

Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

Ergebnisse des 25. Arbeitstreffens des „Zürcher Gesprächskreises“ im November 2000

M. Birkhäuser, W. Braendle, M. Breckwoldt, P. J. Keller, H. Kuhl, B. Runnebaum

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für Stoffwechsel, Herz-Kreislauf-System sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Irreführend für die Patientinnen und ihre Ärztinnen und Ärzte sind zudem viele der in der Packungsbeilage aufgeführten, nicht zutreffenden Kontraindikationen.

Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es 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. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Deshalb ist bei Estrogenmangelzuständen eine Hormonsubstitution nicht nur aus therapeutischen Gründen indiziert, sondern auch zur langfristigen Prävention in Erwägung zu ziehen. In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) aufgeklärt werden.

1.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Estrogensubstitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert

werden. 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 Androgenisierungsercheinungen (Haarausfall, Seborrhoe, Hirsutismus) entgegen. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht verstärkt.

3.

Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Estrogentherapie gebessert. Funktio-

nelle Blasenstörungen werden häufig günstig beeinflusst.

4.

Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebopräparate klimakterische Beschwerden vorübergehend 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 Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen. Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation, sind aber nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind.

5.

Eine adäquate Substitution verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust. Einige Gestagene (z.B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Estrogene verstärken. Bei ausreichend langer Behandlungsdauer haben Estrogene in Kombination mit bestimmten Gestagenen eine dauerhafte Wirkung. Bei manifester Osteoporose ist zusätzlich eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Fluoride).

6.

Durch ihren Einfluss auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße wirken

Estrogene der Atheroskleroseentwicklung entgegen, insbesondere bei frühzeitigem Beginn der HRT. Estrogene haben durch ihren vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, fortgeschrittene Atherosklerose oder Herzinfarkt) kann eine neu begonnene HRT vorübergehend einen ungünstigen Einfluss haben. Die langfristigen Auswirkungen scheinen eher positiv, eine endgültige Beurteilung ist derzeit noch nicht möglich. Inwieweit die verschiedenen Gestagene den protektiven Effekt der Estrogene beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HRT hin. Das absolute Risiko steigt pro Jahr von etwa 1 – 2 auf 2 – 4 Fälle pro 10.000 Frauen an.

7.

Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit dem 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 Gestagensatz zur Estrogen-therapie notwendig. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagengabe nicht erforderlich. Uterus myomatösus und Endometriose sind keine Kontraindikationen. Auch nach behandeltem Endometriumkarzinom ist eine Hormonsubstitution mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination möglich.

8.

Die bei Frauen unter langfristiger Hormonsubstitution gefundene geringe

Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden (siehe Abschnitt „Hormonsubstitution und Karzinomrisiko“). Eine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Estrogene und Gestagene auf das Mammakarzinomrisiko ist nicht nachgewiesen. Es gibt keinen Beweis dafür, dass Gestagene vor der Entwicklung eines Mammakarzinoms schützen, auch wenn sie günstige Wirkungen auf gutartige Brusterkrankungen haben. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile einer Prävention gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation. Welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Bei langfristiger Behandlung mit Antiestrogenen (z. B. Tamoxifen) ist die Wirkung auf das Endometrium zu kontrollieren. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution dar.

9.

Verschiedene in den Gebrauchsinformationen (Packungsbeilagen) und Fachinformationen angegebene Kontraindikationen sind von den oralen Kontrazeptiva übernommen und für die Therapie mit natürlichen Estrogenen nicht zutreffend. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die Hormonsubstitution die Entstehung einer Thrombose fördern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die Hormontherapie abzusetzen.

10.

Zur Substitution sind – je nach Indikation – natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol und 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 nicht zur Substitution geeignet. Ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie lässt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsbildung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen über mindestens 10 Tage gegeben werden. Wegen der Tendenz zu Durchbruchblutungen ist die kontinuierliche Estrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur Postmenopause – weniger geeignet.

Hormonsubstitution und Karzinomrisiko

In der Bevölkerung ist die Meinung weit verbreitet, dass Estrogene Karzinogene seien, die vor allem Brustkrebs verursachen. Dies beruht größtenteils auf einer einseitigen Darstellung des Problems in den Medien, die sich bevorzugt auf Untersuchungen mit besonders ungünstigen Ergebnissen beziehen. Die Mechanismen, die dem Einfluss der Sexualhormone auf die Karzinomentwicklung zugrunde liegen, sind weitgehend unbekannt. Deshalb ist man zur Abschätzung der Risiken auf epidemiologische Untersuchungen angewiesen, die aufgrund der methodologischen Probleme häufig sehr widersprüchliche Resultate ergeben. Auch für die Ergebnisse neuer Studien gilt die Prämisse, dass ihre Aussagekraft von der Qualität des Versuchsplans und der Durchführung der Untersuchung abhängt und dass sie mit den bisher vorliegenden Zahlen verglichen werden müssen.

Von besonderer Bedeutung ist, dass einige der bisherigen epidemiologischen Studien dahingehend interpretiert werden können, dass Estrogene

Es war daher ein großer Fortschritt, als die Autoren der wichtigsten bis 1997 veröffentlichten Untersuchungen zum Mammakarzinom ihre Unterlagen zusammentrugen und gemeinsam eine große Reanalyse durchführten. Dabei wurden über 50.000 Mammakarzinomfälle mit über 100.000 Kontrollen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Estrogenmangel die Inzidenz des Mammakarzinoms jährlich um 2,8 % reduziert, während die Hormonsubstitution das relative Risiko jährlich um 2,3 % erhöht. Dies bestätigt die Annahme, dass das Mammakarzinomrisiko mit der lebenslangen Dauer der Estrogenexposition korreliert. Beginnt man bei 1.000 Frauen im Alter von 50 Jahren mit der Hormonsubstitution und führt die Behandlung über 5 Jahre durch, so steigt die Zahl der bis zum Alter von 70 Jahren diagnostizierten Mammakarzinome von 63 auf 65. Wurde die Therapie über 10 Jahre durchgeführt, so nimmt die Fallzahl um 6 (auf 69) zu, nach 15-jähriger Hormonsubstitution erhöht sie sich um 12 (auf 75). Von besonderer Bedeutung ist, dass es sich bei den unter Hormoneinfluss zusätzlich entdeckten Fällen überwiegend um lokalisierte und weniger aggressive Tumoren handelt, deren Prognose erheblich günstiger ist. Unter der HRT nimmt der Anteil der lobulären Karzinome gegenüber dem der duktaalen zu. Wegen der intensiveren Überwachung von Patientinnen unter HRT werden mehr Karzinome in einem früheren Stadium diagnostiziert. Dementsprechend nimmt die Mortalität wegen eines Mammakarzinoms nicht zu, sondern sogar ab, wie eine langjährige prospektive Studie mit über 420.000 Frauen ergab. Nach Beendigung der HRT geht das leicht erhöhte Risiko innerhalb weniger Jahre wieder zurück. Bei der Reanalyse wurden hinsichtlich des Typs und der Dosis der Estrogene keine Unterschiede gefunden. Darüber hinaus ist bei der zusätzlichen Gestagengabe kein protektiver Effekt nachgewiesen worden. Das bei familiärer Belastung erhöhte Mammakarzinomrisiko wird

durch eine Hormonsubstitution nicht potenziert.

Unabhängig von den Vor- und Nachteilen einer Behandlung mit Sexualhormonen sollte man den Einfluss der Hormonsubstitution wie auch der hormonalen Kontrazeption auf das Mammakarzinomrisiko mit den Risiken anderer Einflussfaktoren vergleichen und entsprechend bewerten. So erhöht eine langfristige Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko nicht mehr als eine frühe Menarche, eine späte erste Geburt oder Kinderlosigkeit (s. Tab. 1).

Endometriumkarzinom

Es ist unbestritten, dass ein langfristiger, durch Gestagene nicht modifizierter Einfluss wirksamer Estrogene das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms erhöht. Dabei steigt das Risiko mit der proliferativen Aktivität des Estrogens, der Dosis und der Dauer der Anwendung. Bei der proliferativen Wirkung der Estrogene auf das Endometrium gibt es große interindividuelle Unterschiede.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 10.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom, wobei die Mortalität mit 12 pro 100.000 Frauen sehr gering ist. Die Inzidenz steigt altersabhängig an, und die meisten dieser Karzinome werden erst nach der Menopause entdeckt. Die Substi-

tution mit Estrogenen allein erhöht das Risiko insgesamt auf das Doppelte. Es steigt mit der Estrogendosis und der Behandlungsdauer an und ist nach einer 10-jährigen alleinigen Estrogentherapie auf das 10-Fache erhöht. Dabei gibt es keinen Unterschied zwischen der zyklischen Therapie (trotz regelmäßiger Entzugsblutungen) und der kontinuierlichen Behandlung. Das absolute Risiko des Endometriumkarzinoms steigt unter der reinen Estrogentherapie von 1 – 2 auf 4 pro 1.000 Frauen. Im Vergleich zu Endometriumkarzinomen bei Frauen ohne Hormonbehandlung sind jedoch die unter Estrogeneinfluss diagnostizierten Endometriumkarzinome, die sich aus einer Endometriumhyperplasie entwickeln, in einem früheren Stadium, weniger aggressiv und damit prognostisch wesentlich günstiger. Durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens in ausreichender Dosierung und über mindestens 10 Tage pro Zyklus wird das erhöhte estrogenabhängige Endometriumkarzinomrisiko normalisiert. Dabei kommt es zu regelmäßigen Entzugsblutungen. Bei postmenopausalen Frauen lässt sich durch eine kontinuierliche Behandlung mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination eine Amenorrhoe sowie eine deutliche Senkung des Endometriumkarzinomrisikos erreichen. Deshalb ist bei Frauen mit intaktem Uterus die zusätzliche Gabe eines Gestagens zur Estrogensubstitution obligat. Nach

Mammakarzinom-Risikofaktoren

Männer	Frauen	1:100
Frauen im Alter von 25 Jahren	Frauen im Alter von 45 Jahren	1:20
Menopause mit 42 Jahren	Menopause mit 52 Jahren	1:2
Menarche mit 14 Jahren	Menarche mit 11 Jahren	1:1,35
Frauen mit Kindern	Frauen ohne Kinder	1:1,3
Erste Geburt mit 20 Jahren	Erste Geburt mit 35 Jahren	1:1,4
Keine oralen Kontrazeptiva	Einnahme oraler Kontrazeptiva	1:1,24
Keine Hormonsubstitution	Langfristige Hormonsubstitution	1:1,3

Tab. 1: Risikofaktoren für die Entwicklung des Mammakarzinoms im Vergleich: Verhältnis der relativen Risiken.

keine Tumoren induzieren, aber die Entwicklung bestimmter bestehender Tumoren fördern können. Anhand der Ergebnisse verschiedener Mutagenitätstests werden die Estrogene als nicht mutagen eingestuft. Eine tragende Rolle der Estrogene wird darin gesehen, dass sie die Mitosen von estrogenabhängigen Zellen stimulieren und dadurch die Fixierung spontaner und karzinogeninduzierter Mutationen erleichtern. Für eine besondere Rolle der Gestagene und Androgene gibt es keine Belege, und es hat sich gezeigt, dass tierexperimentelle Untersuchungen nur wenig zur Klärung der komplexen Zusammenhänge beitragen können. Eine fundierte Abschätzung des Einflusses der Sexualsteroid auf das Karzinomrisiko ist deshalb nur auf der Grundlage epidemiologischer Erkenntnisse möglich. Dabei sollte man bedenken, dass bei der epidemiologischen Forschung Ereignisse beschrieben werden, die zeitlich assoziiert sind, für die aber kein kausaler Zusammenhang bestehen muss.

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen nur beim Mamma- und Endometriumkarzinom auf einen fördernden Einfluss der Estrogene schließen. Es gibt keine Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos von Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinomen durch eine Estrogenbehandlung. Das Risiko des Ovarialkarzinoms ist unter der Behandlung mit Ovulationshemmern sogar deutlich reduziert, während es für die Hormonsubstitution keine konsistenten Ergebnisse

gibt. Obwohl die Estrogene den gesamten Organismus beeinflussen und Estrogenrezeptoren in nahezu allen Geweben nachgewiesen wurden, ist bei allen anderen Karzinomen, wie z.B. dem Leber-, Nieren-, Blasen- und Magenkarzinom, eine erhöhte Inzidenz selbst unter einer langfristigen Estrogenbehandlung nicht erkennbar, obwohl diese Organe – vor allem bei der oralen Behandlung – einem starken Estrogeneinfluss ausgesetzt sind. Das Risiko des kolorektalen Karzinoms scheint durch die Hormonsubstitution sogar vermindert zu werden. Da die HRT das Risiko des hepatozellulären Karzinoms nicht beeinflusst, dürfte es sich bei der geringfügigen Risikohöherung durch orale Kontrazeptiva um einen speziellen Effekt des Ethinylestradiols handeln, der in ähnlicher Weise auch für andere synthetische Sexualsteroid, z.B. die Anabolika, zutreffen kann.

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau, in Deutschland erkrankt jede zwölfte im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die Zahl der Neuerkrankungen beträgt jährlich etwa 45.000 und die Mortalität 19.000. Die Zahl der Mammakarzinomdiagnosen steigt altersabhängig an; im Alter von 50 Jahren liegt die kumulative Inzidenz bei 18 Fällen, im Alter von 60 Jahren bei 38, und im Alter von 70 Jahren bei 63 Fällen pro 1.000 Frauen. Einige der so genannten Risikofaktoren, wie z.B. eine frühe Menarche oder späte Menopause, lassen den Schluss zu, dass

die Exposition gegenüber endogenen oder exogenen Estrogenen zeitabhängig das Mammakarzinomrisiko erhöht, während ein Estrogenentzug, wie z.B. eine frühe Ovariectomie oder eine vorzeitige Menopause das Risiko vermindern. Andererseits scheint eine frühe ausgetragene Schwangerschaft einen protektiven Effekt zu haben, obwohl während einer Schwangerschaft die Estradiol- und Progesteronspiegel extrem ansteigen (im letzten Trimester ist der Estradiolspiegel im Durchschnitt 100-mal und der Progesteronspiegel 20-mal so hoch wie in der Lutealphase eines normalen ovulatorischen Zyklus). Offensichtlich sind unterschiedliche Mechanismen an der Entwicklung estrogenabhängiger Tumoren beteiligt. Darauf weist auch die unterschiedliche Inzidenz des Mammakarzinoms in verschiedenen Ländern hin. Bis zum Alter von 74 Jahren wird in den USA bei 10,3 % aller Frauen ein Mammakarzinom entdeckt, in Deutschland bei 6,3 %, in England bei 6,2 % und in Japan bei 2,4 %.

Verwertbare Studien zum Einfluss der Hormonsubstitution auf das Mammakarzinomrisiko gibt es seit 1976. Seitdem wurden zahlreiche epidemiologische Untersuchungen – meist Fall-Kontroll-Studien – veröffentlicht, deren Ergebnisse jedoch aufgrund methodischer Probleme inkonsistent und widersprüchlich waren. Die ermittelten relativen Risiken der größeren Studien liegen zwischen 0,7 und 1,4 und lassen deshalb keine fundierten Schlussfolgerungen zu. Die Schwächen solcher Studien sind meist zu kleine Fallzahlen, die unzureichende Vergleichbarkeit der Fall- und Kontrollgruppen sowie mangelndes Erinnerungsvermögen der Patientinnen hinsichtlich der Hormonsubstitution in der Vergangenheit (Präparate, Anwendungsdauer, Compliance). Auch so genannte Meta-Analysen können die Probleme nicht lösen, da sie nur so gut sein können wie die Einzelstudien, die sie anhand der veröffentlichten Ergebnisse bewerten.



Laserschutzkurs

Universität Kaiserslautern



mit Zertifikat „Laserschutzbeauftragter“ gemäß VBG 93

Samstag 31.03.2001 Information und Anmeldung:

Telefon: 0631-2017-318 bzw. Fax: 0631-2017-192

oder <http://www.Laserschutzkurs.de>

Hysterektomie ist die zusätzliche Gestagengabe nicht erforderlich.

Kolorektales Karzinom

Die Ergebnisse mehrerer Studien über den Einfluss der Hormonsubstitution auf das Risiko des Kolonkarzinoms deuten darauf hin, dass unter der Hormonbehandlung die Inzidenz des Dickdarmkrebses um etwa ein Drittel verringert ist. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt.

Andere Karzinome

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen den Schluss zu, dass die Hormonsubstitution keinen Einfluss auf das Risiko des malignen Melanoms, Ovarialkarzinoms, Zervixkarzinoms, Leberkarzinoms, von Hypophysenadenomen oder anderen Tumoren hat.

Fazit

Vor einer Hormonsubstitution ist eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese erforderlich, und die Patientin ist ausführlich über die Vor- und Nachteile einer Hormonbehandlung zu informieren. Nach Abwägung von Nutzen und Risiken sollte die Entscheidung für oder gegen eine Substitution gemeinsam mit der Patientin getroffen werden. Während die Vorteile der Hormonsubstitution bei der Behandlung von Hitzewallungen und anderen Wechseljahresbeschwerden sowie bei atrophischen Veränderungen des Urogenitaltrakts klar dominieren, sollte vor einer langfristigen Hormonbehandlung zur Prävention der Osteoporose, Atherosklerose und von kardiovaskulären Erkrankungen der mögliche Nutzen dem individuellen Risiko gegenübergestellt werden.

Literatur

- Barrett JC, Tsutsui T: Mechanism of estrogen-associated carcinogenesis. *Progr Clin Biol Res* 394 (1996) 105-111.
- Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF et al.: Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in

postmenopausal women. *Lancet* 349 (1997) 458-461.

- Bonnier P, Romain S, Giacalone PL et al.: Clinical and biologic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 85 (1995) 11-17.
- Burger CW, Koomen I, Peters NAJB et al.: Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and the breast. *Eur Menopause J* 4 (1997) 23-36.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347: 1713-1727.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997) 1047-1059.
- 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* 46 (1990) 597-603.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85 (1995) 304-313.
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106 (1999) 574-582.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New Engl J Med* 336 (1997) 1769-1775.
- Harding C, Knox WF, Faragher EB et al.: Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *Br Med J* 312 (1996) 1646-1647.
- Kommission „Hormontoxikologie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Karzinogene Eigenschaften von Estradiol-17β. Stellungnahme vom 31.5.2000.
- Kvale G: Reproductive risk factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol* 31 (1992) 187-194.
- Lando JF, Heck KE, Brett KM: Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a national representative cohort. *Am J Prev Med* 17 (1999) 176-180.
- La Vecchia C: HRT and the risk of neoplasms other than the breast. *Eur Menopause J* 3 (1996) 232-236.
- Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR: Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 88 (2000) 2570-2577.
- Liehr JG: Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 21 (2000) 40-54.
- Marshall E: Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. *Science* 259 (1993) 618-621.
- O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S: Breast carcinoma developing in patients

- on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol* 51 (1998) 935-938.
- Persson I, Yuen J, Bergkvist L et al.: Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy - long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 67 (1996) 327-332.
- Pike MC, Peters RK, Cozen V et al.: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89 (1997) 1110-1116.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC et al.: Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 328-332.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R et al.: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Ass* 283 (2000) 485-491.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al.: Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999) 1131-1137.
- 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* 7 (1996) 449-457.

Teilnehmer des Arbeitstreffens am 10. November 2000, bei dem diese Empfehlungen erstellt wurden:

Prof. Martin Birkhäuser (Bern)
 Prof. Wilhelm Braendle (Hamburg)
 Prof. Meinert Breckwoldt (Freiburg)
 Prof. Peter J. Keller (Zürich)
 Prof. Herbert Kuhl (Frankfurt)
 Prof. Benno Runnebaum (Heidelberg)



Für die Autoren

Prof. Dr. phil. nat. Herbert Kuhl
 Zentrum der Frauenheilkunde
 und Geburtshilfe
 Klinikum der
 J. W. Goethe-Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt