# 31. Arbeitstreffen des "Zürcher Gesprächskreises" Oktober 2003 Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

Prof. P.J. Keller (Zürich)

Prof. M. Birkhäuser (Bern)

Prof. H. Kuhl (Frankfurt)

Prof. W. Braendle (Hamburg)

Prof. J. Neulen (Aachen)

Prof. L. Kiesel (Münster)\*

v. l. n. r., \*nicht im Bild

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z.B. postmenopausale Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Deshalb ist bei Estrogenmangelsymptomen eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Substitution kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen.

- I. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich
  durch eine sachgerechte HT beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert
  werden. Dadurch lassen sich Leistungsfähigkeit und
  Lebensqualität erhalten. Gestagene können die Wirkung
  der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.
- 2. Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung, steigern Bildung und Umsatz von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall) entgegen. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht beeinflusst.
- 3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Be-



schwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Estrogentherapie gebessert. Durch einen Estrogenmangel bedingte Blasenstörungen werden günstig beeinflusst.

- 4. Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind. Weder Organ- noch Pflanzenextrakte können die Subtitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen. Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind.
- 5. Eine sachgerechte Substitution (auch in niedriger Dosis) verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle entsprechend verzögert. Körperliche Aktivität und ausreichende Kalziumzufuhr sind eine entscheidende Voraussetzung für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich, z.B. mit Bisphosphonaten, deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind.
- 6. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Estrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Estrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden Herz-/Kreislauferkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangener Herzinfarkt) kann eine neu begonnene HT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, so ist eine HT bei entsprechender internistischer Behandlung (z.B. mit Statinen) möglich.

- 7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HT hin. Bei einer 50-jährigen Frau steigt das absolute Risiko um einen Fall pro 1.000 Frauen/Jahr an; möglicherweise ist diese Zunahme bei transdermaler Gabe geringer. Das Risiko ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die HT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HT abzusetzen.
- 8. Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prämenopause sind bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion sporadisch erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Estrogentherapie notwendig. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine Kontraindikationen für eine HT.
- 9. Sexualsteroide sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von Mammatumoren beeinflussen. Gestagene verstärken die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes. Die bei Frauen unter langfristiger Hormonsubstitution mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Andere Neoplasien, einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms, stellen keine Kontraindikation für eine HT dar.
- 10. Zur Therapie sind natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte Estrogene geeignet. Estriol hat bei üblicher Dosierung keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HT nicht zu empfehlen. Ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie lässt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens 10 Tage gegeben werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt sind lokal applizierte Estrogene in niedrigerer Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

(Entsprechende Literaturangaben werden auf Wunsch mitgeteilt)

#### Addendum 1

#### Was bedeutet eine individualisierte Hormonbehandlung?

Das Prinzip der individualisierten Hormonbehandlung im Klimakterium und in der Postmenopause ist nicht neu, doch muss dieses Vorgehen angesichts der Ergebnisse der großen randomisierten placebokontrollierten Studie der Womens Health Initiative (WHI) erneut gefordert werden. Schon bei der Planung dieser Studie anfangs der 90er Jahre war ihre ethische Rechtfertigung in Frage gestellt worden. In der WHI-Studie wollte man auf der Basis der bis dahin durchgeführten Beobachtungsstudien die Frage beantworten, ob es für alle postmenopausalen Frauen sinnvoll sei, aus prophylaktischen Gründen - insbesondere zur Prävention der Osteoporose und kardiovaskulärer Erkrankungen -Estrogene oder Estrogen/Gestagen-Kombinationen auch noch im hohen Alter anzuwenden. Diese Frage wurde durch die WHI-Studie eindeutig beantwortet: es ist nicht von Nutzen, im höheren Alter mit der Einnahme eines Estrogen-Gestagen-Präparats aus prophylaktischen Gründen zu beginnen (wie in der WHI-Studie geschehen), denn dann sind die Risiken größer als der Nutzen. Diese ursprüngliche Frage, die durch die WHI-Studie beantwortet werden sollte, scheint heute in Vergessenheit geraten zu sein, wenn jetzt grundsätzlich von höheren Risiken einer Hormontherapie gesprochen wird.

Mit der Frage nach einer Hormontherapie kommen Frauen im Alter von etwa 50 Jahren zum Arzt, wenn sie unter den typischen klimakterischen Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen usw. leiden. Dabei handelt es sich nicht nur um Befindlichkeitsstörungen, sondern - zumindest teilweise um ernsthafte gesundheitliche Beeinträchtigungen. Dieser Symptomkomplex ist eindeutig dem Abfall der Estrogene zuzuschreiben, wie auch atrophische Veränderungen im Genitalbereich die Folge eines Estrogenmangels sind. Aus diesem Grunde ist die Behandlung mit Estrogenen die kausal richtige und deshalb das Mittel der Wahl. Weitere positive Wirkungen der Estrogene, vor allem die Besserung der Stimmung und des Wohlbefindens und damit der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit, sind bei Frauen im Klimakterium mit Hilfe placebokontrollierter Studien gezeigt worden.

Es gilt aber grundsätzlich, dass eine Hormonsubstitution nur nach entsprechender Indikationsstellung verordnet werden sollte. Diese Indikationsstellung kann jeweils nur im Einzelfall auf der Basis eines individuellen Risikoprofils und einer ausführlichen Information über Vor- und Nachteile erfolgen. Daraus ergibt sich dann die Nutzen-Risiko-Beurteilung der Hormontherapie im individuellen Fall. Dabei gilt neben der Indikationsstellung für die Estrogenbehandlung, dass eine zusätzliche Gestagengabe ebenfalls nur bei Indikation erfolgen sollte.

Die Dosierung des Estrogens richtet sich nach der Symptomatik und muss individuell eingestellt werden. Häufig ist bei ausgeprägten klimakterischen Beschwerden die niedrigste Estrogendosierung - zumindest zu Beginn - nicht ausreichend. Sie sollte deshalb nach 6-8 Wochen angepasst werden.

Welche Form der Therapie gewählt wird, sollte im Wesentlichen nach entsprechender Aufklärung durch die Patientin selbst entschieden werden, da hier subjektive

Einstellungen die Compliance beeinflussen. Bei relativen Kontraindikationen gegen eine orale Substitution muss dies bei der Beratung entsprechend berücksichtigt werden.

Während der klimakterischen Übergangsphase, in der noch endogene Estrogene in unregelmäßiger Weise gebildet werden können, sollten Sequenzpräparate gewählt werden, um stabile Menstruationszyklen zu erzielen. Später kann auch auf eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Substitution übergegangen werden, die zu einer Amenorrhoe führt. Die Dosierung richtet sich dabei nach dem Therapieerfolg, d.h. der minimal effektiven Dosis, die in der Lage ist, die bestehenden Beschwerden zu beheben. Dabei sind Kontraindikationen, wie z.B. Thromboembolien oder Tumoren in der Eigen- oder Familienanamnese zu beachten. Es gibt bisher leider keine gesicherte Diagnostik zum Ausschluss einer gefährdenden Prädisposition.

Auch über die Dauer der Substitutionstherapie muss individuell entschieden werden. Bei den jährlichen Kontrolluntersuchungen sollte die Indikation für die Hormontherapie überprüft werden. Nach einiger Zeit kann - falls eine Dosiserhöhung initial erforderlich war, um die Beschwerden erfolgreich zu behandeln - die Dosis reduziert werden. Ob klimakterische Beschwerden noch auftreten, lässt sich nur durch Absetzen der Therapie feststellen. Spielt bei der Indikation die Osteoporoseprävention eine Rolle, so ist nur eine mehrjährige Therapie sinnvoll.

Wird das Risiko eines Morbus Alzheimer mit in Betracht gezogen, so kann aufgrund jüngster Studien angenommen werden, dass bei einem frühzeitigen Beginn und einer Therapiedauer von mindestens 10 Jahren das spätere Erkrankungsrisiko reduziert wird.

#### **Fazit**

Eine Hormontherapie sollte nur bei entsprechender Indikation verordnet werden, wobei die Behandlung des klimakterischen Beschwerdekomplexes mit Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen und atrophischen Veränderungen im Vordergrund steht. Für diese Indikation gibt es zur Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-Behandlung keine wirksame Alternative. Die Hormonbehandlung hat zahlreiche weitere günstige Auswirkungen, bedeutet jedoch bei prädisponierten Frauen auch ein – allerdings sehr geringes - zusätzliches Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen, Schlaganfälle und Brustkrebs. Deshalb ist bei langfristiger Anwendung die Indikation regelmäßig zu überprüfen.

#### Addendum 2

# Einfluss der Hormontherapie auf das Risiko von Mammakarzinomen und kardiovaskulären Erkrankungen

Seit einigen Jahren wird eine medienwirksame Diskussion über die Risiken der Hormonsubstitution geführt, die sich aufgrund einer selektiven Auswahl der Studienergebnisse und durch Polemik von wissenschaftlichen Grundlagen entfernt hat. Insbesondere das emotional belastete Thema "Brustkrebsrisiko" sowie das Risiko von Herz- und Kreislauferkrankungen werden überzeichnet und instrumentalisiert. In der vorliegenden Stellungnahme wird versucht, die Datenlage hinsichtlich des Einflusses der Hormonsubstitution auf das Risiko

des Mammakarzinoms und der koronaren Herzerkrankungen in sachlicher Weise darzustellen.

# Epidemiologische Ergebnisse sind keine Tatsachen, sondern Schätzwerte

Randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Interventionsstudien gelten als das Nonplusultra für die Überprüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Medikaments. Ihre Aussagekraft für das Therapierisiko bestimmter Patientengruppen ist jedoch davon abhängig, ob das meist hoch selektierte, in die Studie aufgenommene Untersuchungskollektiv den Patienten entspricht, bei denen im ärztlichen Alltag die Therapie begonnen wird.

Völlig falsche Vorstellungen herrschen in der Öffentlichkeit über die Aussagekraft der Ergebnisse von epidemiologischen Studien. Bei dem relativen Risiko, welches aus den Ergebnissen von Umfragen, Bevölkerungs- und Krankheitsregistern errechnet wird, handelt es sich nicht um Tatsachen, sondern um Schätzwerte, wobei der wahre Wert mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit (meist >95%) innerhalb eines mehr oder weniger großen Bereichs (Konfidenzintervall) liegt. Wenn z.B. in der WHI-Studie für die Hormontherapie ein relatives Brustkrebsrisiko von 1,26 mit einem Konfidenzintervall zwischen 1,00 und 1,59 gefunden wird, so kann der wahre Wert bei 1,00 liegen (kein Einfluss), das Risiko aber auch um bis zu 59% erhöht sein [1]. Eine Veränderung des Risikos ist nur dann signifikant, wenn die Grenze des Konfidenzintervalls von 1,00 verschieden ist. Dementsprechend ist die unter der Behandlung mit Hormonen beobachtete Zunahme des Brustkrebsrisikos in der WHI-Studie ebenso unsicher wie die Ergebnisse von Beobachtungsstudien [2]. Es gibt auch keinen Grund für die Annahme, dass Beobachtungsstudien deswegen mehr Gewicht haben, weil sie neu sind. Je mehr Teilnehmer eine multizentrische Beobachtungsstudie hat, umso schwieriger ist es, die Daten zuverlässig zu erfassen und zu bearbeiten. Die selektive Auswahl der Ergebnisse einer einzelnen Beobachtungsstudie, wie z.B. die der "Million Women Study", und deren Hochrechnen auf die gesamte Bevölkerung ist deshalb als unwissenschaftlich und irreführend zu bezeichnen. Große Patientinnenzahlen ersetzen nicht einen ausreichenden Beobachtungszeitraum.

### 1. Mammakarzinom

### Die Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch die Hormonsubstition ist vergleichbar mit der Risikoerhöhung durch andere Lebensfaktoren

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist noch weitgehend ungeklärt, doch besteht kein Zweifel, dass hormonale Faktoren die Entwicklung und das Wachstum dieser Tumoren beeinflussen. Im allgemeinen wird der Zeitraum zwischen der Mutation einer Epithelzelle und der Diagnose des Mammakarzinoms auf etwa 7-12 Jahre geschätzt. Es gibt viele Faktoren, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Zu den wichtigsten Einflussfaktoren zählt vor allem die Lebensweise, welche die großen geographischen Unterschiede erklärt [3]. Die zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen über verhaltens- und reproduktionsabhängige Faktoren haben – wie üblich – unterschiedliche Ergebnisse erbracht, doch dürfte die Risikoerhöhung bei den hormonabhängigen Faktoren im

Bereich von etwa 30% liegen. Eine Auswahl ist in Tab. 1 zusammengestellt. Demnach entspricht die Erhöhung des individuellen Brustkrebsrisikos durch eine längerfristige Hormonbehandlung der einer frühen Menarche, einer ersten Geburt im Alter von 35 Jahren, der Kinderlosigkeit oder einer späten Menopause (Tab. 1).

Tabelle 1. Risikofaktoren für die Entwicklung des Mammakarzinoms

Risikofaktor	Relatives Risiko	Zunahme der Inzidenz
Geschlecht: männlich : weiblich	1:100 [4]	
Alter: 25 Jahre : 45 Jahre	1:20 [3]	
Körpergewicht: Normalgewicht : Adipositas	1:2,5 [5]	+ 150%
Menopausealter: 42 Jahre : 52 Jahre	1:2,0 [6]	+ 100%
Menarchealter: 14 Jahre : 11 Jahre	1:1,3 [6]	+ 30%
Zahl der Geburten: mehrere : keine	1:1,3 [7,8]	+ 30%
Alter bei erster Geburt: 20 Jahre : 35 Jahre	1:1,4 [7,8]	+ 40%
Gesamtdauer des Stillens: 5 Jahre : nie	1:1,2 [9]	+ 20%
Orale Kontrazeptiva: nie : Einnahme	1:1,1 [10,11]	+ 10%
Hormonsubstitution: nie: 5 oder mehr Jahre	1:1,3 [1,12]	+ 30%
Alkoholkonsum: nein : > 20 g täglich	1:1,3 [13]	+ 30%
Serum-Lipide: normal : erhöht	1:1,6 [14]	+ 60%
Körperliche Belastung: aktiv: inaktiv	1:1,2 [15]	+ 20%
nie Schichtarbeit : Schichtarbeit > 30Jahre	1:1,36 [16]	+ 36%

In der großen Oxford-Reanalyse wurden die widersprüchlichen Ergebnisse der zahlreichen Beobachtungsstudien zusammengefasst

Die Ergebnisse der mehr als 60 epidemiologischen Untersuchungen, die bisher zum Risiko des Mammakarzinoms unter der Hormonsubstitution publiziert wurden, sind sehr widersprüchlich, zeigen aber insgesamt nur eine geringe Risikoerhöhung. Erst die große Oxford-Reanalyse, die im Jahr 1997 die Daten der 51 wichtigsten Observationsstudien mit insgesamt über 50.000 Brustkrebs-Fällen zusammenfasste, bot eine einigermaßen zuverlässige Basis für die Abschätzung des Risikos [12]. Es wurde errechnet, dass die Hormonsubstitution über 5 oder mehr Jahre das relative Risiko des Mammakarzinoms um 35% erhöht. Dies bedeutet, dass eine Hormontherapie, die bei insgesamt 1000 Frauen im Alter von 50 Jahren begonnen und über 5 Jahre fortgesetzt wird, in den folgenden 20 Jahren zu einer Zunahme der Brustkrebsdiagnosen von 63 auf 65 führt, d.h. dass 2 zusätzliche Fälle festgestellt werden. Bei einer Dauer der Hormontherapie über 10 Jahre sind es bis zum Alter von 70 Jahren pro 1000 Frauen 6 Fälle mehr, und bei über 15 Jahren sind es 12 Fälle mehr. Das

erhöhte Risiko geht innerhalb von 5 Jahren nach Absetzen der Behandlung wieder zurück. Es wurde kein Zusammenhang mit der Estrogendosis gefunden, doch korreliert das Risiko mit der Dauer der endogenen oder exogenen Hormonexposition: jedes Jahr Hormonsubstitution erhöht das Brustkrebsrisiko in gleichem Maße wie ein um ein Jahr späteres Eintreten der Menopause.

Jede neue Observationsstudie, auch die sogenannte "Million Women Study", vergrößert lediglich die Zahl der bereits vorhandenen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, die in die Reanalyse eingegangen sind. Bei der "Million Women Study" wurden zwar 829.000 Frauen einmalig befragt und einer Mammographie unterworfen; doch war die Beobachtungszeit viel zu kurz, um zuverlässige Zahlen zu erhalten [17]. So wurde eine signifikante Zunahme der Brustkrebsdiagnosen um 45% nach einer Hormontherapie von weniger als 1 Jahr errechnet, und bereits nach weniger als 12 Monaten nach Absetzen der Hormone war das Risiko normalisiert (relatives Risiko 0,94). Dies ist tumorbiologisch nicht erklärbar und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aller wichtigen Studien. Darüber hinaus fand diese Studie für postmenopausale Frauen ohne Hormonsubstitution ein um 37% geringeres Brustkrebsrisiko als für prämenopausale Frauen, obwohl das Risiko mit dem Alter stark ansteigt und im Alter von 55 Jahren um 170% höher ist als mit 45 Jahren [12,17]. Aus der Studie ist nicht ersichtlich, in wie vielen Fällen die Diagnose nicht durch das der Studie zu Grunde liegende Tumorscreening, sondern im Intervall durch Selbstuntersuchung der Patientin gestellt wurde. Dies wirft Zweifel an der Untersuchungsqualität auf.

## Randomisierte placebokontrollierte Interventionsstudien finden eine Risikoerhöhung um 27%

Die HER- und die WHI-Studie fanden zwar eine Zunahme des relativen Brustkrebsrisikos unter der kontinuierlichen Behandlung mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) um 26% bzw. 27%, doch war der Effekt nicht signifikant, d.h., man kann höchstens von einer möglichen Zunahme sprechen [1,18]. Dabei wurde in der WHI-Studie festgestellt, dass das Risiko nur bei solchen Frauen erhöht war, die vor Beginn der Studie bereits mit Hormonen behandelt worden waren (RR für das Gesamtkollektiv 1,26 gegenüber 1,06 bei den nicht vorbehandelten Frauen, siehe Tab. 2). Folglich erhöhte in der WHI-Studie die 5-jährige Hormontherapie das Risiko noch nicht [1]. Da das Brustkrebsrisiko von der Gesamtdauer der Hormonexposition abhängt, ist die in der WHI-Studie errechnete Zahl von jährlich 8 zusätzlichen Fällen pro 10.000 Frauen zu hoch. In einer Nachanalyse der WHI-Studie zum Brustkrebsrisiko wurden die nach Abbruch der 5,2 Jahre dauernden WHI-Studie nachgemeldeten Mammakarzinome eingeschlossen, so dass der Hormoneffekt nach vielfältigen Korrekturrechnungen signifikant wurde [19]. Es wurde aber nicht die Dauer der Hormonbehandlung vor Beginn der Studie mitberechnet.

Tabelle 2.

Ergebnisse der WHI-Studie zum relativen Brustkrebsrisiko nach 5,2 Jahren Behandlung mit CEE/MPA in Abhängigkeit von einer Hormontherapie (HT) vor Beginn der WHI-Studie [1].

(CI = Konfidenzintervall)

Untersuchungs- kollektiv	relatives Risiko	nominales 95% CI	korrigiertes 95% CI
Placebo	1,00		100
CEE/MPA (alle Frauen)	1,26	1,00 – 1,59	0,83 - 1,92
CEE/MPA (nie HT vor der WHI-Studie)	1,06	0,81 – 1,38	

Der Zunahme des Mammakarzinoms unter der Hormontherapie steht rechnerisch eine Abnahme des Kolonkarzinoms (relatives Risiko 0,63; 95% CI: 0,43-0,92 [1]) und des Lungen- und Bronchialkarzinoms (relatives Risiko 0,59; 95% CI: 0,37-0,93 [20,21]) in der gleichen Größenordnung gegenüber, wobei darauf hinzuweisen ist, dass sich aus solchen Zahlen noch keine definitiven Schlüsse ziehen lassen. Sie sind interessant im Hinblick auf die Mortalität durch die verschiedenen Karzinome. Im Jahr 2000 betrug in Deutschland die Mortalität für das Mammakarzinom 24 Fälle, für das Kolonkarzinom 17 Fälle und für das Lungen-/Bronchialkarzinom 10 Fälle pro 100.000 Frauen [22].

#### Unter der Hormonsubstitution diagnostizierte Mammakarzinome haben eine günstigere Prognose

Das in der WHI-Studie beobachtete fortgeschrittenere Stadium der Tumoren in der Hormongruppe beruht vermutlich darauf, dass sie zunächst übersehen und dann verspätet diagnostiziert wurden (die Untersuchung der 16.000 Frauen wurde in 3000 Praxen und Kliniken durchgeführt). In der "Million Women Study", die lediglich einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren überblickt, wurde über eine erhöhte Mortalität berichtet. Für einige Gebiete Großbritaniens hinkt die Datenerfassung um bis zu 2,5 Jahre hinterher. Dieser Datenverlust verkürzt die mittlere Beobachtungszeit zusätzlich, schmälert die Datenlage und verunsichert die Aussagekraft. Somit steht dieses Ergebnis im Gegensatz zu älteren, solide durchgeführten Beobachtungsstudien [23,24]. Wie aus zahlreichen klinischen und epidemiologischen Untersuchungen bekannt ist, sind die unter der Hormontherapie diagnostizierten Mammakarzinome im Durchschnitt weniger aggressiv und haben eine günstigere Prognose [12]. Darüber hinaus wurde in einer langfristigen prospektiven Kohortenstudie amerikanischen Krebsgesellschaft mit über 420.000 Frauen eine signifikante Senkung der Mortalität wegen Brustkrebs unter der Hormonsubstitution gefunden [23].

#### Fazit

Die Zunahme des Brustkrebsrisikos unter der Hormonsubstitution entspricht der Risikoerhöhung bei einer frühen Menarche, einer späten ersten Geburt oder bei Kinderlosigkeit sowie anderen Einflüssen des täglichen Lebens, wie z.B. mäßigem Alkoholkonsum. Das erhöhte Risiko normalisiert sich nach Absetzen der Hormone. Nahezu alle Untersuchungen zur Tumorbiologie zeigen, dass die unter der Hormontherapie zusätzlich gefunde-

nen Mammakarzinome meist eine günstigere Prognose haben.

### 2. Koronare Herzerkrankungen

# Der Estrogenmangel fördert die Entwicklung der Atherosklerose

Nach der Menopause kommt es zu einem dramatischen Anstieg der Inzidenz und Schwere von koronaren Herzerkrankungen aufgrund der beschleunigten Entwicklung einer Atherosklerose [25,26]. Dieser pathologische Vorgang, der von der Dauer des Estrogenmangels abhängig ist, kann durch eine rechtzeitige Behandlung der postmenopausalen Frauen mit Estrogenen aufgehalten bzw. verzögert werden. Estrogene verhindern die Akkumulation der LDL in der arteriellen Intima, erhalten die Funktion des Endothels und reduzieren das Risiko von koronaren Herzerkrankungen. Dabei können synthetische Gestagene, nicht aber Progesteron, in unterschiedlichem Ausmaß die Estrogenwirkung beeinträchtigen. Bei Untersuchungen mit Rhesusaffen wurde der protektive Effekt der Estrogene durch MPA im Gegensatz zu Nortestosteronderivaten wie Levonorgestrel oder Norethisteron aufgehoben [27-29]. Möglicherweise tragen die glukokortikoiden Eigenschaften des MPA zu seinem ungünstigen direkten Effekt auf die Arterienwand bei [30].

#### Estrogene verhindern die postmenopausale Atherosklerose nur bei frühzeitigem Beginn und sind bei manifesten Gefäßschäden nicht mehr wirksam

Eine primäre Prävention koronarer Herzerkrankungen durch eine Estrogentherapie ist nur möglich, wenn noch keine schweren Schädigungen des arteriellen Endothels vorliegen. Die Zahl der Estrogenrezeptoren in der Arterienwand und damit der vasodilatatorische Effekt der Estrogene nehmen mit dem Alter und der Progression der Atherosklerose ab [31-33]. Diese Zusammenhänge konnten auch bei Untersuchungen an Primaten nachgewiesen werden: nur bei frühzeitiger Behandlung können Estrogene die Entwicklung der Atherosklerose hemmen. Besteht bereits eine schwere Atherosklerose, so haben die Estrogene keine günstige Wirkung mehr [27].

Deshalb müssen Untersuchungen zur primären Prävention bei Frauen in der frühen Postmenopause begonnen werden. Sind bereits schwere Läsionen vorhanden, was bei über 60-jährigen Frauen mit Adipositas und anderen Risikofaktoren zu erwarten ist, so entspricht der Zustand der Arterien dem von Patientinnen mit manifesten Koronarerkrankungen. Dementsprechend war die WHI-Studie nicht zur Untersuchung der primären Prävention geeignet. Ihre Ergebnisse ähneln denen der HER-Studie, welche die sekundäre Prävention untersuchte [1,34,35]. In der WHI-Studie hatten 34% eine Adipositas, d.h. einen Body Mass Index von 30 kg/m<sup>2</sup> oder mehr (dieser untere Grenzwert wird bei einem Körpergewicht von 84 kg und einer Größe von 167 cm erreicht) und 67% der Frauen waren bei Beginn der WHI-Studie zwischen 60 und 79 Jahre, d.h. bei Abbruch der Studie zwischen 65 und 84 Jahre alt (Tab. 3).

Tabelle 3.

Charakteristika der postmenopausalen Frauen, die an der WHI-Studie zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen teilnahmen, zu Beginn der Untersuchung [1].

Zustand	Anteil	
kardiovaskuläre Erkrankungen	8%	
behandelte Hypertonie	36%	
behandelte Hypercholesterinämie	13%	
Rauchen (früher oder zur Zeit)	50%	
Diabetes mellitus	4%	
Alter 60-69 Jahre	45%	
Alter 70-79 Jahre	22%	
Body Mass Index 25-29 kg/m2	35%	
Body Mass Index ≥ 30 kg/m2	34%	
Fraktur im Alter von ≥ 55 Jahren	14%	
Hormontherapie (vor Studienbeginn)	26%.	
Therapie mit Statinen	7%	
Therapie mit Aspirin	20%	

Ergebnisse von Interventions- und Beobachtungsstudien: Prävention der Atherosklerose durch Estrogene

Bei rechtzeitigem Therapiebeginn hemmen Estrogene die Entwicklung einer durch Estrogenmangel verursachten Atherosklerose und schützen vor koronaren Herzerkrankungen. Dies wurde in randomisierten placebokontrollierten Studien nachgewiesen. Beispielsweise hatte eine Therapie mit Estrogenen den gleichen Schutzeffekt wie die Behandlung mit Statinen [36,37]. Ebenso verhinderte die Hormonsubstitution die Entwicklung der Atherosklerose nach einer bilateralen Ovarektomie [38]. In einer langfristigen Kohortenstudie zur primären Prävention wurde unter der Behandlung mit Estrogenen eine Reduktion der Herzinfarktrate um 40% gefunden [39]. Man hat die günstige Wirkung auf die koronaren Herzerkrankungen darauf zurückgeführt, dass die mit Hormonen behandelten Frauen von vornherein gesünder und aktiver gewesen seien ("Healthy-user-Effekt"). Eine andere Kohortenstudie zeigte dagegen, dass die Hormonsubstitution vor der Entwicklung der Atherosklerose schützt, wobei ein "Healthy-user-Effekt" nahezu ausgeschlossen werden konnte [40,41]. Weitere Beobachtungsstudien zeigten ebenfalls einen Schutzeffekt der Hormonsubstitution hinsichtlich der Entwicklung der Atherosklerose [42-45].

# Die Hormontherapie ist nicht zur sekundären Prävention geeignet

Die Hormontherapie erhöht das Thromboserisiko und fördert dadurch auch die Entwicklung arterieller Thrombosen. Da bei schweren Schädigungen des arteriellen Endothels mit instabilen Plaques zu rechnen ist, deren Ruptur möglicherweise von bestimmten Hormonpräparaten gefördert wird, könnte in den ersten Behandlungsmonaten ein erhöhtes Risiko von koronaren

Ereignissen bestehen [27]. Die überwiegende Zahl der Observationsstudien fand einen insgesamt günstigen Effekt der Hormonsubstitution bei postmenopausalen Frauen mit bestehenden Herzerkrankungen, wobei in einigen Untersuchungen ein Anstieg des Reinfarkts zu Beginn der Behandlung festgestellt wurde [46-49].

In randomisierten Studien mit CEE/MPA (HER- und WHI-Studie) wurde ebenfalls im ersten Jahr eine Zunahme der Herzinfarktrate beobachtet, doch war langfristig das Risiko nicht signifikant erhöht [1,34,35]. Eine Detail-Analyse der WHI-Studie bestätigte die Vermutung, dass es sich für den größten Teil der Frauen wegen des hohen Alters und des hohen Atheroskleroserisikos (Tab. 3) um eine Studie zur sekundären Prävention handelte, bei der das Risiko nur im ersten Behandlungsjahr signifikant erhöht war [50]. Dabei stieg das Risiko von Herzerkrankungen mit der Dauer des Estrogenmangels an und war bei Frauen, bei denen die Menopause 10 Jahre oder weniger zurücklag, sogar verringert (siehe Tab. 4).

Tabelle 4.

Ergebnisse der WHI-Studie zum Risiko koronarer Herzerkrankungen in Abhängigkeit von der Dauer des Estrogenmangels vor Beginn der WHI-Studie [50].

Dauer der Postmenopause	Relatives Risiko
< 10 Jahre	0,89 (nicht signifikant)
10 – 19 Jahre	1,22 (nicht signifikant)
≥ 20 Jahre	1,71 (signifikant)

Die randomisierte verblindete ESPRIT-Studie mit über 1000 Frauen, die nach einem Herzinfarkt über 2 Jahre mit Placebo oder mit 2 mg Estradiolvalerat ohne Gestagenzusatz behandelt worden waren, ergab keine Zunahme des Reinfarkts und sogar eine nicht-signifikante Abnahme des Herztodrisikos (relatives Risiko 0,68) [51]. Frauen, die unter der Hormonsubstitution einen Herzinfarkt erleiden, haben offensichtlich eine günstigere Prognose [52].

Das Ausbleiben eines günstigen Effekts der Hormontherapie bei manifester Atherosklerose wurde in verschiedenen Untersuchungen bei Frauen mit bestehenden Herzerkrankungen bestätigt [53-56].

#### **Fazit**

Die Hormonsubstitution ist nicht zur sekundären Prävention geeignet, doch erhöht die Therapie mit niedrig dosierten Estrogenen nicht das Risiko koronarer Herzerkrankungen. Bei zusätzlicher Gabe bestimmter Gestagene kann das Risiko im ersten Behandlungsjahr vorübergehend erhöht sein, was durch eine Therapie mit Statinen verhindert wird. Da bei postmenopausalen Frauen die Entwicklung der Atherosklerose und damit das Risiko koronarer Herzerkrankungen mit der Dauer des Estrogenmangels korreliert, können Estrogene nur dann eine günstige Wirkung auf die Arterien haben, wenn frühzeitig mit der Hormonsubstitution begonnen wird. Die primäre Prävention koronarer Herzerkrankungen ist trotzdem keine alleinige Indikation für eine Hormontherapie.

### 3. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen

Verschiedene Beobachtungs- und Interventionsstudien haben gezeigt, dass die Hormonsubstitution das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf das 2-bis 3-fache erhöht, insbesondere im ersten Behandlungsjahr [1,34,57]. Möglicherweise ist das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen unter einer transdermalen Estrogentherapie nicht oder nur geringfügig erhöht [58]. Bei einer venösen Thrombose in der Vorgeschichte ist die Hormonsubstitution kontraindiziert, da das Risiko eines Rezidivs in diesen Fällen stark zunimmt [59]. Das erhöhte Thromboserisiko spielt auch bei der Entstehung ischämischer zerebraler und kardialer Erkrankungen eine Rolle.

Das Schlaganfallrisiko war unter der Behandlung mit CEE/MPA nur bei der WHI-Studie mit angeblich gesunden Frauen (siehe Tab. 3) um 41% angestiegen, nicht aber bei der HER-Studie bei Frauen mit manifesten Herzerkrankungen [1,34]. In der randomisierten doppelblinden WEST-Studie zur sekundären Prävention des Schlaganfalls wurde unter der Behandlung mit 1 mg Estradiol keine Veränderung der Rezidivrate gefunden, doch war die Mortalität wegen Schlaganfalls (nicht signifikant) erhöht [60]. Zwei Fall-Kontroll-Studien fanden nur in den ersten 6 Monaten einer Hormontherapie eine Zunahme des Risikos von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, doch war insgesamt das Risiko nicht erhöht [61,62]. Hinsichtlich der Inzidenz der Schlaganfälle ist die Datenlage widersprüchlich. Die Mortalität scheint aber nicht erhöht zu sein [63].

#### Literatur

- 1. Writing Group for the Women's Health initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus pro-gestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33
- 2. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. Obstet Gynecol 2001; 98: 498-508
- 3. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas 2002; 42 (Suppl.1): 95-108
- 4. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. Am. J. Epidemiol. 1998; 147: 636-43
- 5. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesità, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control 2002; 13: 741-51
- 6. Kvale G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. Acta Oncol. 1992; 31: 187-94
- 7. Adami HO, Adams G, Boyle P, et al. Breast Cancer etiology. Int. J. Cancer 1990; Suppl.5: 22-39
- 8. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. Int. J. Cancer 1990; 46: 597-603
- 9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. Lancet 2002; 360: 187-95
- 10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast can-

- cer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27
- 11. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 2025-32
- 12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies with 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59
- 13. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al. Use of post-menopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. Ann. Intern Med. 2002; 137:798-804
- 14. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, et al. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. Br. J. Cancer 2002; 86: 1436-9
- 15. McTiernan, Kooperberg C, White E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women (WHI cohort study). JAMA 2003; 290: 1331-6
- 16. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. J. Natl. Cancer Inst. 2001, 93: 1563-1568
- 17. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million women study. Lancet 2003; 362: 419-27
- 18. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66
- 19. Chlebowski RT, Hendrix, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA 2003; 289: 3243-53
- 20. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? Int. J. Epidemiol. 2003; 32:263-271
- 21. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? Obstet. Gynecol. 2003; 102:565-570
- 22. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 2002; 52: 23-47
- 23. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. Cancer Causes Control 1996; 7: 449-57.
- 24. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1769-75
- 25. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 1978; 89: 157-61
- 26. Witteman JCM, , Grobbee DE, Kok FJ, et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. BMJ 1989; 298: 642-4
- 27. ClarksonTB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? Int. J. Fertil. 2002; 47: 61-8
- 28. Adams MR, Register TC, Golden DL, et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 217-21.
- 29. Wagner JD, Adams MR, Schwenke DC, et al. Oral contraceptive treatment decreases arterial low density lipoprotein degradation in female cynomolgus monkeys. Circulation Res. 1993; 72: 1300-07
- 30. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB: Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. Circulation 2001; 104: 2826-31.

- 31. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994; 89: 1501-10 32. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wolhide CC. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with
- Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. Cardiovasc. Res. 1999; 43: 985-91
- 33. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilatation in older women. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21: 1955-61
- 34. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 280 (1998) 605-652.
- 35. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57
- 36. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 2001; 135: 939-53.
- 37. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. Am. J. Epidemiol. 1995; 142: 1011-9
- 38. Mihmanli V, Mihmanli I, Atakir K, et al. Carotid intimamedia thickness in surgical menopause: women who received HRT versus who did not. Maturitas 2002; 42: 37-43
- 39. Grodstein F, Manson JAE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 933-41.
- 40. Westendorp ICD, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 2498-2502.
- 41. Westendorp ICD, in't Veld BA, Bots ML, et al. Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery. The Rotterdam study. Stroke 1999; 30: 2562-7
- 42.Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause 2002; 9: 58-64
- 43. Griewing B. Römer T, Spitzer C, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: carotid intima-media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. Maturitas 1999; 32: 33-40
- 44. Le Gal G, Gourlet V, Hogrel P, et al. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. The vascular aging (EVA) study. Atherosclerosis 2003; 166: 163-70
- 45. Muscat Baron Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. Maturitas 1997; 27: 47-53
- 46. Grodstein F, Manson JAE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. Ann. Intern. Med. 2001; 135: 1-8.
- 47. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 1-7
- 48. Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, et al. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1709-13
- 49. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with

- ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2002; 109: 1056-62
- 50. Manson JAE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 523-34
- 51. ESPRIT team: Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 2001-8
- 52. Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in post-menopausal women. Circulation 2001; 104: 2300-4
- 53. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease, HERS B-mode substudy. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22: 1692-7
- 54. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al.: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 522-9
- 55. Angerer P, Störk S, Kothny W, et al. Effect of oral post-menopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21: 262-8
- 56. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone the-rapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in post-menopausal women. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 535-45
- 57. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. Thromb. Haemost. 2001; 86: 112-23.
- 58. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428-32
- 59. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb. Haemost. 2000; 84:961-7
- 60. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1243-9
- 61. Tonnes Pedersen A, Lidegaard O, Kreiner S, et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. Lancet 1997; 350: 1277-83
- 62. Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1954-60
- 63. Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? Maturitas 2002; 42 (Suppl.1): S11-S29