber nach wie vor geprägt von vielen **irrationalen Faktoren**, die im wesentlichen mit der Angst vor dem Altwerden, der Angst vor dem Dickwerden und der Angst vor Brustkrebs zu tun haben. Östrogene werden angesichts dieser Ängste als «Freunde» oder als «Feinde» erlebt.

Die Hormondebatte ist noch nie sachlich geführt worden. Wilson legte 1966 in seinem «Gebet an die Östrogene» (Anm. d. Autorin) offen, was er von Frauen erwartete: «Feminine forever» (Titel des Buches [2]). Heute drücken Frauenärztinnen/-ärzte das als Wunschdenken aus unter dem Motto «Anti-Aging» und formulieren ihre unumstösslichen Überzeugungen vom globalen Nutzen der Hormone für Frauen. Sie sprechen von Hormonmangel, -substitution und -ersatztherapie, als wäre die Postmenopause definitiv ein unphysiologischer Zustand.

Die folgende Arbeit soll das tatsächlich gesicherte Wissen über die Östrogene und ihre Auswirkungen erfassen und aufdecken, was wir nicht wissen, sondern annehmen, glauben oder vermuten.

Methodik

Der postulierte Nutzen und der potentielle Schaden einer peri- und postmenopausalen Hormontherapie wird analysiert. Die Auswertung basiert auf **systematischen Literaturrecherchen aus der Medline 1980–2000 und aus der Cochrane Database**. Es werden 240 methodisch aussagefähige Studien ausgewertet im Hinblick auf die nützlichen und schädlichen Auswirkungen einer Hormontherapie. Die **Studienergebnisse werden hierarchisiert** unter dem Gesichtspunkt der statistischen Aussagekraft. Als «sicher nachgewiesener Effekt» wurden Ergebnisse aus prospektiven Plazebo-kontrollierten doppelblind randomisierten Studien gewertet sowie gematchte prospektive Fallkontrollstudien. Als «wahrscheinlicher Effekt» gilt, wenn Ergebnisse aus grossen Kohorten- oder anderen Beobachtungsstudien signifikant und konsistent sind, und wenn eine biologische und experimentelle Plausibilität vorliegt. Ein Beispiel für diese Kategorie ist das erhöhte Endometriumkarzinomrisiko unter alleiniger Östrogentherapie. Als «wenig nachgewiesener Effekt» gelten Ergebnisse aus prospektiven oder retrospektiven Kohortenstudien, aus Querschnittserhebungen, aus Fragebogen, Interviews. Die Ergebnisse dieser Studien sind wichtig zur Hypothesenbildung, aber selten geeignet, Hypothesen zu beweisen, da sie unbekannte Verzerrungsfaktoren enthalten. Sie bilden jedoch in vielen Bereichen die Basis, auf der wir unsere klinischen Entscheidungen treffen müssen, weil andere Erkenntnisse fehlen. «Sicher kein Effekt» bedeutet, dass eine Hormontherapie in dieser Hinsicht keinen Effekt hat. Als Beleg werden nur RCTs und pro-

Korrespondenz:
Dr. med. Maria J. Beckermann
Buchenweg 2
D-50765 Köln

spektive «matched controll»-Studien gewertet. «Nachteilige Auswirkungen» sind in den Studien stark vernachlässigte Aspekte. Beim Vergleich des postulierten Nutzens und des potentiellen Schadens gibt es ein Power-Problem. Nahezu alle Studien wurden konzipiert, den Nutzen der Hormontherapie zu belegen, und es gibt kaum Studien, die den schädlichen Effekt einer Hormontherapie gesucht und gezielte Power-Analysen dazu durchgeführt haben. Ein Beispiel für diese Kategorie ist die notwendige und noch nicht erbrachte Beweisführung, dass eine Hormontherapie bei Frauen mit depressiver Symptomatik nicht zu einer erhöhten Suizidrate führt [3]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden keine Studien mit neuen oder wenig untersuchten hormonellen Substanzen (z.B. Nylestriol oder Tibolon) mit in die Auswertung einbezogen.

Das Problem der «confounder» bei Kohortenstudien. Kohortenstudien und Fallvergleichsstudien sind sinnvoll, um Hypothesen zu bilden. Über den Nutzen bzw. den Schaden einer Behandlung können sie keine Aussage machen. Das betrifft nicht nur Studien zur Hormontherapie (vgl. [4]).

Therapeutische versus prophylaktische Massnahmen. Die Behandlung spezifischer klimakterischer Beschwerden erfordert im allgemeinen nur kurzfristige (<2 Jahre) und niedrig dosierte Behandlungsformen. Eine Präventivbehandlung ist hingegen nur bei langfristiger Anwendung sinnvoll, z.B. während 10 Jahren. Generell muss zwischen Primär- und Sekundärprophylaxe unterschieden werden. **Die Primärprophylaxe gilt für gesunde Frauen; die Sekundärprophylaxe für erkrankte Frauen, die aufgrund ihrer Erkrankung ein erhöhtes Risiko haben, erneut zu erkranken**. Eine Frau mit manifester Osteoporose hat bereits eine oder mehrere Frakturen erlitten und ein höheres Risiko für weitere Frakturen als eine gesunde Frau. Bei prophylaktischen Massnahmen gesunder Frauen fallen die unerwünschten Wirkungen stärker ins Gewicht als bei kranken Frauen, denn zum einen besteht Ungewissheit über den Erfolg der Massnahme, zum anderen ist die NNT (number needed to treat = die Anzahl gesunder Frauen, die ich überflüssigerweise behandeln muss, um bei einer Frau einen Behandlungserfolg zu erzielen) bei einem gesunden Kollektiv höher. Wenn nur 20% aller Frauen jemals eine Fraktur erleiden, so werden 80% unnötig mitbehandelt. Die langjährige Hormontherapie ist mit einer sehr hohen Ungewissheit belastet, insbesondere im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko. Es ist deswegen fragwürdig, ob es überhaupt ethisch vertretbar ist, gesunden Frauen dieses Risiko zuzumuten; denn sie könnten statt eines hypothetischen Nutzens bezüglich Frakturen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen realen Schaden anderer Organsysteme davon tragen. Dass die Prävalenz von Herz-Gefäss-Krankheiten zahlenmässig die grössere Relevanz hat als das Mammakarzinom, rechtfertigt die Propagierung von Massnahmen nicht, deren Nutzen nicht belegt ist.

I. Der postulierte Nutzen einer Hormontherapie gegen klimakterische Beschwerden

Es gibt mehr als 30 Symptome, die als klimakterische Beschwerden eingeordnet werden [5]. Pathogenetisch werden sie dem «Östrogenmangel» oder dem «Östrogenabfall» zugeordnet. Diese Annahme ist biologisch nicht plausibel. Sie erklärt nicht, warum 30% der europäischen Frauen trotz niedriger Östrogenspiegel nicht unter klimakterischen Symptomen leiden [6], warum in asiatischen Ländern und anderen Kulturen nur 10% der Frauen Beschwerden haben bei gleicher Hormonkonstellation, wie die Frauen in westlichen Ländern, und warum in anderen Lebensphasen, wie der Laktationsperiode, keine vergleichbaren Symptome auftreten, trotz niedriger Östrogenspiegel. Es gibt bisher kein biologisch plausibles Konzept für die Zeit der Umstellung auf die ovarielle Funktionsruhe [7]. Noch viel weniger gibt es konkrete Vorstellungen, wie soziokulturelle Einstellungen Rückwirkungen auf den biologischen Prozess haben können, was die interkulturellen Unterschiede nahe legen wie auch die Ergebnisse aus Longitudinalstudien, die belegen, dass Frauen mit einer positiven Einstellung zu den Wechseljahren und zum Älterwerden weniger Beschwerden haben [8–10]. Umgekehrt fehlt ebenso ein Konzept davon, wie die individuelle Interpretation körperlicher Symptome die Befindlichkeit verändern kann. Dass die Kausalattribuierung von Beschwerden eine zentrale Rolle spielt, wird deutlich durch den Nachweis, dass prämenstruelle Beschwerden in der Vorgeschichte eine hohe prädiktive Bedeutung für Beschwerden im Klimakterium haben [10–14]. Interdisziplinäre Forschungsansätze sind notwendig, um die menopausalen Adaptationsvorgänge besser und umfassender zu verstehen (vgl. Ansätze eines integrativen ökologisch-dynamischen Konzeptes [4]). Therapievorschläge sind den Frauen gegenwärtig

nach den Kriterien der «evidence-based medicine» zu machen, und ihnen ist im Sinne eines «informed consent» die Entscheidung zu überlassen.
Um die Effektivität einer Östrogentherapie auf klimakterische Beschwerden zu beurteilen, ist eine Einteilung in folgende Kategorien sinnvoll:

- **vasomotorische Sensationen**: Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen, Herzrasen, Schwindel;
- **Befindlichkeitsstörungen**: Stimmungsschwankungen, Energielosigkeit, Müdigkeit, Irritierbarkeit, Ängstlichkeit, Konzentrationsstörungen, Verstimmungen, unspezifische Schmerzen (Muskeln und Gelenke) und Sinneswahrnehmungen (Par- und Dysästhesien);
- **urogenitale Beschwerden**: Trockenheit der Scheide, Dyspareunie, Miktionsbeschwerden.

Tatsächlich liegen nur sehr wenige Plazebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudien vor, die den Effekt einer Hormontherapie auf klimakterische Beschwerden differenziert untersucht haben. Eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Das erste Problem ist die Definition des Menopausenstatus. Studien, die den Effekt einer Hormontherapie auf klimakterische Beschwerden untersuchen, legen unterschiedliche Definitionen zugrunde (Selbsteinschätzung, Blutungsstatus, Hormonstatus mit Östradiol-, FSH- und/oder Inhibin-Werten), so dass ihre Ergebnisse nicht vergleichbar sind. Die Arbeitsgruppe um Dennerstein fand, dass die subjektive Einschätzung der Frauen besser mit ihrem endokrinen Status übereinstimmte als der Blutungsstatus [15]. Die Definition von Menopausensymptomen variiert bei verschiedenen Untersuchenden, wie auch in den verschiedenen Menopausenindizes [16–18] deutlich wird. Allen Skalen ist gemeinsam, dass sie die Körperempfindungen als Symptome bewerten, anstatt die subjektive Bewertung den Frauen selbst zu überlassen. So könnten subjektive Zufriedenheit und Lebensqualität aussagefähigere Kriterien eines Behandlungserfolgs sein als «Symptom»-Freiheit [19]. Berücksichtigt wird auch nicht, dass menopausale Beschwerden hohen intraindividuellen Spontanschwankungen unterliegen. In der vorliegenden Evaluation wurden deswegen Studien ohne Plazebo-Kontrollgruppe ausgeschlossen.
Der physiologische Verlauf der Wechseljahre unterscheidet sich im Hinblick auf Beschwerden und deren Beeinflussbarkeit durch eine Hormontherapie deutlich von chirurgisch induzierter Menopause [6, 20–22]. Operierte Frauen haben häufiger körperliche Symptome und ein höheres Risiko für Ängstlichkeit und Depressionen, wobei nicht geklärt ist, welcher Anteil Folge der Operation ist und welche individuellen präoperativen Faktoren mit der Operationsfrequenz korrelieren. Frauen dieser zwei Gruppen sind nicht miteinander vergleichbar in bezug auf den Effekt einer Hormonbehandlung. Sie werden aber nur in wenigen Studien getrennt betrachtet, oder dieses Selektionskriterium wird überhaupt nicht benannt. Erschwert wird die Bewertung von RCTs auch dadurch, dass eine Hormonbehandlung häufig effektiv vasomotorische Sensationen reduziert und dadurch eine Verzerrung in bezug auf die anderen Effekte auftritt. So wird eine Studienteilnehmerin, die eine Erleichterung ihrer vasomotorischen Symptome spürt, eher geneigt sein, dem Medikament auch einen positiven Effekt beispielsweise auf ihre sexuelle Lust zuzuschreiben als die Studienteilnehmerin, die kaum eine Medikamentenwirkung spürt und deswegen von der Einnahme eines Plazebos ausgeht.
Heterogenität und Nicht-Vergleichbarkeit der Studien entstehen durch weitere Selektionsbias (in manchen Studien werden depressive Frauen aufgenommen, in anderen werden Frauen mit psychiatrischer Symptomatik ausgeschlossen), durch unterschiedliche Rekrutierung (aus medizinischen Zusammenhängen oder aus der «Durchschnittsbevölkerung»), durch verschiedene Behandlungsregimes sowie durch unterschiedliche Erwartungen, welche die Frauen an die Therapie richten (z.B. Symptomlinderung versus Prävention).

Hitzewallungen und vasomotorische Sensationen

Die Besserung vasomotorischer Symptome unter Hormontherapie wird nur in wenigen randomisierten Studien explizit untersucht. Nahezu durchwegs wird bestätigt, dass die subjektiv empfundene Intensität und die objektiv gezählte Häufigkeit der Wallungen abnehmen. Die Erfolgsquote der Symptomlinderung – nicht der Symptomauflösung – wird mit etwa 70% angegeben [23–33]. Plazebogruppen weisen auch häufig eine Symptomlinderung auf [30, 31, 34], gelegentlich in ähnlichem Ausmass [31], aber nicht so lang anhaltend wie unter Hormontherapie [31, 34]. Niedrig dosierte Hormonbehandlung (0,3 mg konjugierte Östrogene oder 25 µg E2 transdermal oder 1 mg verestertes E2) ist ebenso wirksam in der Symptomreduktion, aber mit weniger unerwünschten Begleiterscheinungen verbunden, die als Überdosierungssymptome zu werten sind (Brustspannen, Schwellungen, Gewichtszunahme, Übelkeit) [35].

Physiologischerweise kommt es mit dem Älterwerden zu Veränderungen des Schlafs [36]. Den Einfluss von vasomotorischen Beschwerden auf den Schlaf untersuchte eine finnische Arbeitsgruppe. Sie fand keine Korrelation zwischen objektiver Beeinträchtigung der Schlafqualität im Schlaflabor und vasomotorischen Beschwerden. Eine objektive Beeinträchtigung der Schlafqualität war hingegen assoziiert mit dem Body-mass-Index und mit dem Alter.
Vasomotorische Beschwerden führten jedoch zu einer subjektiven Beeinträchtigung des Schlafs, z.B. zu einem Gefühl der Unruhe [37]. Dementsprechend verbesserte eine Östrogentherapie die subjektive Bewertung des Schlafs anhand von 8 visuellen Analogskalen: Frauen gaben an, dass sie unter Hormontherapie leichter einschliefen, nachts seltener aufwachten, ruhiger schliefen und sich am Tage weniger müde fühlten. Der Therapieeffekt war um so ausgeprägter, je stärker der Schlaf vorher beeinträchtigt war. Eine Erleichterung anderer klimakterischer Beschwerden durch die Hormontherapie hatte den grössten prädiktiven Wert für eine günstige Auswirkung auf die Schlafqualität [29]. Eine Analyse der objektiven Schlafqualität im Schlaflabor zeigte eine Reduktion der nächtlichen Unruhe (Bewegungen) unter Östrogenbehandlung. Einschlaflatenz, Schlafstadien, Schlafdauer und Schlafeffekt waren unter Östrogenbehandlung nicht besser als in der Plazebogruppe [38]. Auch solche Frauen berichteten über besseren subjektiven Schlaf durch eine Östrogenbehandlung, welche die Schlafveränderung zuvor nicht als Problem eingestuft hatten [38].
Purdie [39] konnte durch Östrogentherapie gleichfalls keine Verbesserung der Schlafqualität im Schlaflabor feststellen. Vasomotorische Symptome hingegen besserten sich ebenso wie die Lebensqualitätsparameter.
Der günstige Einfluss der Hormontherapie auf die vasomotorischen Symptome führt somit zu besserem subjektivem Schlaf (Dominoeffekt). Hingegen ist aus diesen Studien nicht abzuleiten, dass eine Hormontherapie auch eine effektive Therapie ist für Schlafstörungen, die bereits vor dem Auftreten vasomotorischer Sensationen bestanden haben und/oder in einem anderen Zusammenhang (Depressionen, psychosoziale Belastungen, posttraumatische Belastungsstörungen) zu sehen sind.
Ausser durch Östrogenbehandlung ist eine effektive Linderung von vasomotorischen klimakterischen Beschwerden in randomisierten Studien belegt durch Cimicifuga (Stoll, zitiert nach [40, 41]), durch Phytoöstrogene in 40 g Sojamehl/Tag [42] sowie in standardisierten Sojaextrakten [43], Tiefenentspannung [44, 45], Akupunktur [46, 47]. Ivarsson [48] stellt in einer klinischen Studie (kein RCT) fest, dass körperlich aktive Frauen weniger Hitzewallungen haben als Frauen, die sich wenig bewegen. Chung [49] untersuchte schliesslich eine Gruppe von 83 Hongkong-Chinesinnen, die über klimakterische Beschwerden berichteten. Obwohl unter der Hormontherapie ein deutlicher Anstieg der Östradiolwerte im Serum zu beobachten war, gaben die Chinesinnen keinerlei Symptombesserung an.
Bei Hitzewallungen und Schweissausbrüchen, die Östrogentherapie-resistent sind, ist differentialdiagnostisch an Angst- und Panikstörungen zu denken, die einer Psychotherapie und/oder Psychopharmakabehandlung bedürfen [50].

Hitzewallungen sind in unserem Kulturkreis für viele Frauen keine neutralen Körperempfindungen, sondern sie symbolisieren all das, was Wechseljahre individuell symbolisieren. Eine Behandlung der Hitzewallungen beseitigt damit viel mehr als die Körperempfindung – nämlich die Angst vor oder die Freude über deren Bedeutungsgehalt.
Hitzewallungen werden bei 50–60% der peri- und postmenopausalen Frauen in westlichen Ländern und bei etwa 10% der Frauen in asiatischen Ländern beobachtet. Die Mehrheit der Frauen erlebt Hitzewallungen nicht als Krankheitssymptom [9], und die Häufigkeit von Arztbesuchen ist nicht wesentlich erhöht [51]. Hitzewallungen können in Sozialkontakten ein Problem darstellen. Eine Hormontherapie ist geeignet, Hitzewallungen in 70% zu lindern und damit zusammenhängende Probleme wie Schlafstörungen günstig zu beeinflussen. Eine Reihe anderer Behandlungsmöglichkeiten ist ähnlich effektiv. Es gibt intraindividuell grosse Spontanschwankungen in der Ausprägung vasomotorischer Störungen.

Befindlichkeitsstörungen / Depressionen

Die den klimakterischen Beschwerden zugeordneten Befindlichkeitsstörungen (s.o.) sind sehr unspezifisch und werden häufig von den «echten» vasomotorischen Wechseljahrsbeschwerden abgegrenzt. Unabhängig von der Menopause begleiten sie zahlreiche Krankheiten, sind Ausdruck von Überforderungen und Erschöpfung durch Belastungen, sind Teil depressiver Erkrankungen und treten im Leben der meisten Menschen – unabhängig von Alter und Krankheit – als eine vorübergehende Beeinträchtigung des Wohlbefindens auf.
Befindlichkeitsstörungen sind wissenschaftlich am besten zu erfassen durch qualitative und

quantitative psychologische Testmethoden sowie Fragebogen zur Lebensqualität. In der Peri- und Postmenopause korrelieren sie stärker mit psychosozialen Belastungsfaktoren als mit dem Hormonstatus [11, 13, 21, 52–54, vgl. auch 4).

Methodisch sind Studien über den Therapieeffekt einer Hormonbehandlung bei Befindlichkeitsstörungen in der Peri- und Postmenopause aus ähnlichen Gründen wie bei den vasomotorischen Beschwerden bereits ausgeführt wenig aussagefähig und kaum vergleichbar. Die Definitionen sind z.T. noch schwammiger, die Tests sind noch unterschiedlicher und relevante psychosoziale Faktoren werden selten berücksichtigt [22].

Vielfach bessern sich unter einer Hormontherapie einfache Testergebnisse gleichzeitig mit der Besserung der vasomotorischen Beschwerden (z.B. Kupperman-Index) [24, 26, 31, 34, 55]; so dass ein eigenständiger Effekt nicht gesichert ist, sondern auch eine Verzerrung vorliegen kann. Nur wenige Studien geben Auskunft darüber, wegen welcher Beschwerden die Hormonbehandlung begonnen wurde. Ein Teil der Studien untersucht nur Frauen nach chirurgischer Menopause [56–58], weswegen eine Übertragbarkeit des Effektes auf alle Frauen nicht zulässig ist.

Andere Studien sichern zwar eine Besserung der vasomotorischen Beschwerden, nicht aber der Befindlichkeitsstörungen [23, 28, 59, 60]. Girdler [61] differenzierte zwischen alleiniger Östrogen- und kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie. Unter Kombinationstherapie fühlten sich die Frauen depressiver, hatten mehr Unterbauchkrämpfe und Brustspannungen. Östrogentherapie allein war lediglich von Brustspannungen begleitet. Die Plazebogruppe nahm weniger Irritierbarkeit wahr.

Bei einer Gruppe von postmenopausalen Frauen, welche die Hormonbehandlung nicht wegen Beschwerden, sondern zur Osteoporoseprophylaxe begonnen hatten, konnte Torgerson [62] keine Unterschiede der Lebensqualität zwischen den Frauen mit und ohne Hormontherapie feststellen. Die Randomisierung erfolgte in eine Knochendichte-Screening-Gruppe und eine Gruppe ohne Knochendichtemessung. Das Screening führte zu einer signifikant häufigeren Hormoneinnahme im Vergleich zur Gruppe ohne apparative Diagnostik. Eine andere Studie fand ebenfalls, dass unabhängig vom Ergebnis der Knochendichtemessung die Frauen, welche sich untersuchen lassen, häufiger mit einer Hormonbehandlung beginnen als die nicht-gescreenten Frauen [63]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Therapieentscheidungen in hohem Masse von irrationalen Faktoren, z.B. Ängsten, beeinflusst werden. Ein angemessener Umgang mit Ängsten sind aber nicht aufwendige diagnostische und therapeutische Massnahmen, sondern allem voran die Vermeidung iatrogener Angstauslösung. Die Vermittlung von Sicherheit und eigener Entscheidungsfähigkeit gelingt durch angemessene Informationen und «informed consent»-Gespräche. Darüber hinaus sind bei Frauen mit ausgeprägten Ängsten vor dem Älterwerden, vor Krankheiten und vor dem Tod psychosoziale Interventionen hilfreich, um individuelle Hilfestellungen leisten zu können.

Zwei Untersuchungen, die spezifisch den Effekt von Gestagenen (MPA 10 mg) [64] bzw. Progesteron (200 mg Progesteron) [65] auf die Stimmung untersuchen, stellen keine Nachteile fest. Die PEPI-Studie findet deutlich mehr Beschwerden der Brust unter einer Hormontherapie, die ausser Östrogenen Gestagene oder Progesteron enthält [23].

- Befindlichkeitsstörungen korrelieren stärker mit psychosozialen Variablen als mit dem Hormonstatus.
- Studien kommen aus verschiedenen Gründen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen über die Beeinflussbarkeit von Befindlichkeitsstörungen durch Hormone.

In vielen Studien wird unter dem Aspekt von Befindlichkeitsstörungen oder Lebensqualität auch Depressivität gemessen, z.B. mit dem Beck-Inventory-Test oder der Hamilton-Skala. Die Beeinflussbarkeit dieser Testergebnisse durch eine Hormontherapie variiert in ähnlichem Ausmass wie die Befindlichkeitsstörungen.

Noch mehr als unspezifische Befindlichkeitsstörungen korrelieren Depressionen mit psychosozialen Faktoren und depressiven Episoden in der Vorgeschichte, wie Longitudinalstudien zeigen [11, 66–68]. Hingegen korrelieren sie nicht mit dem Hormonstatus [11, 69–71]. Eine Häufung von Depressionen im Klimakterium konnte weder durch Längsschnitt- noch durch Querschnittuntersuchungen belegt werden.

Nur ein kleiner Teil der Frauen ist von so tiefgreifenden Verstimmungen betroffen, dass sie den Kriterien einer Depression der psychiatrischen Diagnosesysteme entsprechen. Saletu [72] konnte zeigen, dass eine Hormontherapie bei psychiatrisch diagnostizierten Depressionen nicht besser wirkt als Plazebogabe. Es gab keine Unterschiede der Depressivität zwischen den beiden Gruppen. Gemessen wurde der Kupperman-Index und die «Hamilton Depression Rating Scale» (HAMD).

In diesem Zusammenhang möchte ich auf eine englische Kohortenstudie [263] verweisen, in der Hormonanwenderinnen für alle Erkrankungen

eine höhere Lebenserwartung aufwiesen als Nicht-Anwenderinnen, ausgenommen die Ovarialkarzinommortalität und die Suizidrate. Der Grund für die erhöhte Suizidrate könnte in der Fehleinschätzung und -behandlung einer depressiven Symptomatik liegen. Möglicherweise verhindern Gynäkologinnen/-en durch die Einleitung einer Hormonbehandlung, dass depressive Frauen einer angemessenen therapeutischen Intervention (Antidepressiva und/oder Psychotherapie) zugeführt werden.

Nur selten sind Depressionen Hormonmangel-bedingt. Vor Einleitung einer Hormontherapie ist eine manifeste Depression auszuschliessen. In einer fachgerechten Anamnese sind psychiatrische Symptome und Suizidrisiko zu erfragen bzw. eine konsiliarische psychiatrische Untersuchung zu veranlassen. Durch eine fehlindizierte Hormonbehandlung bei depressiver Symptomatik kann das Suizidrisiko gefährlich erhöht sein. Eine Hormonbehandlung hat keinen Effekt bei manifesten Depressionen.

Kognitive Fähigkeiten

In der Laien- und in der Fachpresse wird immer wieder ein Zusammenhang zwischen Hormontherapie und kognitiven Leistungen postuliert. Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen, z.B. Gedächtnisleistungen, und Hormontherapie konnte jedoch in einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie ausgeschlossen werden [73]. Hingegen wurde ein Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistungen und dem Alter gefunden. Untersucht wurden verschiedene kognitive Tests, die Gedächtnisleistungen, Aufmerksamkeit, Schnelligkeit und Genauigkeit kognitiver Vorgänge erfassten. Barrett-Connor fand bei der Auswertung der prospektiven Rancho-Bernado-Studie, die über 15 Jahre durchgeführt wurde, überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Hormonanwendung und kognitiven Funktionen. Unabhängig von der Dauer der Hormoneinnahme und davon, ob die Hormone früher oder aktuell eingenommen wurden, gab es zwischen Hormonanwendung und kognitiven Funktionen sogar weniger Korrelationen, als nach dem Zufallsprinzip zu erwarten gewesen wären [74]. Auch die PEPI-Studie konnte keinen Effekt einer Hormontherapie auf kognitive Funktionen finden [23].

Es gibt keine Korrelationen zwischen kognitiven Funktionen und Hormontherapie.

Niedriger Proliferationsgrad des Scheidenepithels

Ein niedriger zytologischer Proliferationsindex des Vaginalepithels ist durch eine lokale oder systemische Östrogenbehandlung gut zu beheben. In einer Plazebo-kontrollierten Studie mit 164 Frauen nach 12wöchiger Lokaltherapie hatten nur noch 10,7% der Behandlungsgruppe im Gegensatz zu 29,9% der Plazebogruppe einen niedrigen Proliferationsgrad des Scheidenepithels [75]. Andere kontrollierte Studien kamen durchgängig zu vergleichbaren Ergebnissen, unabhängig von der Applikationsform (Creme oder Suppositorien) und davon, ob Östriol oder Östradiol gegeben wurde [27, 76–82]. Auch subjektive Beschwerden durch einen niedrigen Aufbau des Vaginalepithels (Trockenheitsgefühl, Dyspareunie) werden in allen Studien in einem vergleichbar hohen Prozentsatz (80–90%) gelindert. Der systemische Effekt von lokal angewandten Östrogenen, insbesondere von Östradiol, darf nicht vernachlässigt werden. Ein vorhandener Uterus muss durch zyklische oder kontinuierliche Gestagengaben vor Endometriumkarzinom geschützt werden. Eine Metaanalyse von Cardozo [83], die von Upjohn unterstützt wurde und die in der Cochrane Library einer kritischen Analyse unterzogen wurde, führt zu folgender Spezifizierung: Die Lokalbehandlung mit Östrogenen ist ebenso wirksam wie die systemische Behandlung, führt aber nicht zu so hohen Serumspiegeln von Östradiol und Östron. Die Behandlung mit Östriol verbessert am effektivsten Dyspareunie, während konjugierte Östrogene die höchsten Östradiol- und Östronserumspiegel bewirken. Niedrig dosiertes lokales und systemisches Östradiol erhöhten ebenfalls den Serumöstradiolspiegel, systemisch verabreichte Östrogene erhöhen neben den Östradiolspiegeln die Östronspiegel mehr als lokal verabreichte Östrogene. Es wurden bisher jedoch keine lokalen Minimaldosierung von 0,5 mg Östriol pro Woche (oder gar 0,03 mg Östriol 1 × pro Woche) in Studien evaluiert. Sie sind häufig ausreichend zur Behandlung der Beschwerden. Eine Nutzen-Schaden-Relation, die nachweist, dass bei der Minimaldosierung auf Gestagenzusatz verzichtet werden kann, wäre von grosser klinischer Relevanz.

Nicht jede Frau mit einem niedrigen zytologischen Proliferationsindex hat jedoch subjektiv Beschwerden, und umgekehrt hat nicht jede Frau mit Beschwerden einen niedrigen Proliferationsindex [84]. Eine Therapieentscheidung ist der Frau zu überlassen. Der medizinische Sprachgebrauch pathologisiert den Vaginalbefund beschwerdefreier älterer Frauen («atrophische Kolpitis»), indem er sich an einer Norm (Hormongrad, pH und Vaginalflora) orientiert,

die nicht den physiologischen Gegebenheiten postmenopausaler Frauen und bei einem Teil der Frauen auch nicht ihren Bedürfnissen entspricht. Bei vorhandenen Beschwerden erfolgt durch ein Gespräch die Differenzierung zwischen den Folgen der vaginalen Schleimhautatrophie und zwischen sexuellen Problemen wie Lubrikationsstörungen oder inadäquate Stimulation. Sexuelle Probleme können durch eine Hormongabe nicht behoben werden (s.u.). Ein nicht-hormonhaltiges Vaginal-Gel (Replens) hatte in zwei RCTs denselben günstigen Effekt auf vaginale Beschwerden wie eine Hormoncreme [85, 86]. Raz [87] fand in einer randomisierten Studie bei postmenopausalen Frauen mit rezidivierenden Blasenentzündungen, dass die Rezidivrate durch eine vaginale Östriolcreme gesenkt werden konnte. Im Gegensatz dazu waren Inkontinenzbeschwerden und urodynamische Parameter bei postmenopausalen Frauen durch eine Östrogenbehandlung überhaupt nicht beeinflussbar [88].

Ein niedriger zytologischer Proliferationsgrad des Vaginalepithels kann in der Postmenopause zu subjektiven Beschwerden führen. Aber: Es besteht keine Korrelation zwischen Proliferationsindex und subjektiven Beschwerden. Eine hormonelle Behandlung führt in 80–90% zu einem hohen Proliferationsindex und zur subjektiven Besserung der Beschwerden, unabhängig von der Applikationsart (systemisch, lokal: Creme, Suppositorien, Ring) und von der applizierten Substanz (Estradiol, Estriol). Häufig hat eine sehr niedrige Dosierung (0,5 mg Estriol/Woche) ausreichenden Effekt. Auch eine lokale Östrogentherapie hat systemische Wirkungen, insbesondere die Östradiolapplikation. Tägliche vaginale Östrogenapplikation bei Frauen, deren Uterus nicht entfernt ist, muss durch Gestagengaben ergänzt werden. Ein ähnlicher Effekt wie durch lokale Östrogengabe kann durch ein Hormonfreies Vaginal-Gel (Replens) erzielt werden.

Sexualität

Es ist noch sehr wenig verstanden, welchen Einfluss das Alter oder die Menopause auf die Sexualität von Frauen haben. Eine Vielzahl von psychosozialen Variablen wie z.B. das Sexualverhalten in früheren Jahren, das Vorhandensein eines Sexualpartners bzw. einer Sexualpartnerin [9] und Erektionsprobleme des Partners [89] scheinen für eine mit dem Alter abnehmende sexuelle Aktivität verantwortlich zu sein. Nur für sehr wenige ältere Frauen ist das ein Grund, professionelle Beratung zu suchen. Viel belastender erleben sie hingegen Kommunikationsstörungen in der Partnerschaft [51].

Vor diesem Hintergrund sind Aussagen über den Einfluss einer Hormontherapie auf die Sexualität von Frauen nur mit grossen Einschränkungen zu betrachten. Es besteht kein Zweifel, dass eine Hormontherapie hilfreich ist, wenn die sexuelle Aktivität durch einen niedrigen Proliferationsgrad des Vaginalepithels eingeschränkt ist (s.o.). Viele Studien differenzieren jedoch nicht zwischen Trockenheit aufgrund des niedrigen Proliferationsgrads und Lubrikationsstörungen. Lubrikationsstörungen sind Ausdruck einer reduzierten sexuellen Ansprechbarkeit der Frau oder inadäquater Stimulation, so dass ein Sexualberatungsgespräch, gegebenenfalls unter Einbeziehung des Partners, hilfreich sein kann.

Frauen haben nach einer Hysterektomie und beidseitiger Ovarektomie häufiger Einschränkungen der sexuellen Funktionen und des sexuellen Erlebens hinzunehmen als Frauen, die nicht operiert wurden [21, 90]. Aufgrund dieser Tatsache sind diese zwei verschiedenen Untersuchungskollektive nicht miteinander vergleichbar. In vielen Studien über den Effekt einer Hormontherapie wird nicht unterschieden zwischen Frauen, die durch einen operativen Eingriff in die Wechseljahre kamen und Frauen, die eine spontane Menopause erlebten. Frauen, die nach Hysterektomie und Ovarektomie eine Hormontherapie bekommen, schnitten bei psychologischen Tests besser ab bezüglich Ängstlichkeit, Depressivität und Wohlbefinden als operierte Frauen ohne Hormontherapie [90]. Die sexuelle Funktion (Libido, Lubrikation) und das sexuelle Erleben (Genussfähigkeit) wurden durch eine Östrogenbehandlung jedoch kaum beeinflusst und waren deutlich besser bei den Frauen, die nicht operiert wurden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Östrogentherapie von geringer Bedeutung für die Sexualität ist. Auch andere biochemische Marker (freies Testosteron, Gesamttestosteron, SHGB, DHEAS, Androstendion) wiesen keine Korrelationen zu psychosexuellen Variablen auf. Lediglich die IGF-Spiegel korrelierten in dieser Studie hochsignifikant mit sexueller Aktivität und Ansprechbarkeit. Ganz ähnliche Schlüsse ergab Dennersteins Studie von 1980 [91]. Sie fand bei Frauen nach Hysterektomie und Ovarektomie positive Auswirkungen einer alleinigen Östrogentherapie auf sexuelles Begehren und Erleben, aber sie deutete diese Wirkung als Folge des insgesamt verbesserten Allgemeinzustands nach Linderung der klimakterischen Beschwerden. Gestagene hoben den positiven Effekt partiell wieder auf. Auch Sherwin und ihre Arbeitsgruppe [56, 92] untersuchten Frauen nach Hysterektomie und beidseitiger Ovarektomie. Sie verglichen die Auswirkungen einer alleinigen Östrogentherapie,

einer alleinigen Testosterontherapie sowie einer gemischten Hormontherapie mit Östrogenen und Testosteron mit einer Plazebogruppe. Nur Testosteron verstärkte sexuelles Begehren und Erregung sowie die Frequenz sexueller Phantasien. Es hatte keinen Einfluss auf die physiologischen Erregungsvorgänge und auf die zwischenmenschlichen Aspekte der Sexualität. Bei nicht operierten Frauen fand Dow [93] in einer randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie, dass weder eine Östrogenbehandlung noch eine Androgenbehandlung einen Effekt hatte bei Frauen, die postmenopausal über nachlassendes sexuelles Interesse klagten. Eine Telefonumfrage von Dennerstein ergab, dass bei einem Teil der Frauen mit Hormontherapie ein geringeres sexuelles Interesse vorlag als bei Frauen ohne Hormonbehandlung [94]. Der Grund kann einerseits darin liegen, dass Frauen, die bereits prämenopausal sexuell wenig aktiv sind, häufiger eine Hormonbehandlung verlangen als sexuell aktive Frauen. Das geringere sexuelle Interesse könnte jedoch auch als Nebenwirkung der Östrogenbehandlung angesehen werden, z.B. weil durch eine Östrogentherapie die körpereigene Androgensynthese blockiert wird [95–97]. In einer anderen randomisierten Doppelblindstudie [98] haben die Frauen, die wegen klimakterischer Beschwerden eine Hormontherapie verlangen und bekommen jedoch bessere Ergebnisse des «McCoy Sex Scale»-Fragebogens als die Frauen, die ebenfalls eine Hormonbehandlung wünschten, aber in die Plazebogruppe eingeordnet wurden. Die Zufriedenheit mit der Frequenz sexueller Aktivität, sexuelle Phantasien, Genussfähigkeit, Lubrikation und Schmerzen bei der Penetration wurden durch eine Östrogenbehandlung in dieser Studie positiv beeinflusst. Nicht beeinflusst wurden hingegen die Orgasmushäufigkeit und die sexuelle Erregung. Bei dieser Untersuchung hat eine Vorselektion dadurch stattgefunden, dass nur Frauen mit klimakterischen Beschwerden, die eine Hormontherapie verlangten, in die Studie eingingen. Laan [84] fand in einer kleinen experimentellen Vergleichsstudie prämenopausaler mit postmenopausalen Frauen, dass Prolaktin negativ korreliert war mit sexuellem Begehren, sexueller Erregung und Lubrikation. Der vaginale Proliferationsgrad korrelierte mit den Serumöstrogenspiegeln, aber nicht mit Beschwerden wie vaginaler Trockenheit und Dyspareunie. Tatsächlich ist es äusserst unklar, in welchem Ausmass physiologische Androgenkonzentrationen (oder andere biochemische Marker) das menschliche Sexualverhalten beeinflussen. Mit Sicherheit spielen sie eine untergeordnete Rolle im Verhältnis zu der Bedeutung soziokultureller Konditionierungen und psychosozialer Faktoren, die ihrerseits auf das endokrine Milieu Einfluss nehmen und so die Bedingungen des sexuellen Erlebens verändern können. De facto gibt es keine empirischen Daten, welche die Bedeutung physiologischer Androgen-, Östrogen-, Prolaktin-, Oxytozin- oder IGF-Konzentrationen für die menschliche Sexualität und speziell für die Sexualität von Frauen erhellen. Auch die verbreitete klinische Meinung, dass pharmakologische Dosierungen von Androgenen die Libido und die sexuellen Aktivitäten steigern, ist empirisch nicht belegt und klinisch keineswegs zuverlässig reproduzierbar. Die Cochrane Library nimmt diese Lücke zum Anlass, derzeit ein systematisches Review über die Auswirkungen einer Testosteronbehandlung auf das allgemeine Wohlbefinden und die Libido bei postmenopausalen Frauen durchzuführen [99]. Es ist ein deutlicher Trend zu beobachten, dass sexuelle Störungen bei Männern eher biologisch attribuiert werden, während sexuelle Probleme von Frauen psychologisiert werden. Dadurch wird deutlich, in welchem Ausmass Behandelnde wie auch Forscher/innen in geschlechtsspezifische Rollenmuster involviert sind.

Generell spielen hormonelle Faktoren für die Sexualität von Männern und Frauen eine untergeordnete Rolle gegenüber erlernten soziokulturellen, kommunikativen und affektiven Faktoren.
Die Sexualität von Frauen, die hysterektomiert und beidseitig ovarektomiert wurden, ist deutlich beeinträchtigt gegenüber nicht operierten Frauen. Manche Aspekte der Sexualität können bei einem Teil dieser operierten Frauen durch eine Östrogentherapie günstig beeinflusst werden. Gestagenzusatz kann den positiven Effekt der Östrogentherapie reduzieren. Bei Frauen, die nicht operiert wurden, stellen Östrogene keine effektive Behandlungsmöglichkeit von sexuellen Problemen dar. Sie wirken sich möglicherweise sogar nachteilig aus. Über die Bedeutung von physiologischen Androgenspiegeln, Prolaktin-, Oxytozin-, IGF-Werten oder anderen biochemischen Faktoren für die Sexualität von Frauen haben wir keine gesicherten Erkenntnisse. Die durch Dyspareunie bei atrophischem Vaginalapithel bedingten Einschränkungen der Sexualität können durch eine lokale (oder systemische) Hormontherapie behoben werden.

Arthralgien

Über manche Einzelfaktoren liegen keine randomisierten Studien vor, z.B. über Arthralgien. Es gibt nur klinische Studien, die wenig aussagefähig sind.

Haut und Haare

Eine faltige Haut hat wenig mit Hormonen zu tun. Es gibt Korrelationen zum Alter, zum Bodymass-Index, zur Sonnenlichtexposition, zum Rauchen und zu genetischen und ethnischen Faktoren [100]. Die unter Östrogentherapie verstärkte Wasserretention lässt die Haut vielleicht etwas glatter erscheinen, so dass bei Problemen mit einer trockenen Haut eine Östrogentherapie vielleicht hilfreich sein kann [100]. Randomisierte Studien stehen aber aus. Der Alterungsprozess der Haut ist heute auch noch zu wenig verstanden, als dass aus Einzelfaktoren wie dem Kollagengehalt [101] Rückschlüsse auf langfristige Altersveränderungen gezogen werden könnten.

Trockene Augen

Die Ceratoconjunctivitis sicca wird – wenn sie in den Wechseljahren auftritt – auch dem Hormonabfall zugeordnet, ohne dass es eine wissenschaftliche Begründung dafür gibt. Tatsächlich gibt es keine randomisierten Studien, die das Problem genügend analysiert hätten. Wenn Sator [102] die Applikation hormonhaltiger Augentropfen mit Tränenflüssigkeit vergleicht, während gleichzeitig beide Gruppen systemisch mit Hormontherapie behandelt werden, so sind die Kriterien für eine Plazebogruppe nicht gegeben.

Körperfett und Fettverteilung

Das Körpergewicht und die Fettverteilung – sprich: die gute Figur – sind für viele Frauen ein essentielles Entscheidungskriterium für oder gegen Hormoneinnahme. Sehr verbreitet ist bei Frauen die Annahme, dass Hormone dick machen. Umgedreht werben Pharmafirmen damit, dass Hormone Veränderungen des Körpers mit dem Älterwerden vermeiden können. Ein systematisches Cochrane-Review (21 RCTs) [103] weist nach, dass unter den heute üblichen Hormondosierungen (konjugierte Östrogene oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen) eine allgemeine Gewichtszunahme nicht zu erwarten ist. Ebensowenig kann eine mit dem Älterwerden verbundene Gewichtszunahme durch eine Hormonbehandlung vermieden werden. Eine Studie, die mit synthetischen Östrogenen durchgeführt wurde [104], zeigt eine Gewichtszunahme unter Hormonbehandlung. Eine weitere Studie, die eine Gewichtszunahme unter nicht-synthetischen Östrogenen nachwies, wurde aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit nicht in die Evalution des Cochrane-Reviews mitaufgenommen [105]. Über den Einfluss einer Hormontherapie auf den Körperfettanteil und auf die Fettverteilung im Körper können keine Aussagen gemacht werden. Dieser Aspekt könnte als Risikofaktor (abdominales Fett) für kardiovaskuläre Erkrankungen von Bedeutung sein. Ergebnisse sind aus der Women's Health Initiative (WHI) im Jahre 2005 und aus der «WISDOM Study» (Women's International Study of long-duration Oestrogen after Menopause) im Jahre 2018 zu erwarten. Eine RCT von Cowan [106] vergleicht die Auswirkungen eines körperlichen Fitnessprogramms (progressives Walking) auf die Körperzusammensetzung bei prä- und postmenopausalen Frauen. Er findet keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen: Bei beiden Gruppen nimmt die Körperfettmenge ab.

Eine Behandlung mit nicht-synthetischen Östrogenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen ist nicht mit einer Gewichtszunahme verbunden, kann aber ebensowenig eine mit dem Älterwerden verbundene Gewichtszunahme verhindern.
Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Einfluss einer Hormontherapie auf den Körperfettanteil und die Fettverteilung zu erfassen. Zuverlässige Möglichkeiten, auf das Körpergewicht, den Fettanteil und die Fettverteilung Einfluss zu nehmen, sind körperliches Training und Ernährungsverhalten.

II. Der postulierte Nutzen einer Hormontherapie für das Skelettsystem

Hormontherapie als primärpräventive Massnahme zur Knochengesundheit

Das Ziel einer Primärprävention ist die Reduktion von Frakturen. Zu dieser Fragestellung liegt nur eine randomisierte Studie vor [107]. Eiken fand in seiner 10jährigen Studie, welche während der ersten zwei Jahre als randomisierte Doppelblindstudie und danach offen weiter geführt wurde, eine reduzierte Wirbelfrakturrate bei Hormonanwenderinnen im Vergleich zu den Frauen, die keine Hormone einnahmen. Er definierte eine Wirbelfraktur als eine 15pro-

zentige Reduktion der Wirbelkörperhöhe. Jane Cauley leitete eine grosse prospektive Kohortenstudie, die 9704 Frauen aus ambulanter Behandlung untersucht im Hinblick auf die Frakturrate in Abhängigkeit einer Hormonbehandlung [108]. Die Frauen waren 65 Jahre und älter. Frauen, die zum damaligen Zeitpunkt Hormone einnahmen, hatten ein geringeres Frakturrisiko als die Frauen ohne Hormonbehandlung. Die Senkung des Risikos betraf alle Frakturarten und alle Altersgruppen, das entscheidende Kriterium war die aktuelle Hormoneinnahme: Das Risiko für Unterarm- (RR 0,39, CI 0,24–0,64), für Hüft- (RR 0,60, CI 0,36–1,01) sowie für alle Frakturen, die nicht die Wirbelsäule betrafen (RR 0,66, CI 0,54–0,86), war bei gleichzeitiger Hormoneinnahme erniedrigt. Frauen, die innerhalb von 5 Jahren nach der Menopause mit der Behandlung begonnen hatten, hatten im Alter eine deutlich geringere Frakturrate als die Frauen, welche nie Hormone genommen hatten. Frauen, die früher Hormone eingenommen hatten, selbst während 10 Jahren und länger, aber zum aktuellen Zeitpunkt nicht mehr, hatten kein geringeres Frakturrisiko. Zusammen mit weiteren prospektiven Kohortenstudien von Lafferty (25 Jahre!) [109] und Nachtigall (10 Jahre!) [110] und den retrospektiven Kohortenstudien von Maxim [111], Kiel (1987) [112] und Kiel (1992) [113] sowie einer retrospektiven Fallkontrollstudie von Ettinger [114] kann es als wahrscheinlich angesehen werden, dass das Frakturrisiko durch eine Hormontherapie gesenkt werden kann. Am deutlichsten ist das Risiko für Wirbelfrakturen durch eine langfristige Hormontherapie zu beeinflussen. Hüftfrakturen, die v.a. in hohem Alter (> 80 Jahre) vorkommen, lassen sich durch eine Hormontherapie in geringerem Mass senken. Die Kohortenstudien zeigen, dass der protektive Effekt mit der Dauer des Absetzens der Hormontherapie nachlässt. Die Ergebnisse der HERS-Studie [115], einer RCT mit einer Beobachtungszeit von 4,2 Jahren, konnte keine Verminderung der Frakturrate unter Hormontherapie im Vergleich zu Plazebo feststellen. Allerdings war diese Studie (HERS) nicht konzipiert, die Frakturrate auszuwerten, sondern den Einfluss einer Hormontherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei diesbezüglich vorerkrankten Frauen zu untersuchen. Es ist aber die Studie, die bei randomisiertem Studiendesign den längsten Zeitraum einer Hormontherapie bei Frauen überblickt, die von ihrer Knochengesundheit her unselektiert sind. Sie muss zu überdenken geben, inwieweit die günstigen Ergebnisse aus Kohortenstudien nicht doch Verzerrungseffekte sind.

Hüftfrakturen entstehen ähnlich wie Unterarmbrüche – die im übrigen aus ungeklärten Gründen überdurchschnittlich häufig bei Frauen vorkommen [116] – in 90% durch einen Sturz [117]. Das Frakturrisiko ist somit am effektivsten durch eine Sturzprophylaxe zu senken. Sturzrisiken sind häufig andere Grunderkrankungen, die mit Sehbehinderungen, Gangunsicherheiten, Schwindel, Medikamenten- und Alkoholeinfluss zu tun haben. Gillespie untersucht in einem systematischen Review der Cochrane Library, welche Massnahmen am geeignetsten sind, das Sturzrisiko bei älteren Menschen zu senken [118]. Es scheint aber nicht eine spezielle Intervention für alle älteren Menschen gleichermassen sinnvoll zu sein, sondern eher individuelle Massnahmen, die genau auf die älteren Menschen, ihre Befindlichkeit und ihre spezifische Umgebung abgestimmt sind. Der Faktor, dem im Rahmen der Frakturprophylaxe in den letzten Jahren die meiste Aufmerksamkeit zugekommen ist, ist die Knochendichte. Es gibt keine RCT, die aus der Knochendichtemessung das Frakturrisiko eines Individuums vorhersagt und dann auswertet. Andererseits kann aus der Knochendichte von Populationen ein statistisches Frakturrisiko errechnet werden, dessen Vorhersagewert für das Individuum jedoch gering ist [119]. Messmethoden, Messorte und «cut-off»-Werte weisen in den verschiedenen Studien grosse Unterschiede auf, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben ist. Es kann durch eine Reihe von RCTs [107, 120–131] als gesichert gelten, dass Östrogentherapie mit oder ohne Gestagenzusatz einen protektiven Effekt gegen den Verlust an Knochenmasse hat. Als Messpunkte wurden in den Studien Unterarm, Hüfte und/oder Wirbelsäule genommen, als Messmethoden quantitatives CT, DPA und DEXA berücksichtigt. Ultraschallmessungen am Kalkaneus oder Unterarm sind noch nicht ausreichend evaluiert. Der Effekt ist gleichermassen durch eine orale wie durch eine transdermale Applikation nachweisbar. Auch niedrige Dosierungen (z.B. 25 µg Östradiol transdermal [132], 0,3 mg konjugierte Östrogene peroral [133] oder 1 mg verestertes Östradiol [134]) haben dieselbe Wirkung. Auch die perkutane Applikation von Gel ist sowohl in der Dosierung von 1,25 mg als auch von 2,5 mg effektiv [130]. Selbst Östriol verbessert in einer Dosierung von 2 mg/ Tag die Knochendichte, wie in einer Untersuchung mit Frauen um die 80 Jahre belegt wurde [135]. Die meisten Studien erstrecken sich über einen Zeitraum von 1–2 Jahren. In den ersten zwei Therapiejahren ist der protektive Effekt deutlich höher (6,4%) als die Zuwachsrate bei den Frauen, die schon längere Zeit Hormone eingenommen haben (2,3%) [136]. Andererseits kann derselbe protektive Kurzzeiteffekt auch beobachtet werden, wenn Frauen erst in höherem Alter mit der Hormoneinnahme beginnen. Drei Ergebnisse aus prospektiven Kohorten-

studien zeigen, dass der Nutzen einer Hormontherapie für die Knochendichte nur während der aktuellen Anwendung anhält und sich nach dem Absetzen der Hormone nivelliert (Framingham-Studie [112, 137, 138]). Nur eine Longitudinalstudie, die Kalzium, Hormontherapie und/oder Kalzitonin vergleicht, kann keinen Anstieg der Knochendichte unter Hormontherapie verzeichnen [139]. Bei manchen Studien gibt es Einschränkungen: So fand Speroff keine Zunahme der Knochendichte unter alleiniger Östrogengabe, wohl aber unter Östrogen-Gestagen-Kombination. Er untersuchte allerdings das postmenopausal üblicherweise nicht angewandte Äthinylöstradiol. Selbst in hohen Dosierungen bis 10 µg fand er keinen Einfluss auf die Knochendichte [104].

Es gibt eine Reihe von randomisierten Studien, die weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Knochendichte als gleichermassen effektiv ausweisen, wie z.B. **Körpertraining** [140–148]. Verschiedene Metaanalysen ergaben einen positiven Effekt moderater sportlicher Massnahmen wie Gehen, Laufen, Konditionstraining und Aerobic auf die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule [149–151]. Um einen Effekt im Bereich des Unterarms und des Oberschenkelhalses zu erreichen, müssen offensichtlich spezifische Trainingseinheiten eingebaut werden. Bonjour [152] hat bei Mädchen vor der Pubertät, Aloia [122] bei postmenopausalen Frauen den Einfluss der **Ernährung** untersucht. Reid [153] konnte in einer Studie, welche während der ersten zwei Jahre als RCT und in den folgenden zwei Jahren als offene Studie weitergeführt wurde, feststellen, dass bereits die Gabe von 1000 mg Kalzium pro Tag zu einer Verminderung des Knochendichteverlustes, gemessen an der Lendenwirbelsäule, am Oberschenkelhals und als Gesamtkörperknochenmasse, führte. In der Kalziumgruppe erlitten zwei Teilnehmerinnen 2 Frakturen, während in der Plazebogruppe 7 Teilnehmerinnen 9 Frakturen aufwiesen. **Andere medikamentöse Behandlungsstrategien** mit Kalzitonin, Biphosphonaten, aktiven Vitamin-D-Metaboliten und dem in Italien zugelassenen Ipriflavone sind therapeutischen Indikationen vorbehalten und nicht als Präventionsmassnahme geeignet (vgl. «Sekundärprävention»). Ihre Wirksamkeit als Präventionsmassnahmen im Vergleich oder zusätzlich zur Hormontherapie wurde in zahlreichen Studien untersucht [120, 123, 154–158].

Insbesondere Ernährungs- und Bewegungsmassnahmen [159, 160] haben den grossen Vorteil, dass sie nicht die hohen Risiken der Hormontherapie haben und insofern gerade als Präventivmassnahmen empfohlen werden können. Als sinnvolle Prophylaxe kann auch der Verzicht auf überflüssige Medikationen gewertet werden. So formuliert Uzzan [161] in einer Metaanalyse von Studien über Langzeitbehandlungen mit Schilddrüsenhormonen die Hypothese, dass suppressiv oder substitutiv gegebene Thyroidhormone einen erheblichen Knochendichteverlust insbesondere des kortikalen Knochens bewirken. Er fordert gut angelegte Studien, um diesen Verdacht zu überprüfen.

De facto haben sich gerade in den letzten Jahren die Einschätzungen des Mammakarzinomrisikos unter Hormontherapie radikal geändert. So stellt die Arbeitsgruppe um Cauley (Cauley leitete einer der grössten prospektiven Kohortenstudien in Kalifornien, in der es um die Hormontherapie zur Frakturprävention älterer Frauen ging) heute die Frage, ob man die Knochendichte nicht als Marker für die Mammakarzinomgefährdung verwenden kann [162], vor 2 Jahren fragte sie sich noch, wieso eigentlich die postmenopausalen Frauen nicht ihre Skepsis vor einer Hormontherapie aufgeben [163]! Tatsächlich errechnete Cauley 1996, dass die Knochendichte denselben prädiktiven Wert hat für das Mammakarzinomrisiko wie für das Frakturrisiko [164].

Um die ökonomische volkswirtschaftliche Relevanz einer Osteoporoseprävention mit Hormontherapie auszudrücken, berechnete die Cochrane-Reviewerin Hailey [165], dass ein Knochendichte-Screening-Programm in der Lage wäre, in einer Kohorte von 20 000 Frauen die Zahl der Frakturen von 3050 auf 2998 zu reduzieren, was 1,7% entspricht.

Sekundärpräventive Massnahme bei manifester Osteoporose

Zwei Studien, die eine Abnahme der Wirbelfrakturrate bei Frauen mit Osteoporose durch eine Hormontherapie mittels randomisierter kontrollierter Studie belegen, sind die Studien von Lufkin [166–168] und Zarcone [169]. Lufkin [167] fand in einer RCT mit 75 Patientinnen, die über 1 Jahr beobachtet wurden, einen deutlich reduzierten Verlust an Knochendichte unter einer Hormontherapie im Vergleich zur Plazebogruppe. Nachweisbar war der Effekt an der Lendenwirbelsäule und am Trochanter femoralis, nicht jedoch im Bereich des Oberschenkelhalses. Alle Marker eines erhöhten Knochen-«turn over» sanken. Die Wirbelfrakturrate nahm ebenfalls ab. So erlitten 7 Frauen in der Behandlungsgruppe 8 neue Frakturen, während 12 Frauen in der Plazebogruppe 20 neue Frakturen aufwiesen. Die Ergebnisse des Follow-up nach 3 Jahren (bzw. 5 Jahren) sind leider noch nicht veröffentlicht [168]. Zarcone [169] konnte bei Frauen mit manifester Osteoporose ebenfalls sowohl einen Anstieg der Knochendichte als auch eine Abnahme der Wirbelfrakturrate durch eine Hormontherapie bele-

gen (Beobachtungszeit 64 Monate, Messung der LWS). Resch [170] fand eine Zunahme der Knochendichte (Beobachtungszeit 1 Jahr, Messung am Unterarm). Für die Inzidenz von Hüftfrakturen und Unterarmfrakturen stehen der Wirksamkeitsnachweis einer hormonellen Prävention noch aus. Wirbelfrakturen und Hüft- bzw. Unterarmfrakturen sind von ihrer Entstehung her unterschiedlich zu betrachten. 90% der Hüft- und Unterarmfrakturen entstehen durch einen Sturz (s.o.). Das Sturzrisiko wird durch eine Hormonbehandlung nicht beeinflusst. Wirbeleinbrüche bei bestehender Osteoporose ereignen sich demgegenüber häufig auch ohne vorangegangenes Trauma.

Es gibt inzwischen eine Reihe von **alternativen Behandlungsmöglichkeiten**, die bei der Osteoporose wirksamer sind als die Hormontherapie allein, allem voran die Behandlung mit Biphosphonaten, die nicht nur zu einer deutlichen Verbesserung der Knochendichte und -stabilität führt, sondern auch zu einer ausgeprägten Schmerzlinderung, so dass die Phase der Immobilisation und damit der weitere Verlust an Knochensubstanz weitgehend verhindert werden kann. Folgende RCTs untersuchen die Vergleichbarkeit und Kombinierbarkeit verschiedener Behandlungsmassnahmen zur Verbesserung der Knochendichte und zur Reduktion der Frakturrate. **Biphosphonate**: Nandrolone-decanoat ist wirksamer als Alpha-Hydroxy-Kalziferol und hat nicht den kalziuretischen Effekt des Vitamin-D-Metaboliten (RCT 12 Monate) [171]. Alendronat reduziert deutlich das Risiko für Wirbelfrakturen und ist um so wirksamer, je höher das Frakturrisiko ist (Metaanalyse von RCTs: 2027 Frauen wurden über durchschnittlich 2,9 Jahre beobachtet) [172]. Ibandronat ist ein Biphosphonat der dritten Generation. Es führt zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte in allen gemessenen Skelettregionen. Die optimale Dosierung ist 2,5 mg (RCT 12 Monate) [173]. **Kalzitonin**: Niedrig dosiertes Kalzitonin verringert den Knochendichteverlust signifikant, der Effekt kann erhöht werden durch zusätzliche Gabe androgener Anabolika (Norandrostenolon-decanoat) (RCT 3 Jahre) [174]. Kalzitonin-Nasalspray hat nach osteoporotischen Wirbelfrakturen einen deutlich schmerzstillenden Effekt, wohingegen Patientinnen mit Plazebo-Spray 4 Wochen lang trotz Parazetamol-Gabe nicht mobilisiert werden können [175]. Intranasales **Kalzitonin plus Kalzium**

Quintessenz

- Knochendichtemessungen in Screening-Programmen mit der Option einer Hormontherapie oder intranasalen Kalzitonin-Therapie sind keine geeigneten Massnahmen, Frakturen zu verhindern; sie verhindern schätzungsweise nur 1–7% der Frakturen [165].
- Es ist nicht ausreichend belegt, dass eine Hormontherapie bei gesunden Frauen die Frakturrate senken kann. Der Effekt kann als wahrscheinlich angenommen werden für Wirbelfrakturen.
- Eine Hormontherapie kann einen postmenopausalen Knochendichteverlust bei gesunden Frauen verhindern bzw. reduzieren für die Dauer der Hormoneinnahme.
- Eine niedrige Dosierung (0,3 mg konjugiertes Östrogen, 25 µg Östradiol transdermal) hat den gleichen Therapieeffekt wie die konventionelle Dosis.
- Der osteoprotektive Effekt von Gestagenen allein ist nicht gut dokumentiert; in Kombination mit Östrogenen haben Gestagene keinen Nachteil für die Knochendichte.
- Bei Frauen mit Osteoporose kann die Wirbelfrakturrate durch eine Hormontherapie gesenkt werden. Die Reduktion der Inzidenz von Hüftfrakturen und Unterarmfrakturen ist auch für Frauen mit Osteoporose nicht sicher belegt.
- Eine Hormontherapie kann bei Frauen mit Osteoporose den weiteren Knochendichteverlust reduzieren bzw. die Zunahme der Knochendichte fördern.
- Gesunde Frauen können durch risikoärmere Methoden als die Hormontherapie den postmenopausalen Knochendichteverlust reduzieren: durch Körpertraining und sorgsame Ernährung. Zusammen mit individuellen und differenzierten Interventionen sind diese Massnahmen bei älteren Menschen ebenfalls geeignet, das Frakturrisiko günstig zu beeinflussen im Sinne einer Sturzprophylaxe.
- Frauen mit manifester Osteoporose können durch eine Hormontherapie sowohl die Knochendichte steigern als auch das Wirbelfrakturrisiko reduzieren. Andere medikamentöse Massnahmen haben additiven Effekt und sind geeignet, die allgemeine Frakturhäufigkeit, Schmerzen und Immobilisierung zu verringern. Körpertraining und sorgsame Ernährung fördern den Heilungsprozess.
- Die Knochendichte ist kein Mass, das absolut positiv interpretierbar ist. Sie hat denselben prädiktiven Wert für das Frakturrisiko wie für das Mammakarzinomrisiko.

reduziert den Knochendichteverlust signifikant (RCT 1 Jahr) [176]. Aktives **Vitamin D_3 plus Kalzium** erhält die Knochenmasse signifikant besser und reduziert signifikant die Frakturrate im Vergleich zu alleiniger Kalziumgabe (Crossover-RCT 2 Jahre) [177]. Niedrig dosiertes **Kalzitriol** (0,25 µg) verringert den Knochenmasseverlust mehr als alleinige Kalziumgabe (RCT 1 Jahr) [178]. Durch die niedrige Dosierung konnte der kalziuretische Effekt des Kalzitriol reduziert werden. **Ipriflavone plus Kalzium** reduziert den Knochenmasseverlust signifikant gegenüber alleiniger Kalzium- plus Plazebo-Gabe (RCT 1 Jahr) [179].
Nachteil der Behandlung mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten, Kalzitoningabe und Biphosphonaten sind die höheren Kosten dieser 3 Behandlungsansätze [181].

III. Der postulierte Nutzen einer Hormontherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen

Primärpräventive Massnahmen

Einfluss einer Hormontherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die einzige kontrollierte randomisierte Studie, die zu der Frage der Kardioprotektion bei gesunden Frauen durchgeführt wurde, stammt aus dem Jahre 1979. Lila Nachtigall [182] randomisierte 168 postmenopausale Frauen: Eine Gruppe erhielt hochdosierte konjugierte Östrogene plus Gestagene, die andere Gruppe erhielt Plazebo. Sie konnte einen positiven Effekt der Therapie auf die Blutfette nachweisen, nicht aber auf die Herzinfarktrate. Durch die Selektion der Probandinnen und die geringe Fallzahl ist dieser Studie jedoch keine grosse Aussagekraft beizumessen.
Alle Beobachtungsstudien [183] wie prospektive Kohortenstudien, Fallkontrollstudien und alle darauf basierenden Metaanalysen [184, 185] können nicht als gesicherte Nachweismethoden gewertet werden, weil nachgewiesenermassen die Gruppe von Frauen, die Hormone einnehmen, sich in vielen Punkten von der Gruppe von Frauen, die keine Hormone einnehmen, unterscheidet, nicht nur in dem Punkt der Hormoneinnahme [186].
Aufstellungen der vorhandenen Beobachtungsstudien und des relativen Risikos, das sich aus ihnen berechnen lässt, finden sich zum Beispiel bei [187]. An dieser Stelle seien nur zwei grosse Studien herausgegriffen:
Die **Framingham-Heart-Studie** [188] untersuchte 1234 Frauen über 8 Jahre lang und fand mit einem relativen Risiko von 1,79 als einzige Kohortenstudie eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen unter Hormoneinnahme. Das Risiko war besonders hoch bei Raucherinnen. Bemerkenswert ist, dass die Hormonanwenderinnen dieser Studie weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren, also niedrigere Blutdruckwerte, niedrigeres Gewicht und niedrigere Cholesterinwerte aufwiesen als die Frauen, die keine Hormone einnahmen, so dass sich die deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nicht aus ihrem Gesundheitszustand erklären liess. Diese Studie war eine der Grundlagen, auf der zu diesem Zeitpunkt kardiovaskuläre Risikofaktoren wie hoher Blutdruck, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus zu Kontraindikationen für Hormongaben definiert wurden.
Aus der **Nurse's Health Study** lässt sich ein relatives Risiko von 0,45 (95% CI 0,34–0,60) für aktuelle Anwenderinnen errechnen sowie ein relatives Risiko von 0,90 (95% CI 0,76–1,07) für frühere Hormoneinnahme [189]. Die geringe kardiovaskuläre Mortalität der Hormonanwenderinnen stimmt überein mit dem bekannten Vorteil, den die Hormonanwenderinnen aufgrund ihres besseren allgemeinen Gesundheitszustands und Gesundheitsverhaltens gegenüber den Frauen haben, die keine Hormone einnehmen. Im Vergleich der Hormonanwenderinnen mit den Nichtanwenderinnen fand Grodstein eine geringere Herzinfarktrate in der Vorgeschichte, seltener Diabetes mellitus und weniger Raucherinnen unter den Hormonanwenderinnen. Sie nahmen auch häufiger Multivitaminpräparate, Vitamin E und Aspirin ein.
Die geringere Mortalität der Hormonanwenderinnen muss also nicht als Folge, sondern kann auch als Bedingung der Hormonbehandlung gesehen werden. Elizabeth Barrett-Connor schätzt die durch das Selektions-Bias bedingte Verbesserung der Überlebensrate bei Hormonanwenderinnen in allen Kohortenstudien auf mindestens 35% (Barett-Connor in [190]).
Abgesehen von den oben erwähnten Confounders muss berücksichtigt werden, dass in die früheren Studien (etwa vor 1980) überwiegend alleinige Östrogenbehandlungen eingingen.
Die Verbesserung des Lipidprofils durch Östrogentherapie. Es ist ein Trugschluss, dass die Menopause mit den abfallenden Östrogenspiegeln ursächlich für die Blutfettveränderungen und die zunehmende kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Frauen nach der Me-

nopause verantwortlich ist. Er führt über ein hypothetisches pathogenetisches Konzept zu falschen therapeutischen Schlüssen, denn de facto spielen die endogenen Östrogenspiegel kaum eine Rolle im Vergleich zu anderen Risikofaktoren (Alter, Body-mass-Index, Rauchen) kardiovaskulärer Erkrankungen [191].
Dass eine postmenopausale Östrogentherapie jedoch überwiegend positive Auswirkungen auf das Lipidprofil hat, ist gut dokumentiert. Ob und in welchem Ausmass sie auf diesem Wege die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beeinflussen, bleibt spekulativ.
Wichtige Ergebnisse über den Einfluss verschiedener Östrogene und ihrer Applikationsart sowie der verschiedenen Gestagenen brachte die PEPI-Studie 1995 [192, 193].
Eine Veränderung der Blutfettspiegel, die unabhängig von der Applikationsart und vom Gestagenszusatz durchgängig nachgewiesen wird, ist die Senkung des LDL-Cholesterins [193–196]. Das Gesamtcholesterin kann durch eine Hormontherapie nicht durchgängig abgesenkt werden. Häufiger wird die Senkung des Cholesterinspiegels beobachtet unter alleiniger Östrogenbehandlung und bei peroraler Gabe konjugierter Östrogene [192–194, 197, 198].
Regelmässig führt jedoch die Gabe von konjugierten Östrogenen auch zu einem unerwünschten Anstieg der Triglyzeride [194–196]. Die in ihnen enthaltenen equinen Östrogene und der hohe Östronanteil sollen in der Leber den Triglyzeridanstieg wie auch die Proteinsynthese stärker stimulieren als Östradiol allein. Dadurch werden auch die unter konjugierten Östrogenen zu beobachtenden Veränderungen der Gerinnungsfaktoren erklärbar, die unter transdermaler Gabe kaum oder gar nicht ausgeprägt sind. Auch der Triglyzeridanstieg tritt in der Regel nicht – oder nicht so stark – auf unter perkutaner Östrogenapplikation [199, 200].
Der Effekt, dem die grösste Bedeutung in bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zugesprochen wird, ist der Anstieg des HDL-Cholesterins bzw. des HDL/LDL-Quotientien als günstigen Prognosefaktor. Bush betont die Bedeutung des HDL gegenüber dem VDL gerade in der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Frauen im Unterschied zu Männern [198]. Der HDL-Anstieg tritt regelmässig auf unter oraler Gabe von Östradiol oder konjugierten Östrogenen [195, 201]. Er ist geringer ausgeprägt oder nicht nachweisbar unter transdermaler Behandlung [194].
Der HDL-Anstieg wird durch Gestagenzugabe reduziert oder vollständig aufgehoben [192, 197, 199, 201–203]. Mikronisiertes Progesteron hebt den günstigen Östrogeneffekt auf den HDL-Spiegel am wenigsten auf [192].
Wie bei der Knochendichte hält der positive Effekt der Östrogene auf die Blutfette nur solange an, wie die Hormone eingenommen werden.
Letztlich handelt es sich bei den Blutfetten und vergleichbaren Messwerten (Blutdruck, Gefässweite und Dopplerruntersuchungsergebnisse, Belastungs-EKG, Kohlenhydratstoffwechsel-Parameter, Gerinnungsfaktoren, kardiovaskuläre Prognosefaktoren wie Lipoprotein (a), Endothelin-1, Homozystein) um Surrogat-Parameter, deren Wert für den Einfluss der Hormone auf die kardiovaskuläre Gesundheit solange spekulativ bleibt, als nicht tatsächlich bewiesen ist, ob eine Hormontherapie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senken kann. Bewiesen ist jedoch, dass eine Hormontherapie durch das erhöhte Thrombose-/Embolie-Risiko nachteilige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit haben kann (s.u.).

Sekundärpräventive Massnahmen

Der Einfluss einer Hormontherapie auf die Morbidität und Mortalität bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen. Die erste prospektive randomisierte Studie, die zur Sekundärprophylaxe durchgeführt wurde, ist das «Coronary Drug»-Projekt [204]. Männer nach Herzinfarkt im Alter zwischen 30 und 65 Jahren bekamen eine hochdosierte Östrogentherapie (2,5 bzw. 5,0 mg konjugierte Östrogene). Die Studie musste wegen unerwünschter Auswirkungen abgebrochen werden: Neben einer Absenkung des Cholesterinspiegels war es zu einer Zunahme von Herzinfarkten um 100%, von Lungenembolien um 300% und einer Letalität von knapp 20% gekommen.
Von Koronarangiographie-Studien [205–209] erhoffte man sich die Beweisführung der direkten vasodilatatorischen Wirkung der Östrogene und ihres Nutzens für die kardiovaskuläre Gesundheit. Sie sind – abgesehen von ihrer methodisch eingeschränkten Aussagekraft – durch die HERS-Studie in ihrer Bedeutung sehr in den Hintergrund getreten. Eine neue Koronarangiographie-Studie (ERA) nach randomisiertem Design läuft gerade an [210] und lässt auf ergänzende Aussagen hoffen.
HERS [115] ist der einzige aktuelle RCT, welcher gesicherte Aussagen zur Hormontherapie und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zulässt. Es wurden von 1994 bis 1998 2763 Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen in eine Hormongruppe (0,625 mg konjugierte Östrogene + 2,5 mg MPA Medroxyprogesteronacetat) und eine Plazebogruppe randomisiert. Ein signifikanter Unterschied der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen beiden Gruppen war nicht nachweisbar. Die Mortalität an koronaren Herzerkrankungen war in der Hormongruppe sogar leicht, aber nicht signifikant erhöht (71 von 1380 ge-

genüber 58 von 1382, p = 0,23). Die Aufschlüsselung der kardiovaskulären Ereignisse im Verlaufe der Beobachtungszeit ergab eine gleichbleibende Häufigkeit in der Plazebogruppe (28 im 1. Jahr, 34 im 4. bzw. 5. Jahr), während in der Hormongruppe eine auffällige Häufung im 1. Jahr [57] und ein Absinken im weiteren Verlauf (33 im 4. bzw. 5 Jahr) stattfand.
Denselben Effekt hat Hemminki [211] schon beobachtet, als sie klinische Hormontherapiestudien zu den verschiedensten Fragestellungen im Hinblick auf die Drop-out-Quote und deren Gründe analysierte. Sie fand heraus, dass kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse der häufigste Grund waren, die Frauen aus den Studien herauszunehmen, und weiterhin, dass diese Ereignisse am häufigsten in den ersten vier Therapiemonaten eintraten.
Zu genau denselben Ergebnissen kommt HERS: In den ersten 4 Monaten bzw. ausdehnbar auf die ersten 8 Monate kommt es zu einer deutlich höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen als in der Plazebogruppe. Danach nivelliert sich der Unterschied. Bush [212] vermutet sogar, dass bei Langzeiteinnahme das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse unter das der Plazebogruppe absinken könnte. Eine langjährige Hormoneinnahme bei vorerkrankten Frauen könnte also gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko in den ersten Einnahmemonaten und einem Nutzen für die langfristige Einnahme verbunden sein. Insofern eröffnet die Studie mehr Fragen, als sie beantwortet.
Auf jeden Fall mahnen die Ergebnisse von HERS zur Vorsicht. Die in den letzten Jahren vielfach euphorisch durchgeführten Hormonbehandlungen auch bei kardiovaskulär vorerkrankten Frauen ist nach dem Ergebnis von HERS heute ausserhalb von kontrollierten Studien ethisch nicht mehr vertretbar, da womöglich mehr Frauen durch die Behandlung Schaden nehmen als profitieren werden. Auf die in diesem Zusammenhang zweifelsfrei nachgewiesene signifikant erhöhte Rate an Thromboembolie-Erkrankungen (p = 0,002) wird im Zusammenhang mit dem potentiellen Schaden eingegangen.
Derzeit beschäftigen sich Forscher/innen verstärkt damit, wie sich das Pro/Anti-Koagulations- und Pro/Anti-Fibrinolyse-Gleichgewicht unter einer Hormonbehandlung verändert [213–215].

Quintessenz

- Der Einfluss einer langfristigen Hormontherapie bei gesunden Frauen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist – abgesehen von einem erhöhten Thrombose-/Embolie-Risiko (s.u.) – unbekannt.
- Es ist zur Zeit noch davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen für Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen mehr Nachteile hat als Vorteile, insbesondere in den ersten 4–8 Einnahmemonaten (HERS [115, 216]).
- Nicht-synthetische Östrogene führen bei gesunden Frauen häufig zu einer Verbesserung des Lipidprofils (HDL-Anstieg, LDL- und Gesamtcholesterinabfall).
- Welche Bedeutung die Veränderungen der Blutfette und anderer Surrogatparameter unter Östrogentherapie für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesunder Frauen haben, ist unbekannt.

IV. Der postulierte Nutzen einer Hormontherapie bei anderen Erkrankungen

Alzheimer-Krankheit

Viele Themen sind als Schlagzeilen durch die Presse gegangen, ohne dass es eine wissenschaftliche Basis dafür gab. So werden aus Hypothesenbildungen, die zum Beispiel Ergebnis von tierexperimentellen Studien oder klinischen Beobachtungen sind, «Wahrheiten», die sich in den Köpfen von Frauen und ihren ÄrztInnen einprägen und falsche oder überzogenen Erwartungen an eine Hormontherapie knüpfen.
Dazu gehört die vielzitierte Annahme, dass Östrogene hirnorganische Abbauprozesse verhindern oder hinausschieben können, allem voran die Alzheimer-Krankheit. Es gibt keine Studie, die den Zusammenhang belegen könnte. Grosse [217, 218] und kleine [219] Beobachtungsstudien, die in der Analyse einer Bevölkerungsgruppe in der Gruppe von Hormonanwenderinnen eine geringere Inzidenz von Alzheimer-Krankheit finden als in einer Gruppe von Nicht-Anwenderinnen, bergen den bereits beschriebenen Selektionsbias in sich. Es liegen auch repräsentative Bevölkerungsstudien vor, die keinen Zusammenhang zwischen Hormoneinnahme und Alzheimer-Erkrankung ermitteln können [220].
Eine Östrogentherapie kann den Verlauf der Alzheimer-Krankheit nicht günstig beeinflussen: Die Arbeitsgruppe um Paganini-Hill fand in einem RCT mit 42 Frauen [221], dass innerhalb eines kurzen Beobachtungszeitraums von 4 Monaten keine Verbesserung der Alzheimer-

Symptomatik im Vergleich zur Plazebogruppe beobachtet werden konnte. Weitere Untersuchungen sind nicht randomisiert und nicht Plazebo-kontrolliert.

Schlaganfall

Es gibt widersprüchliche Ergebnisse über die Häufigkeit von Schlaganfällen bei Hormonanwenderinnen im Vergleich zu Frauen ohne Hormontherapie. Paganini-Hill [222] und eine Metaanalyse von Oger [223] finden ein erhöhtes Risiko für Hormonanwenderinnen, Thomson [224] findet kein erhöhtes Risiko. Eine Metaanalyse von Paganini-Hill zeigt keinen Effekt einer Hormontherapie auf die Schlaganfallhäufigkeit [225].
In der HERS-Studie (Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen) wird in der Hormongruppe eine leicht, aber nicht signifikant erhöhte (p = 0,40) Schlaganfallhäufigkeit gefunden als in der Plazebogruppe [115].

Kolorektale Karzinome

Der Zusammenhang zwischen Hormonen und kolorektalen Karzinomen ist noch ungenügend erforscht [226]. Kolorektale Karzinome sind nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebsart von Frauen in der westlichen Welt. Als Risikofaktoren gelten Polypen und familiäre Disposition. Es gibt Korrelationen zur Ernährungsweise, insbesondere zu fettreicher Ernährung. Kolorektale Karzinome sollen bei Frauen mit Brust-, Endometrium- und Ovarialkarzinomen häufiger vorkommen [227]. Das weist auf eine Korrelation zwischen kolorektalen Karzinomen und Östrogen-abhängigen Tumoren hin und somit auf ähnliche Risikofaktoren.
Studienergebnisse über den Einfluss einer Hormontherapie sind widersprüchlich: Eine Studie findet eine Risikoreduktion durch Hormoneinnahme [228]; zwei Metaanalysen [229, 230] bestätigen diese Annahme und eine andere bestätigt sie nicht [231]. Die Ergebnisse der aktuell laufenden Women's Health Initiative [202] bleiben abzuwarten.

V. Der potentielle Schaden einer Hormontherapie

Das Risiko für eine Endometriumhyperplasie und ein Endometriumkarzinom

Ein RCT, welcher das Risiko eines Endometriumkarzinoms durch Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie Zeit- und Dosis-abhängig quantifiziert, liegt nicht vor. Die PEPI-Studie [232] hat zwar ein randomisiertes Design, sie ist aber mit einer Laufzeit von 3 Jahren kaum geeignet, das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu erfassen. Sie vergleicht die Gabe von Plazebo mit Östrogenen allein (0,625 mg konjugierte Östrogene) sowie drei verschiedene Formen von Östrogenen und zyklischem Gestagenzusatz: 0,625 mg konjugierte Östrogene + 10 mg MPA 12 Tage, 0,625 mg konjugierte Östrogene + 2,5 mg MPA 12 Tage, 0,625 mg konjugierte Östrogene + 200 mg mikronisiertem Progesteron. Unter alleiniger Östrogeneinnahme lag die Häufigkeit einer Endometriumhyperplasie bei 27,7% vs. 0,8% unter Plazebo. Unter kombinierter Therapie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und zur Plazebogabe (p = 0,16). Unter alleiniger Östrogentherapie wurden häufiger Biopsien (66,4% vs. 8,4%) und Kürettagen (17,6% vs. 0,8%) nötig als bei Plazeboeinnahme. Von den 596 Frauen der Studie entwickelte eine unter Plazeboeinnahme ein Endometriumkarzinom.

Metaanalysen der Cochrane Library. Grady 1995 [233] evaluiert die vorhandenen Fallkontrollstudien und Kohortenstudien. Sie kommt zu folgenden Resultaten:

- Alleinige Östrogenbehandlung führt zu mehr als einer Verdopplung des Risikos für ein Endometriumkarzinom. Das relative Risiko beträgt 2,3 (95% CI 2,1–2,5) für Frauen, die Östrogene einnehmen im Vergleich zu Frauen ohne Hormonbehandlung.
- Das Risiko steigt mit der Dosis und mit der Einnahmedauer. Bei 0,625 mg unkonjugierten Östrogenen liegt das relative Risiko bei 3,3, während es bei 1,25 mg unkonjugierten Östrogenen bei 5,8 liegt. Eine mehr als 10jährige Einnahme von Östrogenen ist mit einem relativen Risiko von 9,5 (95% CI 7,4–12,3) verbunden.
- Das Mortalitätsrisiko ist ebenfalls erhöht. Aber es konnten nur 4 Studien ausgewertet werden, und es ergab sich eine breite Vertrauensgrenze: RR 2,7, 95% CI 0,9–8,0.
- Konjugierte Östrogene sind mit einem signifikant höheren (RR 2,5, 95% CI 2,1–2,9) Endometriumkarzinomrisiko assoziiert als synthetische Östrogene (RR 1,3, 95% 1,1–1,6).

- Das Risiko nimmt mit der Zeit nach der letzten Einnahme ab, ab 5 Jahre nach dem Absetzen konjugierter Östrogene beträgt das relative Risiko 2,3 (95% CI 1,8–3,1).
- Unterbrochene Einnahme trägt das gleiche Risiko wie tägliche Einnahme.
- Das Risiko für nicht-invasive Neoplasien war am stärksten erhöht, aber auch das Risiko für fortgeschrittene Karzinome und das Mortalitätsrisiko sind erhöht.

Lethaby [234] erfasst 18 RCTs, die zu verschiedenen Fragestellungen in Verbindung mit einer Hormontherapie konzipiert waren, unter dem Aspekt von irregulären Blutungen und Endometriumhyperplasie:

- Alleinige oder hochdosierte Östrogentherapie ist mit einem Anstieg der Hyperplasierate verbunden, die mit der Behandlungsdauer zunimmt. Das Risiko (odds rate) liegt nach 6 Monaten bei 5,4 (1,3–20,9) und nach 3 Jahren bei 16,0 (9,3–27,5).
- Sequentielle oder kontinuierliche Gestagenzugabe reduzierte das Risiko für Hyperplasie (OR 3,7 für Sequenztherapie und 6,0 für kontinuierliche Therapie). Bei Langzeittherapie ist das Risiko für eine Hyperplasie bei kontinuierlicher Gestagengabe geringer (OR 0,3, 95% CI 0,1–0,97) als bei sequentieller Therapie.
- Das Risiko für Endometriumhyperplasie ist grösser, wenn Gestagene in grossen Intervallen (alle 3 Monate) gegeben wurden statt monatlich.
- Das Risiko für irreguläre Blutungen ist höher unter kontinuierlicher Therapie als unter Sequenztherapie (OR 2,3, 95% CI 2,1–2,5).
- Das Endometriumkarzinomrisiko ist in dem begrenzten Zeitraum von 3 Jahren nicht erhöht.

Es ist epidemiologisch nicht abgesichert, inwieweit sehr niedrig dosierte Gestagenzugaben, Progesteron oder andere Applikationsformen von Gestagenen/Progesteron (vaginal, nasal, intramuskulär, intrauterin) die Entwicklung von Endometriumkarzinomen vermeiden können (Analyse der «Cochrane Library» geplant).
Auch wenn die Daten über das Endometriumkarzinomrisiko unter Hormontherapie überwiegend aus Fallkontrollstudien und Kohortenstudien stammen, sind die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen so konsistent, dass wir sie als gesichert betrachten müssen und pathogenetische Zusammenhänge angenommen werden können.
In der Diagnostik der Endometriumhyperplasie und des Endometriumkarzinoms steht mit der endovaginalen Sonographie eine Methode mit hoher Sensitivität zur Verfügung, die einen Teil der Endometriumbiopsie überflüssig macht. Die Arbeitsgruppe um Grady [235] wertete 1998 35 Studien aus, die Frauen mit postmenopausalen Blutungen vaginalsonographisch untersucht hatten vor histologischer Abklärung. Asymptomatische Frauen, Frauen unter Tamoxifen und Frauen mit bekannten pathologischen intrauterinen Veränderungen wurden ausgeschlossen.
Die durchschnittliche normale Endometriumdicke betrug 4 Millimeter, bei Endometriumpolyp 10 Millimeter, bei Hyperplasie 14 Millimeter, bei Karzinom 20 Millimeter. Spezifität und Sensitivität der Untersuchung veränderten sich mit der Festlegung des Schwellenwertes der Endometriumdicke. Für Frauen ohne Hormontherapie hatte die Vorhersage für eine Endometriumerkrankung bei einem Schwellenwert von 5 Millimeter Endometriumdicke eine Sensitivität von 95% (95% CI 93–97%) und eine Spezifität von 92% (95% CI 90–94%). Für Frauen unter Hormontherapie war die Sensitivität geringer als 91% (95% CI 89–93%) und die Spezifität von 77% deutlich geringer (95% CI 75–79%).

Das Risiko für Thrombose und Emboliekrankheiten

Die «gematchte» Fallkontrollstudie von Daly aus dem Jahre 1996 [236] zeigt alarmierende Ergebnisse bezüglich des Thrombose-Embolie-Risikos bei Hormonanwenderinnen. Die Forschungsgruppe untersuchte eine Gruppe von Frauen, die mit einer Thrombose-/Embolie-Erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, und verglich sie mit einer nach Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erkrankung und Herkunftsgebiet «gematchten» Kontrollgruppe. Zusätzlich rekrutierten sie retrospektiv eine weitere Thrombose-/Embolie-Erkrankungsgruppe sowie in gleicher Weise eine «gematchte» Kontrollgruppe. In ausführlichen Interviews wurden zahlreiche Merkmale erfragt inklusive gynäkologischer Vorgeschichte und Medikamenteneinnahme. Ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal war die laufende Hormonbehandlung. Die Thrombose-/Embolie-Inzidenz lag in der Hormongruppe bei 44% und in der von Frauen ohne Hormoneinnahme bei 24%. Frühere Hormoneinnahme hatte keinen

Einfluss, hingegen war der kürzliche Einnahmebeginn mit einem besonders hohen Risiko assoziiert.
Etwa zeitgleich fanden zwei weitere Studien [236, 237] dieselben Risikoerhöhungen für Hormonanwenderinnen, so dass der Effekt als gesichert gelten kann. Bei der Studie von Jick handelt es sich ebenfalls um eine «matched controll»-Studie, bei der nicht nur ein 3faches Risiko für eine Thrombose-/Embolie-Krankheit für aktuelle Hormonanwenderinnen errechnet wurde, sondern auch eine eindeutige Dosisabhängigkeit des Effektes. Grodstein [238] fand in einer prospektiven Querschnittstudie ebenfalls eine 2,1fach erhöhte Inzidenz von Thrombose-/Embolie-Krankheiten unter Anwenderinnen einer postmenopausalen Hormontherapie gegenüber Frauen, die keine Hormone einnahmen. Die Inzidenz lag damit in einer ähnlichen Grössenordnung wie unter der Einnahme von Ovulationshemmern (2,2faches Risiko), wobei die Gruppe der Frauen dieser Studie, die Ovulationshemmer einnahmen, aber zu klein war, um repräsentative Aussagen machen zu können.
Hemminki [211] analysierte 23 randomisierte Studien, in denen eine Hormontherapie (Östrogene oder Östrogene/Gestagene) unter Studienbedingungen begleitet wurden, zum Beispiel, um verschiedene Hormonpräparate oder Hormondosierungen zu untersuchen, sofern eine Plazebo-Kontrollgruppe vorhanden war. Sie erfasste alle kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignisse, die in den Studien vermerkt waren, und stellte fest, dass unter Hormoneinnahme signifikant häufiger kardiovaskuläre wie auch thromboembolische Ereignisse auftraten als in der Kontrollgruppe.
Hemminki zieht aus ihrer Untersuchung 3 Schlüsse:

- Die Ergebnisse dieser gepoolten Daten unterstützen nicht die Annahme, dass eine postmenopausale Hormontherapie kardiovaskuläre Ereignisse verhindert.
- Diese Ergebnisse betreffen nur die kurzfristigen Effekte postmenopausaler Hormontherapie; langfristige Auswirkungen könnten anders aussehen.
- Es gibt Hunderte von Studien, welche die Auswirkungen von Hormonen auf verschiedene physiologische Phänomene, Laborwerte, Osteoporose, Symptome oder unterschiedliche Gesundheitsprobleme untersuchen, aber nur sehr wenige berichten über unerwünschte Wirkungen. Kleine Studien wären nützlich, um unerwünschte Wirkungen zu untersuchen, wenn systematischer über sie berichtet würde. *(Übersetzung durch die Autorin)*

Hemminkis Ergebnisse stimmen mit der Auswertung der HERS-Studie [115] überein, in der die Effekte einer Hormontherapie auf Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen analysiert wurden.
Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse in der HERS-Studie [115, 216]:

	Östrogen/Gestagen (n = 1380)	Plazebo (n = 1383)	p-Wert
Thrombo-embolie	34	12	0,002

Weder die Häufigkeit noch die behandlungsbedingte Zunahme thromboembolischer Ereignisse ist auf gesunde Frauen übertragbar. Grady zeigt [216], dass das Thrombose-/Embolie-Risiko für Frauen unter Hormontherapie besonders hoch ist nach Beinbrüchen, bei Krebskrankheit, 3 Monate nach operativen Eingriffen und bei Hospitalisierung. Es ist reduzierbar durch Aspirin- und Statin-Einnahme.
Die Forscherin weist darauf hin, mit welcher Zurückhaltung heute die Indikation zu einer Hormontherapie bei Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen gestellt werden muss, da die NNTH (number needed to treat for harm) nur bei 265 (157–692) liegt.

Das Risiko für Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen

Frauen, die konjugierte Östrogene einnehmen, haben ein höheres Risiko für Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege. Grady berechnete 1992 [185] in ihrer Metaanalyse ein 2fach erhöhtes Risiko. Grodstein [239] fand in der Nurses Health Study, dass Anwenderinnen von konjugierten Östrogenen 2,5mal häufiger an der Gallenblase operiert werden als Nicht-Anwenderinnen.
Häufigkeit von Gallenblasenerkrankungen in der HERS-Studie [115]:

	Östrogen/ Gestagen-Therapie	Plazebo (n = 1380)	p-Wert (n = 1383)
Gallenblasen-erkrankungen	84	62	0,05

Die Berechnung der Häufigkeit von Gallenblasenerkrankungen war nicht das Hauptziel der HERS-Studie, in die nur Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eingingen. Ein annähernder Rückschluss auf die Häufigkeit von Gallenwegserkrankungen bei gesunden Frauen dürfte zulässig sein.
Vom pathogenetischen Verständis her sollte bei der transdermalen Applikationsart das Risiko für Gallenwegserkrankungen kleiner sein. Randomisierte Studien, die das belegen, stehen jedoch aus.

Brustkrebsrisiko

Seit der Veröffentlichung der Nurses Health Study 1995 [240] ist sowohl die Fach- als auch die Laienöffentlichkeit sensibel geworden für ein durch Hormontherapie möglicherweise erhöhtes Brustkrebsrisiko, zumal Brustkrebs zur häufigsten Krebsart in westlichen Ländern angestiegen ist und weltweit eine Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen ist [241].

Vor diesem Hintergrund wird verständlich, dass selbst geringe Einflussfaktoren auf die Brustkrebshäufigkeit sorgfältig untersucht werden müssen. Bereits geringe Schwankungen der Inzidenz um wenige Prozentpunkte betreffen Hundertausende von Frauen und sind daher sehr bedeutsam.

Östrogene wurden seit den 30er Jahren als Therapeutika angewandt. Seit dem Beginn der zunehmenden Verbreitung von Hormonbehandlung in den 60er Jahren gab es immer wieder tierexperimentelle und epidemiologische Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Hormonbehandlung prüften. 1976 wurde ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Endometriumkarzinomen und der Einnahme von unkonjugierten Östrogenen ohne Gestagenzusatz beobachtet [242], was zur Folge hatte, dass auch dem Zusammenhang von Brustkrebs und Hormongaben verstärkt Beachtung gegeben wurde.

Um es vorweg zu nehmen: Die Frage nach dem Kausalzusammenhang zwischen Hormongabe und Mammakarzinomrisiko kann auch heute noch nicht klar beantwortet werden. Dennoch deutet die Summe der Ergebnisse aus Nicht-RCT-Studien auf einen Risikoanstieg hin, so dass Vorsicht und Individualisierung bei Empfehlungen zur Hormontherapie erforderlich geworden sind.

Dass verschiedene Studien zu inkonsistenten Ergebnissen gekommen sind, ist z.T. Folge von unterschiedlichen Selektionskriterien: So wurden Frauen unterschiedlichen Menopausenstatus, unterschiedlichen Menopausentyps, unterschiedlicher familiärer Belastung in die Studien einbezogen; es wurden unterschiedliche Hormonpräparate, unterschiedliche Dosierungen und Einnahmedauer, unterschiedlicher Zeitabstand zur letzten Hormoneinnahme ebenso in die Studien aufgenommen wie unterschiedliche Gestagenzusätze und deren Einnahmedauer. Auch wurden verschiedene Studiendesigns angewandt, z.B. Fallkontrollstudien und Kohortenstudien; die Frauen wurden aus klinischen Zusammenhängen oder per Telefonbuch aus der Gesamtbevölkerung rekrutiert, es wurden Patientinnenangaben oder Fachberichte verwendet. Schliesslich fanden auch die histologischen Befunde unterschiedliche Beachtung: In manchen Studien wurde auf histologische Absicherung vollständig verzichtet, während andere zwischen invasiven Karzinomen und In-situ-Karzinomen differenzierten [243].

Schairer [243] fand ein grösseres Risiko für In-situ-Karzinome. Bei Risch [244] war das relative Risiko niedriger unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie (RR = 0,93). Colditz fand ein hohes relatives Risiko (RR = 1,7) bei Frauen zwischen 60 und 64 Jahren, die länger als 5 Jahre lang Hormone eingenommen hatten [245, 246]. Schuurman berechnet aus der «Netherlands Cohort Study» [247] ein besonders hohes Risiko für Frauen nach operativer Menopause (RR = 1,7).

Die wichtigsten Metaanalysen der letzten Jahre [245, 248–250] zeigen folgende Faktoren auf, die den Zusammenhang zwischen Hormontherapie und Brustkrebs beeinflussen [251]:

Steinberg [248] fand kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bis zu einer Einnahmedauer von 5 Jahren. Nach 15 Jahren Einnahme war das Risiko gegenüber der Kontrollgruppe um 30% erhöht (OR 1,3). Steinberg hatte Studien mit prämenopausalen Frauen und Studien mit Östradiol-Einnahme miteinbezogen. Diese Studien sind durch ein höheres Risiko gekennzeichnet.

Dupont und Page [249] nahmen keine prämenopausalen Frauen in ihre Studien auf. Sie untersuchten besonders die Art, die Dauer und die Dosierung der Behandlung. Sie fanden ein leicht erhöhtes Risiko für niedrig dosierte Behandlungen (0,625 mg/Tag oder weniger konjugierte Östrogene) (OR 1,08). Bei höherer Dosierung und längerer Dauer der Einnahme waren die Ergebnisse inkonsistent, liessen aber ein zunehmendes Risiko vermuten.

Sillero-Arenas et al. [250] kamen zu ganz ähnlichen Schlüssen. Für aktuelle Anwenderinnen fanden sie ein erhöhtes Risiko (OR 1,23), besonders für Frauen mit natürlicher Menopause (OR 1,63). Sie fanden kein höheres Risiko durch Gestagenzusatz, aber auch keine geringeres.

Colditz et al. [245] fanden ebenfalls ein erhöhtes Risiko unter aktuellen Anwenderinnen von RR = 1,4. In europäischen Studien fanden sie ein höheres Risiko als in amerikanischen Untersuchungen.

Eine besondere Bedeutung hat die Nurses Health Study aus dem Jahre 1995 [240]. Colditz et al. beobachteten 69 568 Frauen über 10 Jahre. Aktuelle Hormonanwenderinnen zwischen 60 und 64 Jahren, die 5 Jahre lang Hormone eingenommen hatten, wiesen ein erhöhtes Risiko auf (RR 1,7, 95% CI 1,34–2,18). Für Frauen, die früher Hormone eingenommen hatten, blieb ein erhöhtes Risiko etwa zwei Jahre lang bestehen (RR 1,44, 95% CI 0,99–2,08).

Viele Autorinnen/Autoren gehen ohne wissenschaftliche Veranlassung davon aus, dass es sich beim erhöhten Mammkarzinomrisiko

unter Hormontherapie um eine diagnostische Verzerrung handelt, weil diese Frauen unter engmaschiger ärztliche Kontrolle waren. Die Colditz-Studie [3] zeigt aber, dass es sich um eine echte Zunahme auch fataler Mammakarzinomverläufe handelt, denn sie fand auch eine erhöhte Brustkrebsmortalität für Frauen, die 5 oder mehr Jahre lang Hormone einnahmen (RR 1,45, 95% CI 1,01–2,09). Die Kombination mit Gestagenen führte zu keiner Veränderung des Risikos.

Die Zeit-Dosis-Beziehung ist ein Indiz gegen einen Verzerrungseffekt und für einen Kausalzusammenhang zwischen Hormontherapie und Mammakarzinomrisiko.

Das Ergebnis der erhöhten Mammakarzinommortalität bei Hormonanwenderinnen in der Nurses' Health Study ist besonders bedeutsam [3]. Denn alle Mortalitäten waren in dieser Studie bei den Hormonanwenderinnen erniedrigt, auch die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Es gab lediglich zwei Todesursachen, die bei den Hormonanwenderinnen häufiger vorkamen als bei den Frauen, die keine Hormone nahmen: hormonabhängige Tumoren und Suizid. Auf eine mögliche Erklärung für letzteres wurde oben bereits eingegangen.

Die Verbesserung der Gesamtmortalität bei Hormonanwenderinnen ist – wie oben ausgeführt – im wesentlichen auf Selbstselektionseffekte (Verzerrungsfaktor) zurückzuführen, die mit dem besseren allgemeinen Gesundheitszustand und mit dem besseren Gesundheitsverhalten der Hormonanwenderinnen zu tun haben. Die erhöhte Mammakarzinommortalität ist angesichts der insgesamt besseren Gesamtmortalität besonders beunruhigend. Hätte der insgesamt bessere Gesundheitszustand dieser Frauen nicht eher zu einer reduzierten Mortalität der Brustkrebserkrankung führen müssen, wie es auch bei den anderen Todesursachen zu beobachten war?

Wir können also bei der Risikoerhöhung für das Mammakarzinom nicht davon ausgehen, dass es sich um einen Verzerrungseffekt handelt, zumal eine biologische und experimentelle Plausibilität gegeben ist. Wir müssen im Gegenteil davon ausgehen, dass durch die bekannten Confounder die Gesamtmortalität der Hormonanwenderinnen um 30% niedriger liegen müsste (also 70%). Die Mammakarzinommortalität liegt mit einem relativen Risiko von 1,4 dann um 100% über der Gesamtmortalität!

Eine aktuelle «matched control»-Studie [252] (n = 1897, c = 1637) analysiert den Einfluss von Gestagenzusatz zur Östrogenbehandlung. Abgesehen davon, dass sie eine Risikoerhöhung um 10% für jede Fünf-Jahres-Einnahme einer Hormontherapie (OR(5) 1,1, 95% CI 1,02–1,18) errechnen, finden sie ein signifikant höheres Risiko für eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie (OR(5) 1,24, 95% CI 1,07–1,45) im Vergleich zu einer alleinigen Östrogentherapie (OR(5) 1,06, 95% CI 0,97–1,15). Nicht signifikant ist hingegen der Unterschied zwischen einer Sequenz- (OR(5) 1,38, 95% CI 1,13–1,68) und einer kontinuierlichen (OR(5) 1,09, 95% CI 0,88–1,35) Kombinationstherapie. Diese Studie bietet erstmalig eine wissenschaftliche Grundlage für praktische Therapieentscheidungen.

Annähernd vergleichbare Werte errechnete Schairer [253] aus den Follow-up-Daten einer grossen multizentrischen amerikanischen Kohortenstudie zwischen 1980 und 1995 mit 46 355 Teilnehmerinnen, von welchen 2082 Frauen an Brustkrebs erkrankt waren. Erstens war das Risiko unter Kombinationstherapie (RR 1,4, 95% CI 1,0–1,8) grösser als unter Östrogenen allein (RR 1,2, 95% CI 1,0–1,4); zweitens nahm das Brustkrebsrisiko mit der Dauer der Hormoneinnahme zu, und zwar wiederum stärker unter Kombinationstherapie (Risikoanstieg pro Jahr der Einnahme RR 0,08, 95% CI 0,02–0,16) als unter Östrogentherapie alleine (Risikoanstieg pro Jahr der Einnahme RR 0,01, 95% CI 0,003–0,002).

Auf individuelle und allgemeine (Umwelt-)Risikofaktoren, protektive Faktoren im Zusammenhang mit reproduktiven Merkmalen sowie auf die Risikobewertung im Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese kann hier nicht näher eingegangen werden. Zahlenmässig mag diesen Faktoren eine grössere Bedeutung zukommen als der Risikomodifikation durch eine Hormontherapie bzw. durch den Unterschied zwischen Östrogenen alleine und einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie. Im Unterschied zu diesen Faktoren ist die Hormontherapie jedoch eine freiwillige Ent-

Quintessenz

Folgende Hypothesen bedürfen eines Nachweises bzw. eines Ausschlusses:

- Das Risiko für «ever-user» (Frauen, die jemals Hormone eingenommen haben) ist nicht oder nur unwesentlich erhöht [240, 248, 249, 254, 255].
- Das Risiko für Frauen, die aktuell und kurzfristig Hormone einnehmen, ist kaum oder leicht erhöht [240, 254, 255].
- Das Brustkrebsrisiko steigt mit der Einnahmedauer an [240, 248, 256, 257]. Das mittlere relative Risiko bei langer Einnahmedauer (5–15 Jahre) der genannten Studien liegt etwa bei 1,4.
- Über unterschiedliche Risiken verschiedener Östrogenzubereitungen lässt sich keine Aussage machen. Über die Auswirkungen von Gestagenzusätzen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.
- Es ist hypothetisch möglich, dass sich eine Verdopplung des Risikos, durch eine langjährige Hormonbehandlung an Brustkrebs zu sterben, erweisen wird.

scheidung, die in ganz anderer Weise durch Frauen selbst zu beeinflussen ist.
Aus diesem Grund haben Frauen ein Recht auf Information über den Stand des Wissens. Eine Informationspolitik, die auf patriarchal-autoritären Prinzipien basiert («Wir wollen die Frauen doch nicht unnötig beunruhigen!») und Frauen entmündigt, ist unethisch. «Informed consent» bedeutet in diesem Zusammenhang deutlich zu machen, wie ungeklärt das Risiko tatsächlich ist.

Ovarialkarzinom

Während die Einnahme von Ovulationshemmern das Risiko für Ovarialkarzinome senkt, ergab eine prospektive Kohortenstudie [258] über 7 Jahre mit 240 073 Frauen, dass die Inzidenz des Ovarialkarzinoms mit der Einnahmedauer einer postmenopausalen Östrogentherapie ansteigt. Bei Frauen, die während mehr als 6 Jahren Hormone eingenommen hatten, war das Risiko um 72% erhöht, bei Frauen, die über eine kürzere Zeit Hormone eingenommen hatten, war das Risiko um 48% erhöht, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Auch die Sterblichkeitsrate war bei Hormonanwenderinnen erhöht.

Uterusmyome

Hormonabhängige Erkrankungen wie Myome und Endometriose können sich unter Hormontherapie verschlechtern [259–261] bzw. ihre Rückbildung kann verhindert werden. Auch wenn kaum RCTs explizit zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden, kann der Effekt aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse und der biologischen Plausibilität als wahrscheinlich gelten. Eine prospektive tschechische Studie verfolgt derzeit den Einfluss einer Hormontherapie auf die Rezidivrate von Endometriose und Beschwerden nach chirurgischen Interventionen [262].

VI. Zusammenfassende Bewertung

Eine Hormonsubstitution gegen klimakterische Beschwerden

Vasomotorische Beschwerden können durch eine Hormontherapie günstig beeinflusst werden. In einigen Untersuchungen schneiden alternative Massnahmen wie Cimicifuga, Sojaprodukte, Tiefenentspannung und Sport genauso günstig ab wie eine Hormontherapie, während in anderen Studien eine Hormontherapie überlegen ist. Es ist unklar, warum eine Hormonbehandlung in einer Studie mit Hongkong-Chinesinnen keinen Einfluss auf Hitzewallungen zeigte.
Körperliche und psychische Befindlichkeitsstörungen werden durch eine alleinige Hormontherapie nur unzureichend behandelt. Befindlichkeitsstörungen korrelieren mehr mit psychosozialen Variablen als mit hormonalen Faktoren und verlangen adäquate Therapieansätze. Der Nutzen einer Hormontherapie konnte in Studien nicht eindeutig belegt werden. Die Studienergebnisse sind widersprüchlich.
Manifeste Depressionen sind mit Hormonen allein falsch behandelt. Hormone bringen keinen Vorteil gegenüber einer Plazebotherapie. Gynäkologinnen/-logen müssen die Kardinalsymptome einer Depression erkennen können und eine psychiatrische/psychotherapeutische Mitbehandlung veranlassen, um depressive Frauen nicht zu gefährden.
Der Proliferationsgrad des Vaginalepithels nimmt mit zunehmender Postmenopausendauer bei vielen, aber nicht bei allen Frauen ab. Etwa 10% der Frauen leiden aus diesem Grunde an Dyspareunien. Dieses Problem kann mit hoher Zuverlässigkeit durch eine lokale (oder auch systemische) Östrogenbehandlung (z.B. mit Östriol) behoben werden. Alternative nicht-hormonelle Vaginalanwendungen haben in einigen Untersuchungen den gleichen Effekt. Lokale Östrogenanwendungen haben systemische Effekte und bedürfen der Gestagenzugabe als Endometriumschutz.
Auf bestimmte Blasenfunktionsstörungen (z.B. rezidivierende Zystitiden) kann eine lokale oder systemische Hormonbehandlung möglicherweise einen günstigen Effekt ausüben.
Der Veränderungsprozess der Haut hängt mit dem Altern zusammen und nicht mit den Wechseljahren an sich. Altersveränderungen können durch eine Hormontherapie nicht aufgehalten werden.
Eine Hormontherapie ist weder regelmässig mit einer Gewichtszunahme verbunden, noch kann sie die mit dem Altern häufig verbundene Gewichtszunahme verhindern.
Auch auf sexuelle Funktionen und sexuelles Erleben hat eine Östrogentherapie keine nachgewiesene Wirkung. Partialeffekte mögen durch eine Verbesserung der Befindlichkeit zu erzielen sein, besonders bei den Frauen, die ovarektomiert wurden. Hormonale Faktoren spie-

len bei der Genese sexueller Störungen eine untergeordnete Rolle gegenüber psychosozialen, kommunikativen und persönlichen Aspekten. Unabhängig davon sind die mit der Sexualität verbundenen Interaktionen zwischen Endokrinium, Neurokrinium und Immunsystem insbesondere für die Sexualität von Frauen nur wenig erforscht.
Kognitive Fähigkeiten können durch eine Hormontherapie nicht beeinflusst werden.
Die Auswirkungen der Hormone auf eine Reihe von Beschwerden sind schlecht untersucht, z.B. auf Arthralgien und Ceratoconjunctivitis sicca.

Hormonsupplementation als primärpräventive Massnahme

In Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen des Gesundheitsausschusses der schwedischen Regierung gibt es keine wissenschaftliche Grundlage, gesunden Frauen eine langfristige Hormontherapie als primärpräventive Massnahme zu empfehlen. Es ist zu wenig über den tatsächlichen Nutzen dieser Massnahme bekannt, und zuviele Indizien sprechen für einen potentiellen Schaden.
Generell gibt es in der Risikobewertung einer langjährigen Therapiemassnahme mit nicht ausreichend gut untersuchten Medikamenten eine unterschiedliche Behandlungsnotwendigkeit zwischen gesunden und kranken Frauen mit der Folge einer strengeren Indikationsstellung für gesunde Frauen. Nur ein deutlicher Behandlungsvorteil rechtfertigt das nicht einzuschätzende Risiko.
Darüberhinaus gibt es nachgewiesenermassen ebenso effektive Präventionsmassnahmen, die mit weniger Nachteilen und weiteren Vorteilen verbunden sind, z.B. Sport und Bewegung, Tiefenentspannung, eine sorgsame Ernährung und «social support».
Frauen, die sich nach guter Aufklärung über die Vor- und Nachteile einer Hormonsupplementation für diese Massnahme entscheiden, haben das Recht, sie zu bekommen, zum einen, weil sie selbst die Prioritäten für ihr Leben setzen, zum anderen, weil unser Wissensstand noch zu begrenzt ist, um ihnen definitiv von einer Hormonsupplementation abraten zu können oder zu müssen.

Hormontherapie als sekundär präventive Massnahme

Verschiedene wissenschaftliche Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Hormontherapie einen wichtigen Stellenwert in der Sekundärprävention einnimmt. Vor allem für die manifeste Osteoporose ist gut belegt, dass die Knochendichte verbessert und die Frakturrate verringert werden kann. Darüber hinaus sind weitere hochpotente Mittel wie Biphosphonate, Kalzitonin und aktive Vitamin-D-Metabolite in der Weiterentwicklung und im klinischen Einsatz, die eine effektive Therapie auch dann noch ermöglichen, wenn es bereits zu einer manifesten Osteoporose gekommen ist. Dadurch wird die Drohung «der unbemerkten Auflösung der Knochensubstanz, die nie mehr zu reparieren sein könnte», relativiert.
In bezug auf die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Risiken ist die Datenlage noch zu unbestimmt, um Empfehlungen auszusprechen. Die aktuelle HERS-Studie ist die einzige randomisierte Studie. Sie erbrachte keine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, sondern belegt mit hoher Signifikanz das erhöhte Thrombose-Embolie-Risiko sowie die höhere Inzidenz von Gallenblasenerkrankungen unter kombinierter oraler Hormontherapie.
Es gibt kein Indiz dafür, dass eine Hormontherapie das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung reduzieren oder deren Verlauf günstig beeinflussen kann.

Potentieller Schaden einer Hormontherapie

Das Zeit- und Dosis-abhängig erhöhte Risiko für Endometriumkarzinom und Endometriumhyperplasie unter alleiniger Östrogentherapie ist seit langem bekannt. Es wird durch Gestagenzusatz aufgehoben, und zwar für die kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Therapie langfristig gesehen zuverlässiger als für die sequentielle Östrogen-Gestagen-Therapie. Hingegen ist unter der kontinuierlichen Östrogen-Gestagen-Behandlung die Häufigkeit von irregulären Blutungen so gross, dass eine Endometriumbiopsie im ersten Einnahmejahr nicht notwendig erscheint [234]. Die endovaginale Sonographie hat durch ihre hohe Sensitivität und Spezifität einen hohen diagnostischen Wert.
Das etwa 3fach erhöhte Risiko für Thrombosen und Embolien unter oraler Hormontherapie ist gesichert.
Auch das Risiko für Gallenblasenerkrankungen ist unter oraler Hormontherapie um das etwa 2,5fache erhöht.
Dass Myome sich unter Hormontherapie vergrössern bzw. sich nicht zurückbilden, darf als wahrscheinlich gelten.
Neuere Studien [252, 253] bestätigen nicht nur das lange angenommene Zeit- und Dosis-abhängig erhöhte Risiko für Brustkrebs unter Hormontherapie während 5 Jahren (OR(5) 1,1, 95% CI 1,02–1,18, bzw. RR 1,4, 95% Cl 1,0–1,8),

sondern belegen auch eine Risikoerhöhung unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie (OR(5) 1,24, 95% CI 1,07–1,45, bzw. RR 1,4, 95% Cl 1,0–1,8) im Vergleich zu alleiniger Östrogentherapie (OR(5) 1,06, 95% CI 0,97–1,15, bzw. RR 1,2, 95% Cl 1,0–1,4).
Das Ausmass der Risikoerhöhung ist nicht so hoch, dass generell von einer Hormontherapie abgeraten werden muss, insbesondere wenn ein grosser Vorteil an Lebensqualität zu erwarten ist. Aber eine Hormontherapie in unnötig hoher Dosierung, über einen unnötig langen Zeitraum und v.a. ohne Indikation entspricht heute nicht mehr den Erkenntnissen einer Evidenz-basierten Medizin.
Abzuwarten bleiben die Ergebnisse weiterer grosser, aktuell laufender Studien insbesondere zur Frage der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Ausblick

Ein wesentlicher Erkenntniszuwachs ist zu erwarten mit der ersten randomisierten Studie über die langfristigen Effekte einer Hormontherapie bei gesunden Frauen, nämlich der Women's Health Initiative [202], die von Bernadette Healey in den USA initiiert wurde. Diese Studie untersucht die Vorteile und Risiken der Hormontherapie, verschiedener Ernährungsgewohnheiten sowie Kalzium-/Vitamin-D-Zufuhr auf die Gesamtgesundheit von Frauen. Die Studie begann 1984. 63 000 Frauen zwischen 50 und 79 Jahren nehmen daran teil. Erkenntnisse sind zu erwarten über den Zusammenhang zwischen Hormonbehandlung und kardiovaskulären Erkrankungen, Frakturen, Brustkrebs und kolorektalen Karzinomen.
Eine weitere Studie (MRC) wird in Europa vom Medical Research Council in London geleitet. Es geht um Nutzen und Risiken der Hormontherapie bei Frauen in der Postmenopause zwischen 50 und 64 Jahren. An dieser Studie werden 43 000 Frauen teilnehmen.
Weitere Studien zur Sekundärprävention sind:
Die ERA (Estrogen Replacement and Artheriosclerosis Trial)-Studie [210] erfasst Frauen mit wenigstens 30prozentiger Stenose im Bereich der Koronararterien. Es werden 3 Gruppen gebildet mit Östrogentherapie, Östrogen-Gestagen-Therapie sowie eine Plazebogruppe. Als Endresultat wird der Durchmesser der Koronararterien gemessen werden.
In den Niederlanden ist im Herbst 1997 eine 4000 Frauen umfassende Studie angelaufen, die sich mit den Auswirkungen einer Sekundärprävention mit Hormontherapie bei ischämischen Erkrankungen beschäftigt (SPIDERS = Secondary Prevention of Ischemic Disease by Estrogen Replacement or Statins).
Die Studie WEST (Women Estrogen Stroke Prevention Trial) randomisiert Frauen mit kurzfristigen Ischämieattacken (TIA = transient ischemic attack) und kleinen Schlaganfällen in eine Östrogentherapie- und eine Plazebo-Gruppe.

VII. Literatur

1 Hemminki E, Topo P. Prescribing of hormone therapy in-menopause and postmenopause. In: van Hall EV, ed. The Menopausal Transition: a different view. New York, London: Parthenon Publishing Group; 1997.
2 Wilson R. Feminine forever. London; 1966.
3 Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997;336:1769-75.
4 Beckermann M. Wechseljahre – Wohlgefühl. In: Beckermann M, Perl F (Hrsg.). Textbuch Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe. Basel: Schwabe; 2001. In Druck.
5 Schultz-Zehden B. Körpererleben im Klimakterium. München, Wien: Profil Verlag; 1997.
6 Hunter M. The S. E. longitudinal study of the climacteric and postmenopause. Maturitas 1992;14:117-26.
7 Virtanen I, polo-Kantola P, Erkkola R, Polo O, Ekholm E. Climacteric vasomotor symptoms do not imply autonomic dysfunction. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:155-64.
8 Avis N, McKinlay S. A longitudinal analysis of women's attitudes towards menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. Maturitas 1991;13:65-79.
9 Schultz-Zehden B. Frauengesundheit in und nach den Wechseljahren. Die 1000-Frauen-Studie. Gladenbach: Kempkes; 1998.
10 Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. J Nerv Ment Dis 1999;187: 685-91.
11 Hunter M. Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study. Psychosom Med. 1990; 52:357-67.
12 Holte A, Mikkelsen A. Menstrual coping style, social background and climacteric symptoms. Psy Soc Sci 1982;2: 41-5.
13 Dennerstein L. Well-being, symptoms, and the menopausal transition. Maturitas 1996;23:147-57.
14 Morse C, Dudley E, Guthrie J, Dennerstein L. Relationship between premenstrual complaints and perimenopausal experiences. J Psychosom Obstet Gynecol 1998;19:181-94.
15 Garamszegi C, Dennerstein L, Dudley E, Guthrie R, Ryam M, Burger H. Menopausal status – subjectively and objectively defined. J Psychosom Obstet Gynaecol 1998;19:165-73.
16 Kupperman H, Wetchler B, Blatt M. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. J Am Med Assoc 1959;171:1627-37.
17 Jones M, Marshall D, Nordin B. Quantitation of menopausal symptomatology and its response to ethinyloestradiol and piperazine oestrone sulphate. Curr Med Res Opin 1977;4:12-20.
18 MacLennan A, MacLennan A, O'Neill S, Kirkgard Y, Wenzel S, Chambers H. Oestrogen and cyclical progestogen in postmenopausal hormone replacement therapy. Med J Aust 1992;157:1167-70.
19 Hilditch JR, Lewis JP, A., van Maris B, Ross A, Franssen E, Guyatt GH, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. Maturitas 1996;24:161-75.

20 Dennerstein L, Wood C, Burrowa, GD. Sexual response following hysterectomy and oophorectomy. Obstet Gynecol 1977;49:92-6.
21 Dennerstein L, Smith A, Morse C. Psychological well-being, mid-life and the menopause. Maturitas 1994;20:1-11.
22 Kaufert P, Gilbert P, Hassarfd T. Researching the symptoms of menopause: an exercise in methodology. Maturitas 1988;10:117-31.
23 Greendale G, Reboussin B, Hogan P, Barnabei V, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventional Trial. Obstet Gynecol 1998;92:982-8.
24 Derman R, Dawood M, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy – a placebo controlled study. Int. J. Fertil Menopausal Stud 1995;40: 73-8.
25 Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Bleeding patterns during continuos combined estrogen-progestogen therapy. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1163-8.
26 Purdie D, Empson J, Crichton C, MacDonald L. Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological well-being. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:735-9.
27 Kornafel KL, March CM. Estradiol gel in the treatment of menopausal symptoms: a placebo-controlled double-blind case study of efficacy and safety. South Med J 1992; 85:270-3.
28 Myers L, Dixen J, Morrisette D, Carmichael M, Davidson J. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behaviour in postmenopausal women. Clin Endocrinol Metabol 1990;70:1124-31.
29 Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? Am J Obstet Gynecol 1998;178:1002-9.
30 Panyakhamlerd K, Limpaphayom K, Taechakraichana N. The effectiveness of hormone in relieving menopausal symptoms. J Med Assoc Thai 1996;79(5):273-7.
31 Blumel J, Roncagliolo M, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla X, et al. Double-blind method of the effect of menopause symptoms, lipid profile, and endometrial thickness of continuous therapy with estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate. Rev Chil Obstet Gynecol 1994;59:354-60.
32 Bech P, Munk-Jensen N, E. O, Ulrich L, Eiken P, Nielsen S. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. Psychother Psychosom 1998;67:259-65.
33 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 United States 1996;88:587-92.
34 Karlberg J, Mattsson LA, Wiklund I. A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:367-72.
35 Schneider H, Gallagher J. Moderation of the daily dose of HRT: benefits for patients. Maturitas 1999;33:825-9.
36 Stoppe G, Staedt J, Knehans A, Rüther E. Schlaf im Alter. Dtsch Med Wochenschr 1992;35:1326-32.
37 Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Helenius H, Pullinen S, Polo O. Climacteric symptoms and sleep quality. Obstet Gynecol 1999;94:219-24.
38 Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala 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;71:873-80.
39 Purdie D, Hay A, Everett M. Short-term effects of SHD 386L and levornogestrel on bone and mineral metabolism in the postmenopause: a double-blind randomised placebo-controlled trial. Maturitas 1992;14:189-99.
40 Love S. Das Hormonbuch. Frankfurt: Krüger; 1997.
41 Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa. Zentralbl Gynakol 1988;110:611-8.
42 Murkies AL, Studd JW, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. Maturitas 1995;21:189-95.
43 Scambia G, Mango D, Signorile P, Angeli R, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of standardized soy extract in postmenopausal women. Menopause 1999;7:105-11.
44 Freedman R, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: evaluation by ambulatory monitoring. Am J Obstet Gynecol 1992;167:436-9.
45 Irvin JH, Domar A, Clark C, Zuttermeister PC, Frieman R. The effect of relaxation response training on menopausal symptoms. Abhandlung vorgestellt auf der jährlichen Tagung der Society of Behavioral Medicine. Boston, 1994.
46 Wyon Y, Lindgren R, Hammar M, Lundeberg T. Acupuncture against climacteric disorders? Lower number of symptoms after menopause. Lakartidningen 1994;91: 2318-22.
47 Wyon Y, Lingrem T, Lundeberg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. Menopause: J North Am Menopause Soc 1995;2:3-12.
48 Ivarsson T, Spetz A, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. Maturitas 1998;29:139-46.
49 Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. Maturitas 1996;25:115-23.
50 Feltz-Cornelis van der C. Hot flashes resistant to hormone replacement in menopausal women: panic disorder? Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:281-4.
51 Stoppe G, Sydow von K, Krasney N. Die Psyche in der Peri- und Postmenopause. Reproduktionsmedizin 2000;16: 253-60.
52 Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints, and menopausal status. Maturitas 1986;8:217-28.
53 Hunter M. Predictors of menopausal symptoms: psychological aspects. In: Burger H, ed. The Menopause. London: Bailliere Tindall; 1993.
54 Kirchengast F. Der Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf den Zeitpunkt der Menopause und den Verlauf des Klimakteriums. Zeitschr Gerontol 1992a;25:128-33.
55 Wiklund I, Karlberg J, Mattson L. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1993;168:824-30.
56 Sherwin B. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. J Affective Disorders 1988b;14:177-87.
57 Sherwin B. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metabol 1991;72:336-43.
58 Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1992;17:485-95.
59 Ditkoff E, Crary W, Christo M, Lobo R. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991;78:991-5.
60 Pearce J, Hawton K, Blake F, Barlow D, Rees M, Fagg J, et al. Psychological effects of continuation versus discontinuation of hormone replacement therapy by estrogen implants: a placebo-controlled study. J Psychosom Res 1997;42:177-86.
61 Girdler S, O'Brian C, Steege J, Greven K, Light K. A comparison of the effect of estrogen with or without progesteron on mood and physical symptoms in postmenopausal women. J Womens Health Gend Based Med 1999;8: 637-46.
62 Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Randomized trial of osteoporosis screening. Use of hormone replacement therapy and quality-of-life results. Arch Intern Med 1997;157:2121-5.
63 Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, Drinkwater BL. Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. Obstet Gynecol 1997;89:321-5.
64 Kirkham C, Hahn P, Van Vugt D, JA C, Reid R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy. Obstet Gynecol 1991;78:93-7.

65 Coutinho W, Appolinario JC, Povoa LC, Meirelles R. Hormonal therapy and the psychiatric symptoms in menopause. Part 2 – Double-blind study on the effects of natural progesterone on the affective symptoms in menopause. J Brasileiro de Psiquiatria 1995;44:223-9.
66 Avis N, Brambilla D, McKinlay S, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. Maturitas 1994;13:65-79.
67 Greene J, Visser A. Longitudinal studies. Maturitas 1992;14:157-60.
68 Kaufert B, Gilbert P, Tate R. The Manitoba project: a reexamining of the link between menopause and depression. Maturitas 1992;14:143-56.
69 Ballinger C, Browning M, Smith A. Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. Maturitas 1987;9:235-51.
70 Holte A. Influences of natural menopause on health complaints: a prospective of healthy Norwegian women. Maturitas 1992;14:127-41.
71 Archer J. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. Menopause 1999;6:71-8.
72 Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch H, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradio therapy in menopausal depression. Psychopharmacology 1995;122:321-9.
73 Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, Erkkola R. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, crossover trial in postmenopausal women. Obstet Gynercol 1998a;91:459-66.
74 Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. JAMA 1993;269:2637-41.
75 Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;44:137-44.
76 Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, Johansen B, Barlebor H. Treatment with low-dose vaginal estradiol in postmenopausal women. A double-blind controlled trial. Ugeskr Lager 1990;152:658-9.
77 Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. Maturitas 1991;14:23-31.
78 Tolino A, Ronsini S, Granata P, Gallo FP, Riccio A, Montemagno U. Topical treatment with estriol in postmenopausal atrophic vaginitis. Rev Fr Gynecol Obstet 1990;85: 692-7.
79 Michalas S, Papandrikos A, Koutselini E, Tzingounis V. Local therapy of atrophic vaginal conditions with oestriol suppositories. J Int Med Res 1980;8:358-60.
80 Notelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: a simple diagnostic test and the affect of the route of hormone administration. Maturitas 1995;22:31-3.
81 Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. Maturitas 1995;22:43-7.
82 Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for treatment of postmenopausal urogenital atrophy. Maturitas 1993;16:145-54.
83 Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of oestrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital committee. Obstet Gynecol 1998;92:722-7.
84 Laan E, Lunsen van RHW. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysical study. In: van Hall EV, ed. The Menopausal Transition: a different view. New York, London: Parthenon Publishing Group; 1997. p. 126-33.
85 Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. Fertil Steril 1994;61: 178-80.
86 Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas 1996;23:259-63.
87 Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. N Engl J Med 1993;329:753-6.
88 Fantl JA, Bump RC, Robinson D, Mc Clish DK, Wyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women. Obstet Gynecol 1996;88:745-9.
89 Feldman H, Goldstein I, Hatzchristou D, Krane R, McKinlay J. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts male aging study. J Urology 1994;151:54-61.
90 Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy-effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. J Psychosom Obstet Gynaecol 1993;14:283-93.
91 Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, Hyman G. Hormones and sexuality: effect of estrogen and progesteron. Obstet Gynecol 1980;56:316-22.
92 Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. Psychosom Med 1987;49:397-409.
93 Dow MG, Hart DM, Forrest CA. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:361-6.
94 Dennerstein L, Smith A, Morse C, Burger H. Sexuality and the menopause. J Psychosom Obstet Gynecol 1994a;15:
59-66.
95 Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. Obstet Gynecol 1997;90:995-8.
96 Davis S, McCloud P, Strauss B, Burger H. Testosteron enhances estradiol effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas 1995;21:227-36.
97 Sarrel P, Dobay B, Wita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal dissatisfied with estrogen-only-therapy. Sexual behavior and neuroendocrine response. J Reprod Med 1998;43:847-56.
98 Nathorst-Boos J, Wiklund I, Mattson L, Sandin K, von Schoultz B. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double-blind placebo-controlled study in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 1993;72:656-60.
99 Kennedy R, Toomath R, Davis S. Testosterone for postmenopausal women. Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2000.
100 Dunn L, Damesyn M, Moore A, Reuben D, Greendale G. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Arch Dermatol 1997;133:1460-2.
101 Sauerbronn A, Fonseca A, Bagnoli V, Saldiva P, Pinotti J. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:35-41.
102 Sator MO, Joura EA, Golaszewsky T, Gruber D, Frigo P, Metka M, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. Br J Obstet Gyneacol 1998;105:100-2.
103 Norman R, Flight I, Rees M. Oestrogen and progestogen replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Cochrane Review). Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2000:
104 Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continous hormones as replacement therapy. A randomized controlled trial (see comments). Comment in: JAMA 1996;276:1397-403.
105 Aloia J, Vaswani A, Russo L, Sheehan M, Flaster E. The influence of menopause and hormone replacement therapy on body cell mass and body fat mass. Am J Obstet Gynecol 1995;172:896-900.
106 Cowan MM, Gregory LW. Responses of pre- and postmenopausal females to aerobic conditioning. Med Sci Sports Exerc 1985;17:138-43.
107 Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. Bone 1996;19(suppl 5): 1915–35.
108 Cauley J, Seeley D, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings S. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1995;122:9-16.
109 Lafferty F, Fiske M. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. Am J Med 1994;97:66-77.

110 Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckmann EM. Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. Obstet Gynecol 1979;53:277-81.
111 Maxim P, Ettinger B, Spitalny G. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. Osteoporos Int 1995;5:23-9.
112 Kiel D, Felson D, Anderson J, Wilson P, Moskowitz M. Hip fractures and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. N Engl J Med 1987; 317:1169-74.
113 Kiel D, Baron J, Anderson J, Hannan M, Felson D. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fractures among women. Ann Intern Med 1992;116:716-21.
114 Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985;102:319-24.
115 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen and progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605.
116 Ringe JD. Osteoporose. Stuttgart: Thieme-Verlag; 1995.
117 Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. N Engl J Med 1991;324:1326-31.
118 Gillespie L, Gillespie W, Cumming R, Lamb S, Rowe B. Interventions to reduce the incidence of falling in the elderly. The Cochrane Library 1997;1998.
119 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Br Med J 1996;312: 1254-9.
120 Heikkinen A, Parviainen MT, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen MH, Saarikoski S. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3 on circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. Calfcif Tissue Int 1998;62:26-30.
121 PEPI TWGftP. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. See comments. JAMA 1996;276:1430-2.
122 Aloia J, Vaswani A, Yeh J, Ross P, Flaster E, Dilmanian F. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Int 1994;120:97-103.
123 Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Maine M, Marri R, Crosgnani P. Effect of hormone replacement therapy and calcitonin on bone mass in postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;47:53-7.
124 Marslew U, Overgaard K, Riis B, Christiansen C. Two new combinations of estrogen and progestogen for prevention of postmenopausal bone loss: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. Obstet. Gynecol. 1992;79:202-10.
125 Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. Bone Miner 1989;7:79-86.
126 Ringe J, Meiss F. The avoidance of early postmenopausal bone substance losses by transdermal estrogen substitution. Dtsch Med Wochenschr 1993;118:769-74.
127 Obel E, Munk-Jensen N, Svenstrup B, Bennett P, Micic S, Henrik-Nielsen R, et al. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. Maturitas 1993; 16:13-21.
128 Field C, Ory S, Wahner H, Herrmann R, Judd H, Riggs B. Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:114-21.
129 Castelo-Branco C, Pons F, Gonzales-Merlo J. Bone mineral density in surgically postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assesed by dual photon absorptiometry. Maturitas 1993;16:133-7.
130 Ng H, Chang S, Yang T, Cho M, Wei T. Estradiol administered in a percutaneous gel for the prevention of postmenopausal bone loss. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1993;19:115-9.
131 Cicinelli E, Cantatore FP, Galantino P, Rubini G, Cerundolo M, Balzano G, et al. Effects of continuous percutaneous estradiol administration an skeletal turnover in postmenopausal women: a 1-year prospective controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69: 109-13.
132 Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. Clin Endocrinol 1996;44:79-84.
133 Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. Maturitas 1997;27:69-76.
134 Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emekey R, McNanay-Flint H, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch Intern Med 1997;157:2609-15.
135 Hayashi T, Ito I, Kano H, Endo H, Iguchi A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral densitiy in very elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:B183-193.
136 Lees B, Pugh M, Siddle N, Stevenson JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established hormone replacement therapy. Osteoporos Int 1995;5:344-8.
137 Felson D, Zhang Y, Hannan M, Kiel D, Wilson P, Anderson J. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 1993; 329:1141-6.
138 Cauley JA, Gutal JP, Kuller LH, Le Donne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1989;129:1120-31.
139 Perez-Jaraiz MD, Revilla M, Alvarez de los Heros JI, Villa LF, Rico H. Prophylaxis of osteoporosis with calcium, estrogens and/or eelcatonin: comparative longitudinal study of bone mass. Maturitas 1996;23:327-32.
140 Heikkinen J, Kyllonen E, Kurttila-Matero E, Wilen-Rosenqvist G, Lankinen KS, Rita H, et al. HRT and exercise: effects on bone density, muscel strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. Maturitas 1997;26:139-49.
141 Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Oja PP, M., Rinne M, Uusi-Rasi K, et al. Randomised controlled trial of effect of hight-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. 1996.
142 Hatori M, Hasegawa A, Adechi H, Shinozaki A, Hayashi R, Okano H, et al. The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1993;52:411-4.
143 Grove KA, Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. Med Sci Sports Exerc 1992;24:1190-4.
144 Lohmann T, Going S, Pamenter R, Hall M, Boyden T, Houtkooper L, et al. Effects of resistance training on regional and total bone mineral densitiy in premenopausal women: a randomized prospective study. J Bone Miner Res 1995;10:1015-24.
145 Ayalon J. Dynamic bone loading exercises for postmenopausal women: effect on the density of the diatal radius. Arch Phys Med Rehabil 1987;68:280-3.
146 Tsukahara N, Toda A, Goto J, Ezawa I. Cross-sectional and longitudinal studies on the effect of water exercise in controlling bone loss in Japanese postmenopausal women. J Nutr Sci Vitaminol 1994;40:37-47.
147 Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. JAMA 1994;272: 1909-14.
148 Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanivic E. The effects of a community exercise programm on fracture risk factors in older women. Osteoporos Int 1996;6:361-7.
149 Berard A, Bravo GG, P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. Osteoporos Int 1997;7:331-7.

150 Kelley G. Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral densitiy in postmenopausal women: am meta-analysis. J Am Ger Soc 1998;46:143-52.
151 Kelley G. Exercise and regional bone mineral densitiy in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. Am J Phys Med Rehab 1998a;77:76-8.
152 Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal gils: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Invest 1997;99:1287-94.
153 Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 1995;98:331-5.
154 Cummings S, Black D, Thompson D, Applegate W, Barrett-Connor e, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone densitiy but without vertebral fractures: results from the Fracutre Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82.
155 Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Russo L. Differential effects of dietary calcium augmentation and hormone replacement therapy on bone turnover and serum levels of calcitrophic hormones. Osteoporos Int 1996;6:55-62.
156 Pouilles J, Tremolliers F, Ribot C. Prevention of post-menopausal bone loss with 1 alpha-hydroxy vitamin D3. A three-year prospective study. Clin Rheumatol 1992;11: 492-7.
157 Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H, Heikkinen AM, Puntila E, Alhava E, et al. Vitamin D and HRT: no benefit additional to that of HRT alone in prevention of bone loss in early postmenopausal women. A 2.5-year randomized placebo-controlled study. Osteoporos Int 1997;7:126-32.
158 Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. Am J Med 1995;99:36-42.
159 Danz A. Wechseljahre und Ernährung. Verbraucherdienst 1999;44:60-3.
160 Danz A. Sport und Ernährung in den Wechseljahren. In: Beckermann M, Perl F (Hrsg.). Textbuch Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe. Basel: Schwabe; 2000.
161 Uzzan B, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones – a meta-analysis. J Clin Endocr Metab 1996;81:4278–89.
162 Kuller LH, Cauley JA, Lucas L, Cummings S, Browner WS. Sex steroid hormones, bone mineral density, and risk of breast cancer. Environ Health Perspect 1997; 105:593-9.
163 Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG, Cauley JA. Estrogen replacement therapy. A survey of oder women's attitudes. Arch Intern Med 1996;156:1293-7.
164 Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. JAMA 1996;276:1430-2.
165 Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados, Asua J. The effectiveness of bone densitiy measurement and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review. Int J Tech Assess Health Care 1998;14:237-54.
166 Lufkin E, Wahner H, O' Fallon W, Hodgson S, Kotowicz M, Lane A, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992;117:1-9.
167 Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen (see comments). Ann Intern Med 1993;118:155-6.
168 Lufkin EG, Riggs BL. Three-year follow-up on effects of transdermal estrogen [letter]. Ann Intern Med 1996; 125:77.
169 Zarcone R, Carfora E, Serfio F, Bellini P, Longo M, Tartaglia E, et al. Estrogen therapy in women with postmenopausal osteoporosis. Minerva Ginecol 1997;49:355-9.
170 Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R. Effect of one-year hormone replacement therapy on peripheral bone mineral contents in patients with osteoporotic spine fractures. Acta Endocrinol 1990;123:14-8.
171 Lyritis GP, Androulakis C, Magiasis B, Charalambaki Z, Tsakalakos N. Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial. Bone Miner 1994;27:209-17.
172 Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, et al. Treatment with alendronate prevents factures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997;157:2617-24.
173 Ravn R, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. 1996.
174 Szucs J, Horvath C, Kollin E, Szathmari M, Holl I. Three-year calcitonin combination therapy for postmenopausal osteoporosis with crush fracture of the spine. Calcif Tissue Int 1992;50:7-10.
175 Lyritis GP, Paspati I, Karachelios T, Ioakimidis D, Skarantavos G. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlles clinical study. Acta Orthop Scand Suppl 1997;275:112-4.
176 Kapetanos G, Symeonides PP, Dimitriou C, Karakatsanis K, Potoupnis M. A double blind study of intranasal calcitonin for established postmenopausal osteoporosis. Acta Orthop Scand Suppl 1997;275:108-11.
177 Nakatsuka K, Inaba M, Aratani H, Iba K, Sato T, Koike T, et al. Effects of long-term administration of alfacalcidol on bone mass and bone metabolism in patients with primary osteoporosis-comparison with calcium preparations. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1997;34:569-76.
178 Tilyard M. Low-dose calcitriol versus calcium in established postmenopausal osteoporosis. Metabolism 1990; 39:50-2.
179 Agnusdei D, Adami S, Cervetti R, Crepaldi G, Di Munno O, Fantasia L, et al. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. Bone Miner 1992;19:43-8.
180 Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebras-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet 1997;350:550-5.
181 Francis RM, Anderson FH, Torgerson DJ. A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women. Br J Rheumatol 1995;34:1167-71.
182 Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckmann EM. Hormone replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol 1979;54:74-9.
183 Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987;75:1102-9.
184 Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. Annu Rev Public Health 1998;19:55.
185 Grady D, Rubin S, Petitti D, Fox C, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992;117:1016-37.
186 Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. Ann Intern Med 1991;115:455-6.
187 van der Graaf Y, Kleijn MJJ, van der Schouw YT. Menopause and cardiovascular disease. In: van der Hall EV, ed. The Menopausal Transistion: a different view. New York, London: The Parthenon Publishing Group; 1997. p. 113-119.
188 Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: The Framingham Study. N Engl Med 1985;313:1038-43.
189 Grodstein E, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use: The risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;335:453-61.
190 Brown S. HRT und das Herz – Ein Interview mit Elizabeth Barrett-Connor. Orgyn 1997;4:46-8.

191 Shelley J, Green A, Smith A, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, et al. Relationship of endogeneous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. Ann Epidemiol 1998;8:39-45.
192 PEPI. Effects of estrogen 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.
193 Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Circulation 1998;97:979-86.
194 Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, A.C. B, Salinto M, Kesaniemi YA. Metabolic changes induced by peroral oestrogen and transdermal oestradiol gel therapy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:38-43.
195 Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects ofestroge replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1822-9.
196 Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. Maturitas 1997; 27:261-74.
197 Marslew U, Riis B, Christiansen C. Desogestrel in hormone replacement therapy: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. Eur J Clin Invest 1991;21:601-7.
198 Bush TL. Evidance for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. Eur Heart J 1996;17:9-14.
199 Crook D, Cust M, Gangar K, Worthington M, Hillard T, Stevenson J, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. Am J Obstet Gynecol 1992;166:950-5.
200 Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, et al. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;336:683-90.
201 Munk-Jensen M, Ulrich L, Obel E, Nielsen S, Edwards D, Meinertz H. Continuous combined and sequential estradiol and norethindrone acetate treatment of postmenopausal women: effect of plasma lipoproteins in a two-year placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994;171:132-8.
202 Women's HISG. Design of the womens's Health Initiative clinical trial and observational study. Control Clin Trials 1998;19:61-109.
203 Adami S, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, Dorizzi R, Lo Cascio V. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Maturitas 1993;17:191-6.
204 Coronary DPRG. The Coronary Drug Project: Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen arm. J Am Med Assoc 1973;226:652-67.
205 Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. Arch Intern Med 1990;150:2557-62.
206 Sullivan JM. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women. Progr Cardiovasc Dis 1995;38: 211-22.
207 Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. Am J Coll Cardiol 1988;11:471-7.
208 McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontaceptive estrogen use in women with and without coronary disease. Am Heart J 1989;117:1209-14.
209 Reed D, Yano K. Predictors of arteriographically defined coronary stenosis in the Honolulu Heart Program. Comparisons of cohort and arteriography series analysis (see comments). Am J Epidemiol 1991;134:123-8.
210 Herrington D, Reboussin D, Klein KS, PC, Schumaker S, Snyder T, Geisinger K. The estrogen replacement and atheriosclerosis (ERA) study: study design and baseline caracteristics of the cohort. Control Clin Trials 2000; 21:257-8.
211 Hemminiki E, Mc Pherson K. Impact of postmenopausal hormon therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. Br Med J 1997;315:149-53.
212 Bush T. Lessons from HERS: The Null and Beyond. J Womens Health 1998;7:781-3.
213 Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, Andersen T, Hofstad A, Sandset P. The effect of hormone replacement therapy on hemstatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease – results from the estrogen in women arteriosclerosis study. Thromb Res 2000;98:19-27.
214 Teede H, MacGrath B, Smolich J, Malan E, Kotsopoulos D, Liang Y, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1404-9.
215 VanBaal W, Emeis J, Van der Mooren M, Kessel H, Kenemans P, Stenhouwer P. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? Thromb Haemost 2000;83:29-34.
216 Grady D, Wenger N, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease (HERS). Ann Intern Med 2000;132:689-96.
217 Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. Am J Epidemiol 1994;140:256-61.
218 Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gruland B, et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:429-32.
219 Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease and nondemented control subjects. Arch Neurol 1994;51: 896-900.
220 Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, Mc Cormick WC, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: A population-based case-control study. Am J Epidemiol 1994;140:262-7.
221 Henderson V, Paganini-Hill A, Miller B, Elble R, Reyes P, Shoupe D, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomzied, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2000;54:295-301.
222 Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: A prospective study. Br Med J 1988;297:519-22.
223 Oger E, Scarabin P. Hormone replacement therapy in menopause and the risk of cerebrovasular accident. Ann Endocrinol 1999;60:232-41.
224 Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. J Epidemiol Comm Health 1989;43:173-8.
225 Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and stroke. Progr Cardiovasc Dis 1995;38:223-42.
226 Crandall C. Estrogen replacement and colon cancer: a clinical review. J Womens Health Gend Based Med 1999;8:1155-66.
227 Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH. Are women with breast, endometrial or ovarian cancer at increased risk for colorectal cancer? Am J Gastroenterol 1994;89:835-42.
228 Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormon use and risk of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:1416.
229 Grodstein F, Martinez M, Platz E, Giovannucci E, Colditz G, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med 1998;128:771-2.
230 Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone-replacement therapy and colon cancer in women. Canc Epid Bio Prev 1998;7:653-9.
231 MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy. A meta-analysis of epidemiological studies. Med J Austral 1995; 162:491-3.

232 PEPI TWGftP-T. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. JAMA 1996;275:370-5.
233 Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. Obstet Gynecol 1995; 85:304-13.
234 Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasie and irregular bleeding. Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2000:
235 Smith-Bindman R, Kerlikowske D, Feldstein V, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998;280:1510-7.
236 Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gouph P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy (see comments). Lancet 1996;348:977-80.
237 Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for ideopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996;348:981-3.
238 Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996;348:983-7.
239 Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol 1994;83:5-11.
240 Colditz G, Hankinsen S, Hunter A, Willett W, Manson J, Stampfer M. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995;332:1589-93.
241 Miller AB, Bulbrooke RD. UICC Multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. Int J Cancer 1986;37:173-7.
242 Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. J Cell Biochem 1995;23:151-9.
243 Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1994;5:491-500.
244 Risch H, Howe G. Menopausal hormone usage and breast cancer in Kasatchewan: a record-linkage cohort study. Am J Epidemiol 1994;139:670-83.
245 Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. Cancer Causes Control 1992;3:433-9.
246 Colditz TA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. Am J Obstet Gynecol 1993;168.
247 Schuurman A, Van den Brandt P, Goldbohm R. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. Cancer Causes Control 1995;6:416-25.
248 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. J Am Med Assoc 1991;265:1985-90.
249 Dupont W, Page D. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Int Med 1991;151:67-72.
250 Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta analysis. Obstet Gynecol 1992;79:286-94.
251 Swan SH. Hormone replacement therapy and the risk of reproductive cancers. In: van Hall EV, ed. The Menopausal Transition: a different view. New York London: The Parthenon Publishing Group; 1997. p. 165-175.
252 Ross R, Pagagnini-Hill A, Wan P, NC P. Effect of hormone replacement therapy an breast cancer risk: estrogen vs. estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000;92:328-32.
253 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;283:485-91.
254 Sillero-Arenas M, Rodriguez-Contreras R, Delgado-Rodriguez M, Bueno-Cavanillas A, Galves-Vargas R. Patterns of research. Oral contraceptives and cervical cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 1991;70:143-8.
255 Colditz GA. The Nurses' Health Study: Findings during 10 years of follow-up of a cohort of U.S. women. Current Probl Obstet Gynecol Fert 1990;13:129-74.
256 Ewertz M. Influence of noncontraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. Int J Cancer 1988;42:832-8.
257 Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen/progestin replacement. N Engl J Med 1989;321:293-7.
258 Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ, Miracle-Mc-Mahill HL, Thun MJ, Heath CWj. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. Am J Epidemiol 1995;141:828-35.
259 Fedele L, Bianchi S, Raffaeli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;88:91-4.
260 Orsini G, Pinto V, DiBiase S, D'Altorio C, Lanzilotti G. The effects of postmenopausal replacement therapy in women with uterine myomas. Minerva Ginecol 1999;51:421-5.
261 Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. Fertil Steril 1996;65:354-7.
262 Holub Z, Voracek J, Wagnerova M, Kliment LJ. Hormon replacement therapy in women with surgical treatment of endometriosis and adenomyosis: prospectiv and follow-up study, Part 1. Ceska Gynecol 2000;65:16-20.
263 Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:620-35.