

Ein Geständnis aus Amerika

Menopausale Hormon-Therapie: wo stehen wir?

Die Women's Health Initiative (WHI) war die bisher grösste prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Hormonersatztherapie mit einem beeindruckenden Umfang. Es wurden 16 000 Frauen rekrutiert mit einem Follow up über 8.5 Jahre. Die geschätzten Kosten bewegen sich um eine Milliarde US Dollar (Wertbasis 1991). Die nächst grösseren randomisierten Studien zur Gesundheit von Frauen haben einige wenige tausend Frauen eingeschlossen und dauerten maximal 4 bis 5 Jahre. Praktisch bedeutet dies, dass die WHI die grösste, randomisierte, kontrollierte Studie ist, die jemals auf diesem Gebiet durchgeführt wurde. Ihre Ergebnisse wurden als endgültig angesehen. Damit dominiert die WHI-Studie auch alle Metaanalysen. Dennoch stellt sich heute die Frage, ob die WHI-Studie die richtige Population untersucht hat, und ob sie in der Klinik korrekt umgesetzt wird.



Jusqu'à maintenant la «Women's Health Initiative» (WHI) a été la plus grande étude prospective contrôlée randomisée sur le traitement hormonal de la ménopause. 16 000 femmes avaient été recrutées, un nombre impressionnant. Le follow-up s'étendait sur 8.5 ans, une période d'observation très longue. Les coûts estimés s'élèvent autour d'un milliard par rapport au dollar US (la base de valeur en 1991). D'autres études comparables sur la santé de la femme ont inclus quelques milliers de femmes avec un follow-up de 4 à 5 ans au maximum. Ceci revient à dire que la WHI est la plus grande étude randomisée contrôlée jamais réalisée à ce sujet. Ces résultats ont été interprétés comme étant définitifs. Aujourd'hui, pourtant, la question se pose si l'étude WHI a examiné la population juste, et si elle est mise en pratique correctement.

Spätes Bedauern der Women's Health Initiative (WHI)-Autoren zur Fehlinterpretation ihrer Studie

Hunderttausende von Frauen setzten in den USA und Europa nach 2002 als Folge der WHI-Studie aus Angst ihre Menopausale Hormon-Therapie (MHT) ab. Millionen von Frauen wurden Estrogene nach 2002 trotz gegebener Indikation vorenthalten. Die damaligen Warnungen der Schweizerischen (SMG) und der Internationalen (IMS) vor einer falschen Interpretation der WHI-Daten wurden nicht gehört (1-3). Der Schreibende hielt 2002 fest: «Die Ergebnisse der WHI (bei älteren Frauen) dürfen nicht unbesehen auf jüngere Frauen im Alter von 45 bis 55 Jahren ... mit zum Teil anderen Therapieformen übertragen werden. Es besteht bisher kein Grund, eine Hormon-Ersatz-Therapie aufgrund der WHI-Resultate abzubrechen» (3). Im Gegenteil wurden nach 2002 in Laien-



Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser
Basel

medien und Fachorganen wie der Schweizer «Pharmakritik» Ärzte, die nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Analyse weiterhin eine MHT verschrieben, als verantwortungslos und quasi kriminell bezeichnet.

Jetzt, nach 14 Jahren, anerkennen erstmals auch zwei WHI-Autoren, dass die WHI-Studie in der Praxis mehr Schaden als Nutzen angerichtet hat (4), weil sie bei einer zu alten und zu kranken Studienpopulation durchgeführt worden war und weil ihre Resultate falsch interpretiert worden sind: «WHI results are being used inap-

TAB. 1 Patientencharakteristika der WHI-Studie

	Beobachtungsstudien	WHI-Studie (RCT)
Alter bei Studieneinschluss	Perimenopausal	Vor allem spätere Postmenopause
Body-Mass-Index	Normal	Ueberwiegend übergewichtig oder adipös
Gesundheitszustand	Normal	Weniger günstig, z.T. hyperten, vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren
Klimakterische Symptome	Vorhanden	ausgeschlossen
HET-Schema, verwendete Substanzen	Oestrogene allein oder zyklisch-kombiniert; 17beta -E2, CEE, verschiedene Gestagene; peroral und transdermal	Oestrogene allein oder fix-kombiniert; CEE und CEE+MPA; nur peroral
Interventionsphase	≥ 10 - 20 Jahre	CEE 7,2 J/CEE+MPA 5,6 J.

Vergleich der hauptsächlichen Merkmale der Studienpopulation in den klassischen Beobachtungsstudien zur MHT mit denjenigen der WHI-Population

Links: Die Studienteilnehmerinnen der Beobachtungsstudien wie zum Beispiel der Nurses' Health Study entsprechen weitgehend den durchschnittlichen Patientinnen in der täglichen Praxis, bei denen eine MHT erwogen wird.

Rechts: Bei den Frauen, die für die WHI rekrutiert worden sind, ist dies nicht der Fall: sie sind gemäss den Aufnahmekriterien asymptomatisch und deswegen im Durchschnitt bei der Randomisierung älter (mittleres Alter 63 Jahre) und weniger gesund: rund 50% wiesen bekannte Risikofaktoren auf wie Adipositas, Dyslipoproteinämie oder eine nicht korrekt behandelte Hypertonie, waren Raucherinnen, und litten an chronischen Erkrankungen wie Diabetes oder koronare Herzerkrankung.

appropriately in making decisions about treatment for women in their 40s and 50s» (4). Ein unerwartetes und mutiges Eingeständnis. Erstmals wird dabei von an der WHI beteiligten Ärzten offiziell festgehalten, dass die durchschnittliche Teilnehmerin an der WHI-Studie nicht der MHT-Anwenderin in der täglichen Praxis entspricht (Tabelle 1), und dass daher die in der WHI gewonnenen Daten nicht unbesehen auf die tägliche Praxis übertragen werden dürfen. Nach diesen Autoren leiden heute in den USA mindestens 20% der menopausalen Frauen unnötig an starken klimakterischen Beschwerden und weisen eine eingeschränkte Lebensqualität auf, da ihnen von ihren Ärzten wegen falscher Interpretation der WHI-Daten eine eindeutig indizierte MHT vorenthalten wird (4).

USA ist nicht Europa

In Europa sind die WHI-Daten einerseits wegen der andern Charakteristika unserer Patientinnen und andererseits wegen der unterschiedlichen verwendeten Hormonpräparate noch schlechter auf die Praxis übertragbar als in den USA. In der WHI-Studie wurden nur perorale konjugierte equine Estrogene (CEE) eingesetzt. Die transdermale Gabe von 17-beta-Estradiol wurde nicht geprüft. Auch das in der WHI-Studie eingesetzte Medroxy-Progesteron-Azetat (MPA), das sich wegen seiner glucocorticoiden Partialwirkung auf die Arterienwand und auf die Brust ungünstig auswirken kann, wird bei uns zur MHT nicht mehr verwendet. Dydrogesteron, mikronisiertes Progesteron und einige neuere in Europa eingesetzte synthetische Gestagene sind metabolisch deutlich günstiger.

TAB. 2 Ischämischer Schlaganfall in WHI entsprechend Framingham Score

WHI Trial, konjugierte equine Estrogene (CEE) allein

	Anzahl in % (aufs Jahr umgerechnet)		
	CEE (n=5310)	Placebo (n=5429)	HR (95% CI)†
Framingham stroke risk Score			
Niedriges Risiko, erste Tertile	7 (0.06)	7 (0.06)	0.89(0.34-2.31)
Mittleres Risiko, zweite Tertile	45 (0.33)	20 (0.14)	1.87(1.19-2.92)
Hohes Risiko, dritte Tertile	90 (0.70)	68 (0.52)	1.26(0.95-1.67)

Hendrix SL et al., Circulation 2006;113;2425-2434

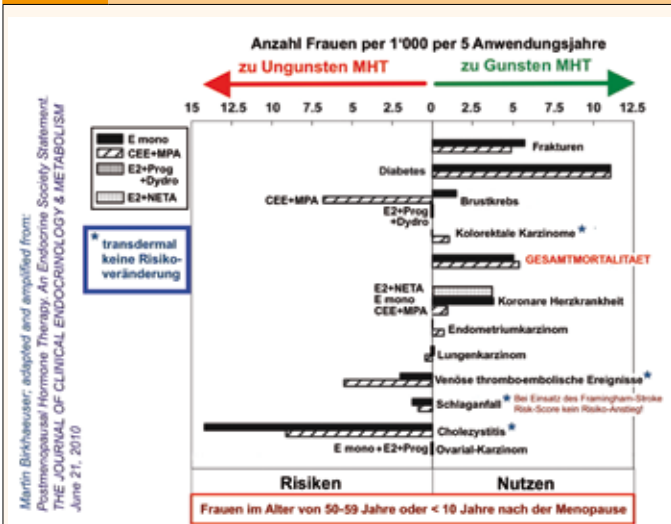
Berücksichtigung des Framingham Stroke Risk Scores (FSRC) zur Risikosenkung für cerebrovaskuläre Insulte (CVI) in der WHI-Studie

Unter Gabe von CEE allein steigt das CVI-Risiko in der ersten Tertile (Frauen mit niedrigem CVI-Risiko gemäss FSRC) nicht an, im Gegensatz zur erhöhten CVI-Inzidenz in der zweiten und dritten Tertile (Frauen mit mittlerem und hohem CVI-Risiko). Durch eine gezielte klinische Abklärung lässt sich somit das Risiko einer MHT minimieren.

Der FSRS umfasst Alter, Blutdruck, antihypertensive Therapie, Diabetes, Rauchen, früherer Myokardinfarkt oder kongestive Herzinsuffizienz, vorangegangener Schlaganfall oder TIA (Transient Ischemic Attack), Linkshypertrophie im EKG und relevantes Herzgeräusch (12). In einer revidierten Formel werden für den FSRS noch die Laborparameter totales Cholesterin und HDL-Cholesterin berücksichtigt (13).

ABB. 1

Nutzen und Risiken einer MHT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren



Nutzen und Risiken einer MHT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, ausgedrückt als Anzahl betroffener Frauen per 1000 Frauen per 5 Anwendungsjahre.

Modifiziert nach älteren graphischen Darstellungen von Manson & Kaunitz (4; Basis: Manson et al, 2013 (16)) und Stuenkel et al. (15; Basis: Guidelines der Endocrine Society von 2010 (17)). Erweitert um die Angaben zur transdermalen Estrogengabe und zum Einsatz von Progesteron und Dydrogesteron als Gestagenkomponente (Basis: Schweiz. Expertenbrief (9)).

Original-Zitate aus «Getting Clinical Care back on Track»

(JAE Manson & AM Kaunitz; NEJM 2016; 374:903-806).

«WHI results are being used inappropriately in making decisions about treatment for women in their 40s and 50s»

«A consensus has emerged that the benefits of hormone therapy are likely to out-weigh the risks»

«Systemic hormone therapy is the most effective treatment currently available for climacteric symptoms and should be recommended for women with moderate-to-severe vasomotor symptoms, in the absence of contraindications»

«Untreated menopausal symptoms are associated with higher health care costs and loss of work productivity»

«The gap in provision of appropriate treatment has left an opening for a burgeoning market for untested and unregulated alternative treatments» ... «This constellation of circumstances could be harmful to the health of peri- and post-menopausal women»

«Reluctance to treat menopausal symptoms has derailed and fragmented the clinical care of midlife women, creating a large and unnecessary burden of suffering»

Messbare negative Konsequenzen der WHI-Studie

Leider gibt es bis heute nur wenige Studien dazu, wie sich das Unterlassen einer an sich indizierten MHT auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Frauen auswirkt. Vier dieser Studien seien hier zusammengefasst.

Erhöhte Mortalität bei Unterlassen einer MHT in der Postmenopause

Im Vergleich zu 2001 ging in den USA die Verschreibung einer MHT im Jahre 2002 um 28%, bis 2011 um 70% und bis 2015 um 80–85% zurück (4, 7, 8). Sarrel et al (5) untersuchten die Folgen dieses Rückganges auf die Mortalität. Durch Metaanalysen, welche alle grossen Beobachtungsstudien zur MHT wie die Nurses' Health Study (NHS) mit einschlossen, wurde ermittelt, wie viele vor allem kardiovaskuläre Todesfälle bei im Alter von 50 bis 59 Jahren hysterektomierten Frauen durch eine korrekte Estrogen-Ersatz-Therapie (ERT) hätten vermieden werden können. Diese auf zwei US-Datensammlungen beruhende Berechnung ergibt als Folge des Unterlassens einer indizierten ERT eine korrigierte Exzessmortalität von 40 292 resp. 48 835 zusätzlichen Todesfällen pro Jahr. Somit verstarben nach 2002 als Folge der WHI-Studie Tausende von Frauen vorzeitig, weil ihnen eine an sich indizierte Estrogen-Gabe vorenthalten wurde. Leider konnten die zusätzlich verlorenen Jahre an guter gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht ermittelt werden.

Erhöhte Mortalität nach frühem Absetzen einer MHT in der Postmenopause

Mikkola et al. (6) zeigten bei 332 202 über 40-jährigen finnischen Frauen, die ihre MHT zwischen 1994 und 2009 abgebrochen hatten, dass das Risiko, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden, im ersten Jahr nach dem Absetzen signifikant anstieg (standardisierte Mortalitäts-Ratio 1,26; 95% Vertrauensintervall 1,16–1,37), um danach wieder abzufallen. Wurde die MHT in einem Alter von weniger als

60 Jahren (also innerhalb des «günstigen Fensters») abgebrochen, so verdoppelte sich dadurch die kardiovaskuläre Mortalität signifikant (1,94; 1,51–2,48). Dieser Risikoanstieg findet sich dagegen nach Absetzen der MHT im Alter von ≥ 60 Jahren nicht mehr.

Erhöhte Mortalität bei Nichtbeginn einer MHT bei Frauen mit Hysterektomie mit und ohne bilaterale Ovariectomie

Parker et al. (7) verglichen in der Nurses' Health Study (NHS) bei hysterektomierten Frauen in den beiden Gruppen mit (n=16914) und ohne (n=13 203) gleichzeitiger bilateraler Ovariectomie die Folgen für die totale Mortalität (7) und die Todesfälle an bestimmten Krankheiten. In der Gesamtpopulation verstarben während der Beobachtungszeit von 28 Jahren 16,8% der hysterektomierten Frauen mit bilateraler Oophorektomie gegenüber 13,3% der hysterektomierten Frauen mit erhaltenen Ovarien (multivarianz-korrigierte Hazard Ratio (HR) 1,13, 95% Vertrauensintervall 1,06–1,21). In der Untergruppe der jüngeren Frauen (Alter bei der bilateralen Oophorektomie < 50 Jahre) führte der Verzicht auf eine Estrogen-Substitution (ERT) zu einer um 41% signifikant erhöhten totalen Mortalität. Dagegen war die Mortalität nicht erhöht, wenn zum Zeitpunkt der Befragung oder zuvor eine ERT befolgt wurde.

Bei Annahme einer Überlebenszeit von 35 Jahren nach der Oophorektomie beträgt die Anzahl notwendiger Ovariectomien bis zum Eintreten eines Todesfalls («number to harm») für die totale Mortalität 58, für einen koronaren Herztod 533 und für den Tod an einem Lungenkarzinom 550 (7). Diese Studie (7) illustriert, dass der Wegfall der ovariellen Estrogene als Folge einer bilateralen Ovariectomie unter 50 Jahren bei Frauen, denen eine ERT vorenthalten wird, mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität verbunden ist.

Anstieg an Fragilitätsfrakturen nach Wegfall der ERT

Eine kalifornische Studie fand bei 80 955 Frauen, dass nach der WHI-Studie parallel zu Abnahme der MHT-Verordnungen um 85%, die

Anzahl der Schenkelhalsfrakturen um 55% anstiegen (8). Frauen, welche ihre MHT abgesetzt hatten, besaßen im Vergleich zu denjenigen, die ihre Estrogeneinnahme weiterführten, ein signifikant höheres relatives Risiko (RR) für eine Schenkelhalsfraktur (RR=1,55; 95% Vertrauensintervall, 1,36–1,77; p=0,0001). Zudem stieg innerhalb des ersten Jahres nach der Schenkelhalsfraktur die Mortalität um ca. 25%. Weitere 25% der Betroffenen benötigten eine Langzeitpflege, und 50% litten an einem langdauernden Mobilitätsverlust (8).

Wenn eine Abnahme der MHT um 50% zu einem um 50% erhöhten Frakturrisiko führt, entspricht dies für die USA 43'000 zusätzlichen durch eine MHT vermeidbare Frakturen pro Jahr (8).

Vermeiden ernsthafter Nebenwirkungen

Erfassen von Risikopatientinnen durch Anamnese und klinische Untersuchung

Durch eine Nutzen-Risiko-Evaluation mit gezielter Anamnese und klinischer Untersuchung können schwere Nebenwirkungen einer MHT vermieden werden. Dies wurde bereits 2006 am Beispiel des cerebrovaskulären Insults (CVI) unter MHT bewiesen (Tab. 2; 11). Durch Anwendung des Framingham Stroke Risk Score (FSRS) können die Risikofälle herausgefiltert werden (11–13). In der WHI-Studie ist bei den gesunden Frauen innerhalb der ersten Tertile des FSRS das Risiko für ischämische cerebrovaskuläre Insulte unter CEE (0,625 mg peroral pro Tag) im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Der Risikoanstieg beschränkt sich somit auf Frauen in der zweiten und dritten Tertile des FSRS, die trotz bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und vorbestehenden Erkrankungen eine MHT begonnen hatten.

Wahl der Verabreichungsform, Estrogen-Dosis

Die optimale Wahl der Verabreichungsform hilft schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Besteht ein Verdacht auf ein individuell erhöhtes Risiko für thrombo-embolische Ereignisse (VTE) oder einen CVI, oder liegt der BMI über 30 kg/m², so soll Estra-

diol transdermal verabreicht und eine Estradiol-Dosis über 50 µg/Tag vermieden werden (9, 10, 14, 15, 18, 19). Damit kann ein zusätzlicher Risikoanstieg für VTE und CVI verhindert werden. Die Korrelation der Inzidenz von VTE und CVI mit dem Altersanstieg wird dadurch jedoch nicht eliminiert.

Die Gestagen-Komponente

In der WHI-Studie wird durch die Zugabe von MPA zum Estrogen generell das Risiko verschlechtert. Die Wahl des Gestagens beeinflusst die Nutzen-Risiko-Bilanz einer MHT. So steigert das in der WHI-Studie verwendete MPA das VTE-Risiko oraler Estrogene signifikant, Progesteron oder Dydrogesteron dagegen nicht. Zudem scheint die kontinuierlich-kombinierte MHT ein höheres VTE-Risiko zu haben als die sequenzielle (10).

Der in der WHI unter CEE+MPA nach 5,2 Jahren nicht signifikante Anstieg des Brustkrebs-Risikos (HR 1,24; 95% CI 0,75–2,05; 9) korreliert mit der Einnahmedauer und ist die Folge der Beigabe von MPA zu CEE: unter CEE allein sinkt das Risiko. Das Risiko geht nach Ende der CEE/MPA-Einnahme progressiv zurück. Progesteron und Dydrogesteron scheinen sich auch an der Brust nach europäischen Daten nicht negativ auszuwirken. Nach unabhängigen Daten aus Frankreich und Finnland könnte das Risiko mit mikronisiertem Progesteron und mit Dydrogesteron weniger als mit synthetischen Gestagenen ansteigen oder sich sogar gleich wie unter Estrogen-Monotherapie verhalten (9, 10, 20–22).

Heutige Nutzen-Risiko-Bilanz der MHT unter Berücksichtigung der transdermalen Estrogengabe und der in Europa gebräuchlichen Gestagene

Die bisher letzte grosse Analyse zur WHI-Studie (16) und die weitgehend übereinstimmenden neuen Empfehlungen zur MHT der Endocrine Society (15,17), der SMG (9), der NICE (UK; 14) und der IMS (10) wurden in kurzer Folge publiziert. Es ist daher wahr-

Take-Home Message

- ◆ An der WHI-Studie beteiligte Forscher halten fest, dass die Resultate dieser Studie falsch auf die Peri- und frühen Postmenopause übertragen worden sind, und dass in den USA 20% der Frauen zwischen 45 und 55 Jahren unnötig an starken klimakterischen Beschwerden mit eingeschränkter Lebensqualität leiden, weil ihnen wegen der falschen Interpretation der WHI-Studie eine indizierte Estrogeneinnahme vorenthalten wird.
- ◆ Nach 2002 verstarben als Folge der WHI-Studie Tausende von Frauen vorzeitig, weil ihnen eine Estrogen-Gabe verweigert wurde.
- ◆ Eine Abnahme der MHT um 50% führte in den USA zu einem um 50% erhöhten Frakturrisiko. Dies entspricht für die USA 43'000 zusätzlichen durch eine MHT vermeidbaren Frakturen pro Jahr.
- ◆ Die MHT bleibt die wirksamste Behandlungsmöglichkeit schwerer klimakterischer Beschwerden. Die Dauer einer MHT muss nicht willkürlich limitiert werden. Bei der Abwägung einer MHT-Verordnung zur Behandlung menopausaler Beschwerden stellen präventive Wirkungen der Estrogene wie die Senkung der koronaren Morbidität und Mortalität einen «Zusatznutzen» aber keine eigenständige Indikation dar, mit Ausnahme der Osteoporose-Prophylaxe zur Frakturprävention.
- ◆ Die Berücksichtigung vorbestehender Risikofaktoren bei der Nutzen-Risiko-Analyse erlaubt es, allfällige ernsthafte Nebenwirkungen einer MHT weitgehend zu vermeiden. Doch wäre es falsch, angesichts des gesicherten eindeutigen Nutzens einer MHT wiederum in eine unkritische Euphorie zu verfallen.

Messages à retenir

- ◆ Des investigateurs ayant participé à l'étude WHI constatent que les résultats obtenus dans cette étude ont été injustement transposés à la période péri- et immédiatement post-ménopausique. Aux Etats-Unis 20% des femmes entre 45 et 55 ans souffrent de manière injustifiée de troubles de la ménopause non-traités. Il en suit une détérioration de leur qualité de vie. Le traitement adéquat ne leur est pas offert en raison d'une interprétation fautive des résultats de la WHI.
- ◆ Depuis 2002, des milliers de femmes sont décédées prématurément, parce qu'un traitement aux oestrogènes leur avait été refusé
- ◆ Aux Etats Unis, une diminution du traitement hormonal de la ménopause (THM) de 50% a provoqué une augmentation de 50% du risque de fracture. Ceci correspond à 43'000 fractures (ostéoporotiques) par an qui auraient pu être évitées à l'aide d'un THM.
- ◆ Le THM reste le traitement le plus efficace pour les troubles sévères de la ménopause. Le THM ne doit pas être limité dans le temps de manière arbitraire. En pesant le pour et le contre d'un THM, les effets préventifs des oestrogènes (p.ex. sur la morbidité et la mortalité coronarienne) sont des bénéfices additionnels, mais ils ne représentent pas d'indications en soi. Par contre, la prophylaxie primaire de l'ostéoporose avec prévention de fractures est une indication indépendante.
- ◆ En tenant compte d'éventuels facteurs de risques préexistants lors de l'analyse du risque-bénéfice pour un THM, la plupart des éventuels effets secondaires sérieux d'un THM peuvent être évités. Vu les bénéfices incontestés d'un THM, il serait pourtant faux de se laisser gagner à nouveau par une euphorie irréfléchie.

scheinlich, das sich an der Nutzen-Risiko-Beurteilung der MHT in den nächsten Jahren nur wenig ändern wird. Alle Guidelines stimmen darin überein, dass bei gegebener Indikation, korrekter Individualisierung und frühem Beginn («Window of Opportunity») die Vorteile einer MHT die Nachteile übersteigen. Die MHT bleibt bei schweren klimakterischen Beschwerden die wirksamste Behandlungsmöglichkeit. Die Dauer einer MHT muss nicht willkürlich limitiert werden (9, 10). Bei der Abwägung einer MHT-Verordnung zur Behandlung menopausaler Beschwerden stellen präventive Wirkungen der Estrogene wie die Senkung der koronaren Morbidität und Mortalität einen «Zusatznutzen» aber keine eigenständige Indikation dar, mit Ausnahme der Osteoporose-Prophylaxe zur Frakturprävention. Die Schweiz. Menopausengesellschaft (9) anerkennt gleich wie die IMS (10) die MHT als beste Prävention von Fragilitätsfrakturen in der frühen Postmenopause. Die MHT ist die einzige heute verfügbare Therapie mit gesicherter Frakturreduktion bei Frauen mit Osteopenie (10, 14).

Abbildung 1 stellt graphisch die Nutzen und Risiken einer MHT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren dar, wie sie sich aus der heute vorliegenden Literatur ergibt. Dabei muss man sich bewusst sein, dass die Datenlage zu CEE und CEE+MPA von der WHI-Studie, einem grossen RCT, bestimmt wird, diejenigen zur transdermalen Therapie und zu Progesteron/Dydrogesteron auf (meist grossen) Beobachtungsstudien beruhen. Die Evidenzlevel sind somit nicht die gleichen.

Nur die konsequente Befolgung der Grundregel, allfällige vorbestehende Erkrankungen und Risikofaktoren durch eine solide Anamnese und ein korrekte klinische Untersuchung früh zu erkennen, erlaubt es, diese bei der Indikation für eine MHT in der Nutzen-Risiko-Analyse zu berücksichtigen und allfällige ernsthafte Nebenwirkungen einer MHT so weit als möglich zu vermeiden. Leider haben es die WHI-Autoren nach der beiläufigen und in allen Übersichten leider übersehenen Publikation des Beispiels «Schlaganfall» im Jahre 2006 (11) unterlassen, diesen praktisch wichtigen Aspekt weiter zu verfolgen. Es wäre aber falsch, angesichts des gesicherten eindeutigen Nutzens einer MHT wie Ende des letzten Jahrhunderts wieder in eine unkritische Euphorie zu verfallen.

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern
Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Naftolin F, Schneider HPG and Sturdee DW for The Writing Group of the IMS Executive Committee, with contributions from the other members of the Executive Committee: Birkhäuser M, Brincat MP, Gambacciani M, Genazzani AR, Limphayom KK, O'Neill S, Palacios S, Pines A, Siseles N, Tan D, and Burger HG. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society.. Revised October 15, 2004. IMS Statements. http://www.imsociety.org/comments_and_press_statements.php
2. Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M, Stellungnahme der INTERNATIONALEN MENOPAUSEN-GESELLSCHAFT zu 1. „Hormontherapie und koronarer Herzkrankheit“ (14. Februar 2006) und 2. „Hormontherapie und Mammakarzinom“ (11. April 2006). Eine Antwort auf die kürzlichen Veröffentlichungen zur Women's Health Initiative und zur Nurses' Health Study. IMS Statements. http://www.imsociety.org/comments_and_press_statements.php
3. Birkhäuser M. Editorial: Und wieder «Hormonkrise»? GYNÄKOLOGIE 2002; 7(6): 1-3
4. Manson JAE and Kaunitz AM. Menopause Management - Getting Clinical Care back on Track. NEJM 2016; 374:903-806.
5. Sarrel PM, Njike VY, Vivante V, Katz DL (2013) The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years. Am J Public Health 103: 1583-8
6. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metabol 2015; 100: 4588-4594.
7. Parker WH, Feskanich D, Broder ME, et al.(2013) Long-Term Mortality Associated With Oophorectomy Compared With Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study. Obstet Gynecol 121: 709-16
8. Karim R, Dell RM, Greene DF et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. Menopause . 2011 November ; 18(11): 1172-1177.
9. Expertenbrief der SGGG No 42. Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT) M. Birkhäuser, R. Bürki, C. De Geyter, B. Imthurn, K. Schiessl, I. Streuli, P. Stute, D. Wunder. 2015; http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/42_Menopausale_Hormon-Therapie_2015.pdf
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19: 109-150.
11. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Criqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J; WHI Investigators: Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006;113:2425-2434.
12. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. The Framingham Heart Study. JAMA 2003;290:1049-1056.
13. D'Agostino RD, Vasan RS, Pencina MJ et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-753.
14. NICE Guidelines. Menopause: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopausediagnosisandmanagement1837330217413> (12.11.15).
15. Stuenkel CA et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3975-4011
16. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310: 1353-68.
17. Santen R et al. Postmenopausal hormone therapy. Endocrine Society Scientific Statement. J Endocrin Metab 2010; 95 (Suppl 1): 51-566.
18. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008;336:1227-1231
19. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010;340:c2519
20. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103-11
21. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One 2013;8:e78016
22. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obstet Gynecol 2009;113:65-73